BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xtandi 40 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En mjuk kapsel innehåller 40 mg enzalutamid.

Hjälpämne med känd effekt:
En mjuk kapsel innehåller 52,4 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.
Vita till benvita, avlånga, mjuka kapslar (ca 20 mm x 9 mm) märkta med “ENZ” i svart färg på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xtandi är indicerat för:
- behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.1).
- behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Den rekommenderade dosen är 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos.

Medicinsk kastrering med en LHRH-analog ska fortsätta vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Om en patient missar att ta Xtandi vid den vanliga tidpunkten, ska den förskrivna dosen tas så nära den vanliga tiden som möjligt. Om en patient missar en dos under en hel dag, ska behandlingen återupptas nästa dag med den vanliga dagliga dosen.

Om en patient utvecklar toxiska symtom ≥ grad 3 eller en icke tolererbar biverkning, gör ett uppehåll med doseringen i en vecka eller tills symtomen förbättrats till ≤ grad 2. Återuppta sedan samma dos eller, om det är motiverat, en lägre dos (120 mg eller 80 mg).

Samtidig behandling med starka CYP2C8-hämmare
Samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare bör om möjligt undvikas. Om patienten måste behandlas samtidigt med starka CYP2C8-hämmare, ska dosen av enzalutamid minskas till 80 mg en gång dagligen. Om

samtidig behandling med CYP2C8-hämmare avbryts, ska enzalutamid-dosen återgå till den dos som gavs innan behandlingen med den starka CYP2C8-hämmaren påbörjades (se avsnitt 4.5).

Äldre personer
Ingen dosjustering är nödvändig för äldre personer (se avsnitt 5.1. och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class A, B eller C). En ökad halveringstid har dock observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av enzalutamid för den pediatriska populationen vid indikationen metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män.

Administreringssätt
Xtandi är avsett för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela med vatten och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för krampanfall
Försiktighet bör iakttas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampanfall öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi (se avsnitt 4.8). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas.

Samtidig behandling med andra läkemedel
Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion
Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp.

Kraftigt nedsatt leverfunktion
En ökad halveringstid för läkemedlet har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5) kan öka.

Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom
Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥ 45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertension. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet
För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas.

Användning med kemoterapi
Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas.

Hjälpämnen
Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Överkänslighetsreaktioner
Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka enzalutamidexponeringen

CYP2C8-hämmare
CYP2C8 spelar en viktig roll vid elimineringen av enzalutamid och vid bildandet av dess aktiva metabolit. Efter peroral tillförsel av den starka CYP2C8-hämmaren gemfibrozil (600 mg två gånger dagligen) till friska män, ökade AUC för enzalutamid med 326 %, medan C_{max} för enzalutamid minskade med 18 %. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten, ökade AUC med 77 % medan C_{max} minskade med 19 %. Starka hämmare (t.ex. gemfibrozil) av CYP2C8 ska undvikas eller användas med försiktighet vid behandling med enzalutamid. Om patienter måste behandlas samtidigt med en stark CYP2C8-hämmare, ska enzalutamiddosen minskas till 80 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-hämmare
CYP3A4 spelar en mindre roll i metabolismen av enzalutamid. Efter peroral tillförsel av den starka CYP3A4-hämmaren itrakonazol (200 mg en gång dagligen) till friska män, ökade AUC för enzalutamid med 41 % medan C_{max} förblev oförändrat. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten, ökade AUC med 27 % medan C_{max} återigen förblev oförändrat. Ingen dosjustering är nödvändig när Xtandi ges tillsammans med CYP3A4-hämmare.

CYP2C8- och CYP34-inducerare
Efter oral administrering av den måttliga CYP2C8-induceraren och starka CYP3A4-induceraren rifampin (600 mg en gång dagligen) till friska män minskade AUC av enzalutamid plus den aktiva metaboliten med 37 % medan C_{max} förblev oförändrat. Ingen dosjustering krävs när Xtandi administreras samtidigt med inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4.

Enzalutamids potential att påverka exponeringen för andra läkemedel

Enzyminduktion
Enzalutamid är en potent enzyminducerare och ökar syntesen av många enzymer och transportörer. Interaktion med många vanliga läkemedel som utgör substrat för enzymer eller transportörer kan därför förväntas. Minskningen av plasmakoncentrationer kan vara betydande, och leda till utebliven eller reducerad klinisk effekt. Det finns också en risk för ökad bildning av aktiva metaboliter. Enzymer som kan induceras inkluderar CYP3A i lever och tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 och uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferas (UGTs - glukoronidkonjugerande enzymer). Transportproteinet P-gp kan också induceras och troligtvis även andra transportörer, t.ex. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), bröstcancerresistent protein (BCRP) och den organiska anjontransporterande polypeptiden 1B1 (OATP1B1).

In vivo-studier har visat att enzalutamid är en kraftig inducerare av CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP2C9 och CYP2C19. Samtidig administrering av enzalutamid (160 mg en gång dagligen) med enstaka perorala doser av känsliga CYP-substrat till patienter med prostatacancer, resulterade i en 86 %-ig minskning av midazolams AUC (CYP3A4-substrat), en 56 %-ig minskning av S-warfarins AUC (CYP2C9-substrat) och en 70 %-ig minskning av AUC för omeprazol (CYP2C19-substrat). UGT1A1 kan också ha blivit inducerat. I en klinisk studie på patienter med metastaserande CRPC hade Xtandi (160 mg en gång dagligen) ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst administrerat docetaxel (75 mg/m^2 med infusion var 3:e vecka). AUC för docetaxel minskade med 12 % [geometriskt medelvärde (GMR) =0,882 (90 % KI: 0,767, 1,02)] medan C_{max} minskade med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834, 1,11)].

Interaktioner förväntas med vissa läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv transport. Om deras terapeutiska effekt är av stor betydelse för patienten och dosjustering inte kan utföras baserat på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer, ska dessa läkemedel undvikas eller användas med försiktighet. Risken för leverskada efter administrering av paracetamol misstänks vara högre för patienter som samtidigt behandlas med enzyminducerare.

Läkemedelsgrupper som kan påverkas inkluderar, men är inte begränsat till:

- Analgetika (t.ex. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (t.ex. klaritromycin, doxycyklin)
- Cytostatika (t.ex. kabazitaxel)
- Antikoagulantia (t.ex. acenokumarol, warfarin)
- Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyra)
- Antipsykotika (t.ex. haloperidol)
- Betablockerare (t.ex. bisoprolol, propranolol)
- Kalciumantagonister (t.ex. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjärtglykosider (t.ex. digoxin)
- Kortikosteroider (t.ex. dexametason, prednisolon)
- Hiv-antivirala medel (t.ex. indinavir, ritonavir)
- Sömnmedel (t.ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statiner metaboliserade via CYP3A4 (t.ex. atorvastatin, simvastatin)
- Sköldkörtelmedel (t.ex. levotyroxin)

Enzalutamids fullständiga induktionspotential kan visa sig först ungefär 1 månad efter behandlingsstart, när steady-state plasmakoncentrationer för enzalutamid har uppnåtts. Viss induktionseffekt kan dock visa sig tidigare. Patienter som tar läkemedel som är substrat till CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1 ska utvärderas för eventuell förlust av farmakologiska effekter (eller effektökning i de fall aktiva

metaboliter bildas) under den första månaden med enzalutamidbehandling och dosjusteringar bör övervägas när så är lämpligt. Med hänsyn till den långa halveringstiden för enzalutamid (5,8 dagar, se avsnitt 5.2), kan effekterna på enzymer kvarstå i en månad eller längre efter avslutad enzalutamidbehandling. En gradvis dosminskning av det läkemedel som tas samtidigt kan vara nödvändig när behandlingen med enzalutamid avslutas.

CYP1A2 och CYP2C8-substrat
Enzalutamid (160 mg en gång dagligen) förorsakade inte någon kliniskt relevant förändring i AUC eller C_{max} för koffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC för pioglitazon ökade med 20 % medan C_{max} minskade med 18 %. AUC och C_{max} för koffein minskade med 11 % respektive 4 %. Ingen dosjustering är indicerad när CYP1A2- eller CYP2C8-substrat ges samtidigt med Xtandi.

P-gp-substrat
In vitro-data tyder på att enzalutamid kan vara en hämmare av transportproteinet P-gp. Enzalutamids effekt på P-gp-substrat har inte utvärderats *in vivo*. Vid klinisk användning kan dock enzalutamid vara en inducerare av P-gp via aktivering av den nukleära pregnanreceptorn (PXR). Läkemedel med ett smalt terapeutiskt intervall och som är P-gp-substrat (t.ex. kolkicin, dabigatranetexilat, digoxin) ska användas med försiktighet när de ges samtidigt med Xtandi vilket kan kräva en dosjustering för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

BCRP-, MRP2-, OAT3- och OCT1-substrat
Baserat på *in vitro*-data, kan inhibering av BCRP och MRP2 (i tarmarna), liksom organiska anjon-transportören 3 (OAT3) och organiska katjontransportören 1 (OCT1) (systemiskt) inte uteslutas. Teoretiskt kan induktion av dessa transportörer också vara möjlig och nettoeffekten är för närvarande okänd.

Läkemedel som förlänger QT intervallet
Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Xtandi med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

Effekten av mat på enzalutamids effekt
Mat har inte någon klinisk signifikant effekt på enzalutamids exponering. Xtandi gavs utan hänsyn till mat i de kliniska prövningarna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder
Det finns inga humandata för användning av Xtandi vid graviditet och detta läkemedel ska inte användas av kvinnor i fertil ålder.

Preventivmedel för män och kvinnor
Det är inte känt huruvida enzalutamid eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Kondom krävs under behandling och i 3 månader efter behandling med enzalutamid om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten har samlag med en fertil kvinna måste kondom och annan form av preventivmedel användas under behandling och i 3 månader efter behandling. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet
Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Enzalutamid är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning
Enzalutamid ska inte användas av kvinnor.

Fertilitet
Djurstudier visade att enzalutamid påverkade reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enzalutamid kan ha en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom psykiatriska och neurologiska biverkningar, inkluderande krampanfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter med krampanfall i anamnesen eller andra predisponerande faktorer (se avsnitt 4.4) bör upplysas om risken med att köra bil eller framföra fordon. Inga studier har utförts för att fastställa enzalutamids effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke-patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni.

Krampanfall inträffade hos 0,5 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna.

Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4).

Tabellsammanfattning av biverkningar
Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetgrad.

Tabell 1: Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhets-störning, rastlösa ben-syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion
** Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

Beskrivning av utvalda biverkningar

Krampanfall
I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (<0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall.

I AFFIRM-studien upplevde 6 av 800 behandlade patienter (0,8 %) som fått kemoterapi ett krampanfall efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampanfall inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampanfall. I PREVAIL-studien upplevde en patient (0,1 %) av 871 kemoterapinaiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1 %) som fick placebo, ett krampanfall. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8 %) kemoterapinaiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3 %), ett krampanfall.

Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen antidot mot enzalutamid. I händelse av en överdos, avsluta behandlingen med enzalutamid och initiera allmänna understödjande åtgärder där hänsyn tas till att halveringstiden är 5,8 dagar. Patienter kan ha en ökad risk för krampanfall efter en överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism
Prostatacancer är känd för att vara androgenkänslig och svarar på hämning av androgenreceptorsignalering. Trots låga eller till och med odetekterbara nivåer av serumandrogen fortsätter androgenreceptorsignaleringen att främja sjukdomsprogressionen. Stimulering av tumörcellstillväxt via androgenreceptorn kräver cellkärnelokalisering och DNA-bindning. Enzalutamid är en potent androgenreceptorsignalhämmare som blockerar flera steg i androgenreceptorsignaleringsvägen. Enzalutamid hämmar bindningen av androgener till androgenreceptorn kompetitivt, hämmar translokering till kärnan för aktiverade receptorer och hämmar föreningen av den aktiverade androgenreceptorn med DNA. Detta sker även vid överuttryck av androgenreceptorn och i prostatacancerceller som är resistenta mot antiandrogener. Enzalutamidbehandling minskar tillväxten av prostatacancerceller och kan inducera cancercelldöd och tumörregression. I prekliniska studier saknar enzalutamid agonistisk aktivitet på androgenreceptorn.

Farmakodynamisk effekt
I en fas 3 klinisk prövning på patienter som falerat på tidigare cytostatikabehandling med docetaxel, fick 54 % av patienterna som behandlats med enzalutamid och 1,5 % av patienterna som fick placebo minst en 50 % minskning av PSA-värdet jämfört med baseline-värdet.

Klinisk effekt och säkerhet
Enzalutamids effekt fastställdes i två randomiserade placebokontrollerade, multicenterstudier i fas 3 [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] på patienter med progressiv metastaserande prostatacancer med misslyckad androgen deprivationsbehandling. [luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analog eller efter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studien rekryterade kemoterapinaiva patienter, medan AFFIRM-studien rekryterade patienter som tidigare fått docetaxel. Alla patienter fortsatte med en LHRH-analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades Xtandi oralt med en dos om 160 mg dagligen. I båda de kliniska studierna fick patienterna placebo i kontrollarmen och patienterna fick ta, men behövde inte ta prednison (maximal tillåten daglig dos var 10 mg prednison eller motsvarande).

Förändringar av serumkoncentrationen av PSA enbart, förutsäger inte alltid klinisk nytta. I båda studierna rekommenderades patienterna därför att stå kvar på sina studieläkemedel tills avbrottskriterierna för respektive studie var uppfyllda enligt specifikationerna nedan.

MDV3100-03 (PREVAIL) studien (kemoterapinaiva patienter)

Totalt 1 717 asymtomatiska eller lätt symtomatiska kemoterapinaiva patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen enzalutamid oralt vid en dos om 160 mg en gång dagligen (N = 872) eller placebo oralt en gång dagligen (N = 845). Patienter med visceral sjukdom, patienter med en anamnes på lätt till måttlig hjärtsvikt (NYHA-klass 1 eller 2) och patienter som tar läkemedel som förknippas med sänkning av tröskeln för krampanfall inkluderades. Patienter med en tidigare anamnes på krampanfall eller ett tillstånd som kan predisponera för krampanfall och patienter med måttlig till svår smärta av prostatacancer exkluderades. Studiebehandling pågick till sjukdomsprogression (tecken på radiografisk progression, en skelettrelaterad händelse eller klinisk progression) och vid insättande av antingen en cytotoxisk kemoterapibehandling eller ett prövningsläkemedel eller till oacceptabel toxicitet.

Patientdemografi och sjukdomskarakteristiska vid baseline balanserades mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 71 år (intervall 42-93) och den etniska fördelningen var 77 % kaukasier, 10 % asiater, 2 % svarta och 11 % annat eller av okänt etniskt ursprung. Sextioåtta procent (68 %) av patienterna hade ECOG funktionsstatus 0 och 32 % av patienterna hade ECOG funktionsstatus 1. Smärtbedömning vid baseline var 0-1 (asymtomatisk) hos 67 % av patienterna och 2-3 (lätt symtomatisk) hos 32 % av patienterna enligt definition på skalan Brief Pain Inventory Short Form (värsta smärta under de senaste 24 timmarna på en skala från 0 till 10). Cirka 45 % av patienterna hade mätbar mjukvävnadssjukdom vid studiestart och 12 % av patienterna hade viscerala (lungor och/eller lever) metastaser.

Co-primära endpoints var total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Förutom co-primära endpoints bedömdes nyttan också med hjälp av tid till insättning av cytotoxisk kemoterapi, bästa totalt mjukvävnadssvar, tid till första skelettrelaterad händelse, PSA-svar (≥50 % minskning från baseline), tid till PSA-progression och tid till degradering av FACT-P totalpoäng.

Radiografisk progression bedömdes med sekventiella bildstudier definierade i kriterierna från Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (för skelettlesioner) och/eller kriterierna från Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (för mjukvävnadslesioner). rPFS analyserades med hjälp av centralt granskad radiografisk bedömning av progression.

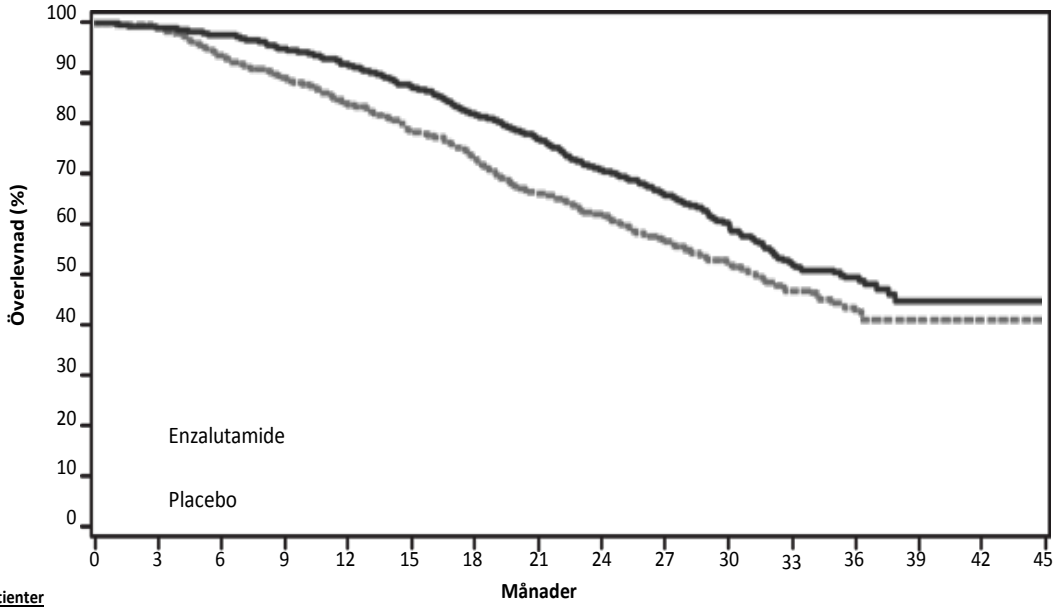
Vid den förspecificerade interimanalysen av total överlevnad, där 540 dödsfall observerades, visade behandling med enzalutamid en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med placebo behandling med en minskning i risk för dödsfall med 29,4 % (241 av 872) [HR=0,706, (95 % KI: 0,596; 0,837), p < 0,0001]. En uppdaterad överlevnadsanalys utfördes när 784 dödsfall observerades. Resultaten från denna analys överensstämde med interimanalysen (Tabell 2, Figur 1). Vid den uppdaterade analysen hade 52 % av enzalutamidbehandlade och 81 % av placebobehandlade patienter mottagit efterföljande behandlingar mot metastatisk CRPC som kan förlänga den totala överlevnaden.

Tabell 2: Total överlevnad hos patienter behandlade med antingen enzalutamid eller placebo i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analys)

	Enzalutamid (N = 872)	**Placebo (N = 845)**
Förspecificerad interimanalys		
Antal dödsfall (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	32,4 (30,1 NR)	30,2 (28,0 NR)
P-värde[a]	< 0,0001	
Riskkvot (95 % KI)[b]	0,71 (0,60, 0,84)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Antal dödsfall (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	35,3 (32,2 NR)	31,3 (28,8, 34,2)
P-värde [a]	0,0002	
Riskkvot (95 % KI)[b]	0,77 (0,67, 0,88)	

[a] P-värde hämtat från ett icke-stratifierat log-rank-test
[b] Riskkvot hämtad från en icke-stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot <1 förespråkar enzalutamid
NR, ej uppnått.

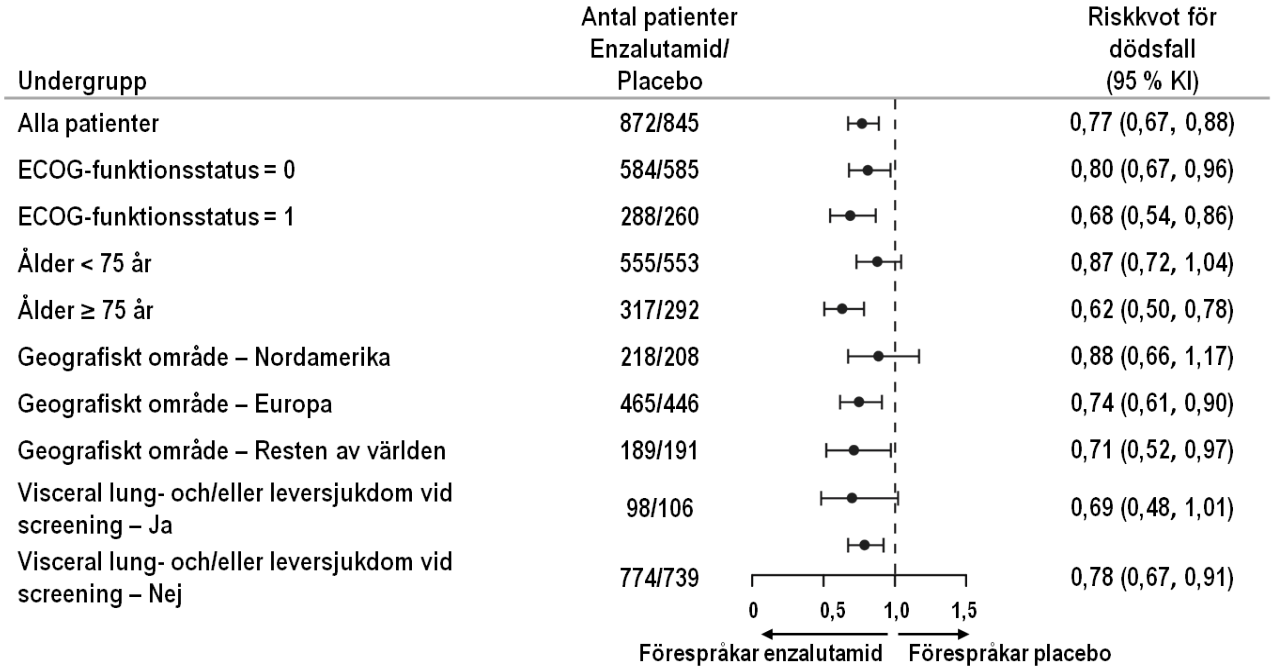
Figur 1: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor baserat på en uppdaterad överlevnadsanalys i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analys)



Riskpatienter																
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

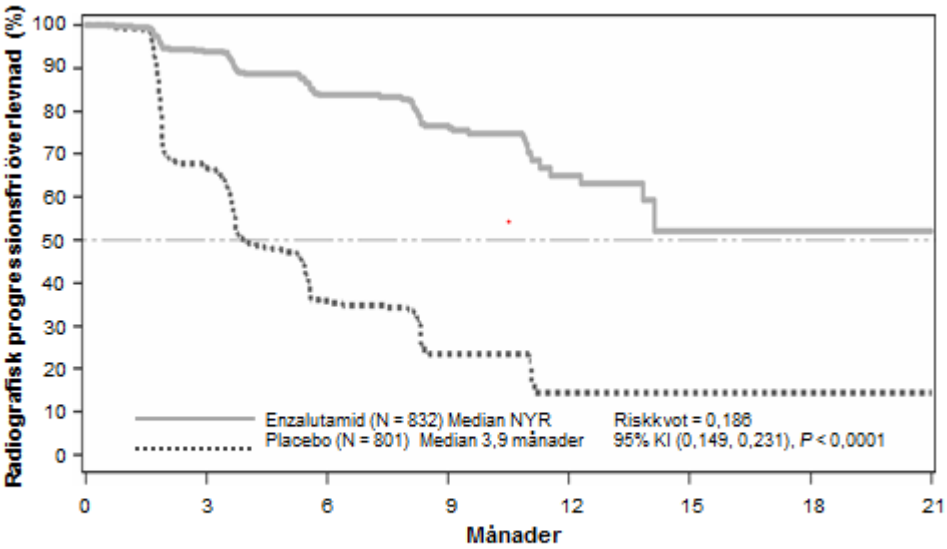
1

Figur 2: Uppdaterad total överlevnadsanalys per subgrupp: riskkvot och 95 % konfidensintervall i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analys)



Vid den förspecificerade rPFS-analysen sågs en statistiskt signifikant förbättring mellan behandlingsgrupperna med en minskning på 81,4 % av risk för radiografisk progression eller dödsfall [HR = 0,186 (95 % KI: 0,149, 0,231), p < 0,0001]. Etthundraarton (14 %) enzalutamidbehandlade och 321 (40 %) placebobehandlade patienter drabbades av en händelse. Median-rPFS nåddes inte (95 % KI: 13,8, nåddes inte) i den enzalutamidbehandlade gruppen och var 3,9 månader (95 % KI: 3,7, 5,4) i den placebobehandlade gruppen(Figur 3). Konsekvent rPFS-nytta observerades för alla förspecificerade patientsubgrupper (t.ex. ålder, ECOG funktionsstatus vid baseline, PSA och LDH vid baseline, Gleason-poäng vid diagnos och visceral sjukdom vid screening). En förspecificerad uppföljningsanalys av rPFS baserad på prövarens bedömning av radiografisk progression visade en statistiskt signifikant förbättring mellan behandlingsgrupperna med en minskning på 69,3 % av risk för radiografisk progression eller dödsfall [HR = 0,307 (95 % KI: 0,267, 0,353), p < 0,0001]. Median-rPFS var 19,7 månader i enzalutamidgruppen och 5,4 månader i placebogruppen.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor för radiografisk progressionsfri överlevnad i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analys)



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

Vid tidpunkten för primära analysen var 1 633 patienter randomiserade

Utöver de co-primära endpoints för effekt, sågs även statistiskt signifikanta förbättringar av följande prospektivt definierade endpoints.

Mediantiden till insättning av cytotoxisk kemoterapi var 28,0 månader för patienter som fick enzalutamid och 10,8 månader för patienter som fick placebo (HR=0,350, 95 % KI: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Andelen enzalutamidbehandlade patienter med mätbar sjukdom vid baseline som hade ett objektivt svar var 58,8 % (95 % KI: 53,8, 63,7) jämfört med 5,0 % (95 % KI: 3.0, 7,7) av patienterna som fick placebo. Den absoluta skillnaden i objektivt mjukvävnadssvar mellan enzalutamid- och placeboarmarna var 53,9 % (95 % KI: 48,5 %, 59,1 %, p < 0,0001). Fullständiga svar rapporterades hos 19,7 % av de enzalutamidebehandlade patienterna jämfört med 1,0 % av de placebobehandlade patienterna och partiellt svar rapporterades hos 39,1 % av de enzalutamidbehandlae patienterna jämfört med 3,9 % av de placebobehandlade patienterna.

Enzalutamid minskade signifikant risken för en första skelettrelaterad händelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,610, 0,844) p-värde < 0,0001]. En skelettrelaterad händelse definierades som strålbehandling eller skelettkirurgi vid prostatacancer, patologisk skelettfraktur, ryggmärgskompression eller ändring av antineoplastisk behandling för att behandla skelettsmärta. Analysen omfattade 587 skelettrelaterade händelser, av vilka 389 händelser (66,3 %) var skelettstrålning, 79 händelser (13,5 %) var ryggmärgskompression, 70 händelser (11,9 %) var patologisk skelettfraktur, 45 händelser (7,6 %) var

förändring av antineoplastisk behandling för att behandla skelettsmärta och 22 händelser (3,7 %) var skelettkirurgi.

Patienter som fick enzalutamid visade en signifikant högre svarsfrekvens för total-PSA (definierat som en minskning på ≥ 50 % från baseline) jämfört med patienter som fick placebo, 78,0 % jämfört med 3,5 % (skillnad = 74,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden till PSA-progression enligt PCWG2-kriterierna var 11,2 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 2,8 månader för patienter som fick placebo [HR=0,169, (95 % KI: 0,147, 0,195), p<0,0001].

Behandling med enzalutamid minskade risken för degradering av FACT-P med 37,5 % jämfört med placebo (p<0,001). Mediantiden till degradering av FACT-P var 11,3 månader i enzalutamidgruppen och 5,6 månader i placebogruppen.

9785-CL-0222 (TERRAIN) studie (kemoterapinaiva patienter)

TERRAIN studien inkluderade 375 kemo- och antiandrogen behandlingsnaiva patienter, som randomiserats antingen till en dos av 160 mg enzalutamid en gång dagligen (N=184) eller 50 mg bikalutamid en gång dagligen (N=191). Median PFS var 15,7 månader för patienter på enzalutamid jämfört med 5,8 månader för patienter på bikalutamid [HR = 0,44 (95 % CI: 0,34, 0,57), p <0,0001]. Progressionsfri överlevnad definierades som objektiva belägg för radiografisk sjukdomsprogression, genom en oberoende central granskning, skelettrelaterade händelser, initiering av ny antioplastisk terapi eller dödsfall av någon orsak, beroende på vilket som inträffade först.
Konsekvent PFS nytta observerades i alla fördefinierade undergrupper av patienter.

CRPC2 (AFFIRM) studien (patienter som tidigare fått kemoterapi)

Enzalutamids effekt och säkerhet hos patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, som hade fått docetaxel och använde en LHRH-analog eller hade genomgått orkidektomi, utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, multicenter fas 3 klinisk prövning. Totalt 1199 patienter randomiserades 2:1 till behandlingen med antigen enzalutamid 160 mg givet peroralt en gång dagligen (N = 800) eller placebo en gång dagligen (N = 399). Det var tillåtet men inget krav för patienterna att ta prednison (maximal tillåten daglig dos var 10 mg prednison eller motsvarande). Patienterna som randomiserats till endera arm skulle fortsätta behandlingen tills sjukdomsprogression (definierad som en bekräftad radiografisk progression eller förekomst av en skelettrelaterad händelse) och initiering av en ny systemisk antineoplastisk behandling, oacceptabel toxicitet eller tillbakadragande från studien.

Följande demografiska patientdata och sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan behandlingsarmarna vid studiestarten. Medianåldern var 69 år (intervall 41-92) och spridningen i etnisk härkomst var 93 % kaukasier, 4 % svarta, 1 % asiater och 2 % övriga. Prestationspoängen från ECOG var 0-1 hos 91,5 % av patienterna och 2 hos 8,5 % av patienterna; 28 % hade ett medelvärde för Brief Pain Inventoryscore på ≥ 4 (medelvärde för patienternas rapporterade värsta smärta under de senaste 24 timmarna, beräknat under sju dagar innan randomiseringen). De flesta patienterna (91 %) hade benmetastaser och 23 % hade också invärtes lung- och/eller leverpåverkan. Vid studiestart hade 41 % av de randomiserade patienterna endast PSA-progression, medan 59 % av patienterna hade radiografisk progression. Femtioen procent (51 %) av patienterna tog bisfosfonater vid studiestarten.

AFFIRM-studien exkluderade patienter med ett hälsotillstånd som kunde predisponera dem för krampanfall (se avsnitt 4.8) och sådana som tog läkemedel kända för att sänka tröskeln för krampanfall. Detta gällde också för patienter som hade en kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom såsom okontrollerat högt blodtryck, historia om nyligen inträffad hjärtinfrakt eller instabil angina, hjärtsvikt enligt New York Heart Association klass III eller IV (om inte ejektionsfraktionen var ≥ 45 %), kliniskt signifikanta kammararytmier eller AV-blockad (utan permanent pacemaker).

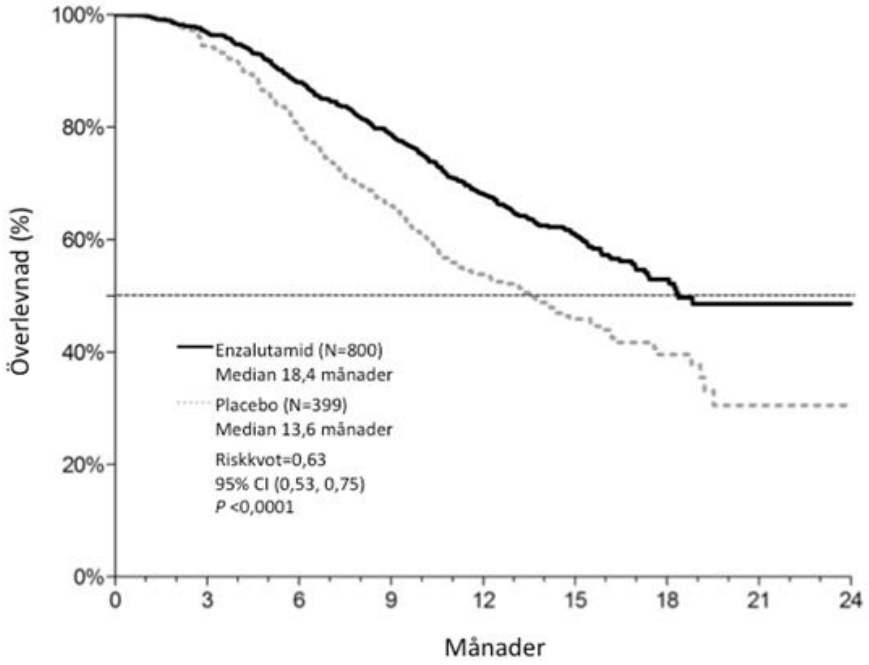
Den i protokollet förspecifierade interimsanalysen efter 520 dödsfall visade en statistiskt signifikant överlägsenhet i total överlevnad för patienter behandlade med enzalutamid jämfört med placebo (Tabell 3 och Figur 4 och 5).

Tabell 3: Total överlevnad för patienter behandlade med antingen enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studien (Intent-to-Treat-analys)

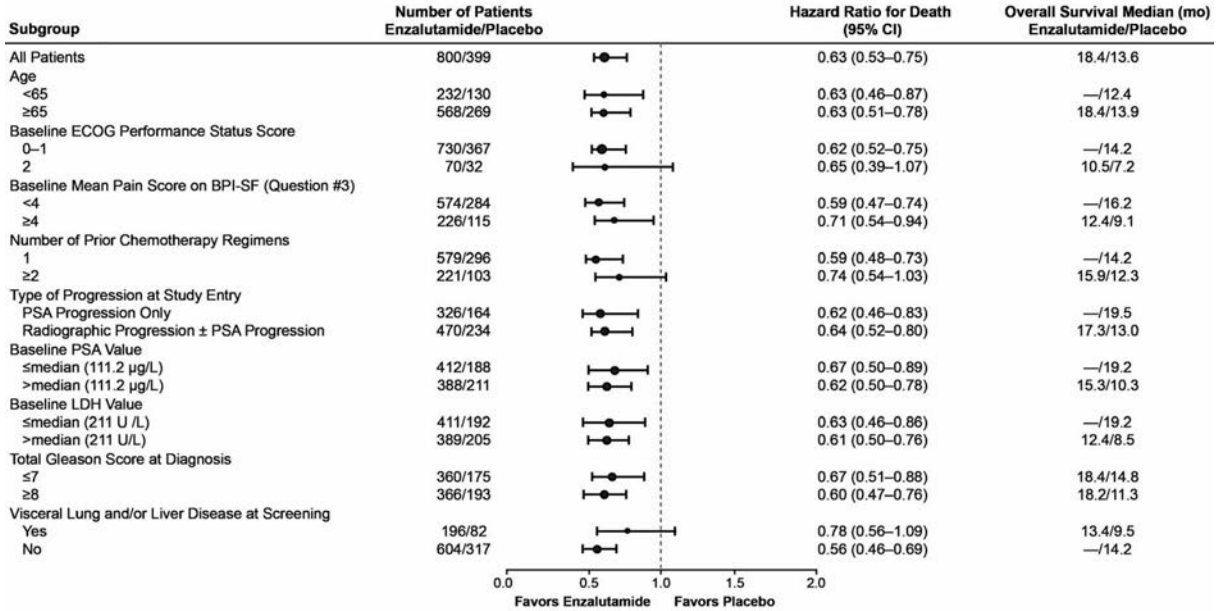
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Dödsfall (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P-värde[a]	< 0,0001	
Riskkvot (95 % CI)[b]	0,631 (0,529, 0,752)	

[a] P-värdet härrör från ett log-rank test stratifierat efter ECOG-prestationspoäng (0-1 vs. 2) och medelsmärtpoäng (< 4 vs. ≥ 4)
[b] Riskkvot härrör från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot < 1 förespråkar enzalutamid
NR, inte uppnådd

Figur 4: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor i AFFIRM-studien (Intent-to-Treat-analys)



Figur 5: Totalt överlevnad per subgrupp i AFFIRM-studien – Riskkvot och 95 % konfidensintervall



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

Utöver den observerade förbättringen i total överlevnad, visade analysen av de viktigaste sekundära endpointen (PSA-progression, radiografisk progressionsfri överlevnad och tiden till första skelettrelaterade händelse) att enzalutamid var bättre. Skillnaden var statistiskt signifikant efter justering för multipla test.

Radiografisk progressionsfri överlevnad bedömdes av prövaren genom användandet av RECIST v1.1. för mjukdelsvävnad och uppkomst av två eller flera sjukliga förändringar i ben bedömdes med benscanning. Resultatet visade på 8,3 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 2,9 månaders för patienter som fick placebo (HR = 0,404, 95% CI: [0,350, 0,466]); p < 0,0001). Analysen innefattade 216 dödsfall utan dokumenterad progression och 645 dokumenterade progressionshändelser, av vilka 303 (47 %) berodde på mjukdelsprogression, 268 (42 %) berodde på sjukliga förändringar i ben och 74 (11 %) berodde både på försämringar i mjukdelsvävnad och sjukliga förändringar i ben.

Bekräftad PSA-minskning på 50 % eller 90 % var 54,0 % respektive 24,8 % för patienter behandlade med enzalutamid och 1,5 % respektive 0,9 % för patienter som fick placebo (p < 0,0001). Mediantiden till PSA-progression var 8,3 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 3,0 månader för patienter som fick placebo (HR = 0,248, 95 % CI: [0,204, 0,303]; p < 0,0001).

Mediantiden till första skelettrelaterade händelse var 16,7 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 13,3 månader for patienter som fick placebo (HR = 0,688, 95 % CI: [0,566, 0,835]; p < 0,0001). En skelettrelaterad händelse definierades som strålbehandling eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad, patologisk benfraktur, ryggradskompression eller förändring av antineoplastiskbehandling för att behandla skelettsmärta. Analysen innefattade 448 skelettrelaterade händelser, av vilka 277 händelser (62 %) var strålning av ben, 95 händelser (21 %) var ryggradskompression, 47 händelser (10 %) var patologiska benfrakturer, 36 händelser (8 %) var förändringar i antineoplastiskbehandling för att behandla skelettsmärta och 7 händelser (2 %) var kirurgiskt ingrepp i benvävnad.

Effekten av enzalutamid på patienter som tidigare fått abirateronacetat har inte studerats.

Äldre
Av de 1 671 patienterna i fas 3-studierna som fick enzalutamid var 1 261 patienter (75 %) över 65 år och äldre och 516 patienter (31 %) var 75 år och äldre. Inga totala skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan dessa äldre patienter och yngre patienter.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för enzalutamid för alla grupper av den pediatriska populationen för prostatacancer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enzalutamid är dåligt vattenlöslig. I denna produkt har lösligheten av enzalutamid ökats med emulgeringsmedlet kaprylokaproylmakrogolglycerid /ytaktivt medel. I prekliniska studier ökade absorptionen av enzalutamid när det löstes i kaprylokaproylmakrogolglycerid.

Farmakokinetiken för enzalutamid har utvärderats hos prostatacancerpatienter och friska män. Den genomsnittsliga terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för enzalutamid hos patienter efter en peroral singeldos är 5,8 dagar (intervall 2,8 till 10,2 dagar) och steady state uppnås efter ungefär en månad. Vid daglig peroral administrering, ackumuleras enzalutamid ungefär 8,3 gånger jämfört med en singeldos. Dagliga fluktuationer i plasmakoncentration är låga (topp-till-botten-kvoten är 1,25). Enzalutamids clearance sker primärt via levermetabolism, vilket ger en aktiv metabolit som är lika aktiv som enzalutamid och som föreligger i ungefär samma plasmakoncentration som enzalutamid.

Absorption
Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av enzalutamid hos patienter observerades 1 till 2 timmar efter administration. Baserat på en massbalansstudie hos människa uppskattas den perorala absorptionen av enzalutamid vara minst 84,2 %. Enzalutamid är inte ett substrat till transportproteinerna P-gp eller BCRP.

Vid steady state är medel-C_{max} för enzalutamid och dess aktiva metabolit 16,6 µg/ml (23 % variationskoefficient [CV]) respektive 12,7 µg/ml (30 % CV).

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionens omfattning. I kliniska prövningar administrerades Xtandi utan hänsyn till mat.

Distribution
Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V/F) för enzalutamid hos patienter är 110 liter (29 % CV) efter en peroral singeldos. Distributionsvolymen av enzalutamid är större än kroppens totala vattenvolym, vilket indikerar en omfattande extravaskulär distribution. Studier på gnagare indikerar att enzalutamid och dess aktiva metabolit kan passera blod-hjärnbarriären.

Enzalutamid är 97 % till 98% bundet till plasmaproteiner, främst albumin. Den aktiva metaboliten är till 95 % bunden till plasmaproteiner. Ingen förskjutning av proteinbindning sågs mellan enzalutamid och andra starkt bundna läkemedel (warfarin, ibuprofen och salicylsyra) *in vitro*.

Metabolism
Enzalutamid genomgår en omfattande metabolisering. Det finns två huvudmetaboliter i human plasma: N-desmetylenzalutamid (aktiv) och ett karboxylsyraderivat (inaktivt). Enzalutamid metaboliseras av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4/5 (se avsnitt 4.5), vilka båda spelar en roll i bildningen av den aktiva metaboliten. *In vitro* metaboliseras N-desmetylenzalutamid till karboxylsyrametaboliten av karboxylesteras 1, som också har en mindre betydelse för metabolismen av enzalutamid till karboxylsyrametaboliten. N-desmetylenzalutamid metaboliserades inte av CYP *in vitro*.

Vid kliniskt bruk är enzalutamid en stark inducerare av CYP3A4, en måttlig inducerare av CYP2C9 och CYP2C19, och har ingen klinisk relevant effekt på CYP2C8 (se avsnitt 4.5).

Eliminering
Genomsnittligt skenbart clearance (CL/F) för enzalutamid hos patienter varierar mellan 0,520 och 0,564 l/h.

Efter peroral administrering av ^{14}C-enzalutamid återfinns 84,6 % av radioaktiviteten 77 dagar efter dosering: 71,0 % återfinns i urinen (huvudsakligen som inaktiv metabolit, med spårmängder av enzalutamid och den aktiva metaboliten), och 13,6 % återfinns i avföringen (0,39 % av dosen som oförändrad enzalutamid).

In vitro-data indikerar att enzalutamid inte utgör substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1 och N-desmetylenzalutamid är inte ett substrat för P-gp eller BCRP.

In vitro-data indikerar att enzalutamid och dess huvudmetaboliter inte hämmar följande transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linjäritet
Inga större avvikelser från dosproportionalitet har setts inom dosintervallet 40 till 160 mg. C_{min}-värdena vid steady state för enzalutamid och den aktiva metaboliten hos enskilda patienter förblev konstant under mer än ett år vid kronisk behandling, vilket påvisar en farmakokinetik som var linjär över tiden efter att steady-state hade uppnåtts.

Nedsatt njurfunktion
Ingen formell studie har genomförts med enzalutamid vid nedsatt njurfunktion. Patienter med serumkreatinin > 177 µmol/l (2 mg/dl) exkluderades från de kliniska prövningarna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys, är dosjustering inte nödvändig för patienter med beräknade kreatininclearancevärden (CrCL) på ≥ 30 ml/min (uppskattade med Cockcroft och Gault-formeln). Enzalutamid har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom. Försiktighet bör iakttas vid behandling av dessa patienter. Det är osannolikt att enzalutamid kan avlägsnas väsentligt genom intermittent hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hade inte en uttalad effekt på den totala exponeringen av enzalutamid eller dess aktiva metabolit. Halveringstiden för läkemedlet fördubblades dock hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpersoner (10,4 dagar jämfört med 4,7 dagar), möjligen relaterat till en ökad vävnadsdistribution.

Farmakokinetiken för enzalutamid undersöktes hos personer med lätt (N = 6), måttligt (N = 8) eller kraftigt (N = 8) nedsatt leverfunktion vid baseline (Child-Pugh Class A, B eller C) och hos 22 matchade kontrollpersoner med normal leverfunktion. Efter en peroral singeldos på 160 mg av enzalutamid ökade AUC och C_{max} för enzalutamid med 5 % respektive 24 % hos personer med lätt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{max} för enzalutamid ökade med 29 % respektive minskade med 11% hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{max} för enzalutamid med ökade med 5 % respektive minskade med 41 % hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten ökade AUC och C_{max} med 14 % repektive 19 % hos personer med lätt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{max} ökade med 14 % respektive minskade med 17% hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{max} ökade med 34 % respektive minskade med 27 % hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner.

Etnisk härkomst
De flesta patienterna i de kliniska prövningarna (> 84 %) var kaukasier. Baserat på farmakokinetiska data från en studie på japanska patienter med prostatacancer sågs inga kliniskt relevanta skillnader i exponering mellan japaner och kaukasier. Det saknas data för att bedöma eventuella skillnader i faramakokinetiken för enzalutamid hos patienter med andra etniska härkomster.

Äldre personer
Ingen klinisk relevant ålderseffekt på enzalutamids farmakokinetik kunde ses i de farmakokinetiska populationsanalyserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Enzalutamidbehandling av dräktiga möss ledde till en ökad incidens av embryofetal död och externa förändringar samt skelettförändringar. Reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med enzalutamid, men i studier på råttor (4 och 26 veckor) och på hundar (4, 13 och 39 veckor) noterades atrofi, aspermi/hypospermi, och hypertrofi/hyperplasi i reproduktionssystemet, vilket är i överensstämmelse med enzalutamids farmakologiska aktivitet. I studier på möss (4 veckor), råttor (4 och 26 veckor) och på hundar (4, 13och 39 veckor) noterades förändringar i reproduktionsorganen, förknippade med enzalutamidbehandling, såsom minskning i organvikt med atrofi av prostata och bitestiklarna. Hypertrofi och/eller hyperplasi i Leydigceller observerades på möss (4 veckor) och hundar (39 veckor). Ytterligare förändringar i reproduktionsvävnaden inkluderade hypertrofi/hyperplasi i hypofysen och atrofi i sädesblåsorna i råtta samt testikelhypospermi och seminifer tubulidegeneration hos hundar. Skillnader i kön noterades i bröstkörtlarna på råtta (atrofi i hanar och lobulär hyperplasi i honor). Förändringar i reproduktionsorganen hos bägge arterna överensstämde med enzalutamids farmakologiska aktivitet och återställdes helt eller delvis efter en 8 veckor lång återhämtningsperiod. Det fanns inga andra viktiga förändringar i den kliniska patologin eller histopatologin i något annat organsystem, inklusive lever, hos någon art.

Enzalutamid inducerade inte mutationer in den mikrobiella mutagenestestet (Ames) och var inte klastogent i vare sig *in vitro*-cytogenetiska test med muslymfomceller eller *in vivo*-musmikrokärntest. Långtidsstudier på djur för att utvärdera enzalutamids carcinogena potential har inte utförts. Enzalutamid var inte fototoxiskt *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kaprylokaproylmakrogol-8-glycerider
Butylhydroxianisol (E320)
Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselhöljet
Gelatin
Sorbitolsorbitanlösning
Glycerol
Titandioxid (E171)
Renat vatten

Tryckfärg
Järnoxid, svart (E172)
Polyvinylacetatftalat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plånboksförpackningar i pappkartong innehållande PVC/PCTFE/aluminiumblister med 28 mjuka kapslar. Varje kartong innehåller 4 plånboksförpackningar (112 mjuka kapslar).

6.6 Särkilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/846/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 juni 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 8 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xtandi 40 mg mjuka kapslar
enzalutamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 40 mg enzalutamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol (E420).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

112 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/846/001 112 mjuka kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xtandi 40 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOK UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xtandi 40 mg mjuka kapslar
enzalutamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 40 mg enzalutamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol (E420).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Kapslarna ska sväljas.

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖRBARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xtandi 40 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xtandi 40 mg

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xtandi 40 mg mjuka kapslar
enzalutamid

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xtandi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xtandi
3. Hur du tar Xtandi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xtandi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xtandi är och vad det används för

Xtandi innehåller den aktiva substansen enzalutamid. Xtandi används för att behandla vuxna män med prostatacancer som har spridit sig till andra delar av kroppen.

Hur Xtandi fungerar
Xtandi är ett läkemedel som verkar genom att blockera aktiviteten hos hormoner som kallas androgener (t.ex. testosteron). Genom att blockera androgener hindrar enzalutamid prostatacancerceller från att växa och dela sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xtandi

Ta inte Xtandi:
- Om du är allergisk mot enzalutamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du är gravid eller kan bli gravid (se ”Graviditet, amning och fertilitet”)

Varningar och försiktighet
Krampanfall
Krampanfall rapporterades hos 5 av 1 000 personer som tar Xtandi och färre än 1 av 1 000 personer som tar placebo (se också ”Andra läkemedel och Xtandi” i detta avsnitt och avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”).
Situationer då du kan ha en högre risk för krampanfall innefattar:
- Om du tidigare har haft krampanfall
- Om du har haft en allvarlig skallskada eller en historia med huvudskada/trauma
- Om du har haft en viss sorts slaganfall (stroke)
- Om du har haft en hjärntumör eller cancer som spridit sig till hjärnan.
- Om du dricker stora mängder alkohol antingen regelbundet eller då och då.
- Om du tar läkemedel som kan orsaka krampanfall eller som kan öka benägenheten för att få

krampanfall (se ”Andra läkemedel och Xtandi” nedan)

Om du får ett krampanfall under behandling:
Sluta ta Xtandi och ta inga fler kapslar. Kontakta din läkare snarast möjligt.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
Det har förekommit sällsynta rapporter av PRES, ett sällsynt och övergående tillstånd med påverkan på hjärnan hos patienter som behandlas med Xtandi. Om du får krampanfall, förvärrad huvudvärk, blir förvirrad, blind eller får andra problem med synen, kontakta läkare så snart som möjligt (se också avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

Tala med läkare innan du tar Xtandi
- Om du tar något läkemedel som förhindrar blodet att koagulera (t.ex. warfarin, acenokumarol)
- Om du har problem med din lever
- Om du har problem med dina njurar

Tala om för läkaren om du har något av följande:
Hjärtkärlsjukdom inklusive hjärtrytmrubbningar (arytmi), eller om du tar medicin mot detta. Risken för att drabbas av hjärtrytmrubbningar kan vara förhöjd när man tar Xtandi.

Om något av ovanstående stämmer in på dig eller om du är osäker, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar
Detta läkemedel ska inte användas av barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Xtandi
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du behöver känna till namnen på de läkemedel du tar. Ha en förteckning över dem med dig för att visa din läkare när du får ett nytt läkemedel utskrivet. Du ska inte börja eller sluta att ta något läkemedel innan du talar med läkaren som ordinerat dig Xtandi.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel. När de tas samtidigt som Xtandi, kan dessa läkemedel öka risken för krampanfall:

- Vissa läkemedel som används för att behandla astma och andra sjukdomar i andningsorganen (t.ex. aminofyllin, teofyllin)
- Läkemedel som används för att behandla vissa psykiska sjukdomar såsom depression och schizofreni (t.ex. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litium, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- Vissa läkemedel för behandling av smärta (t.ex. petidin)

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel. Dessa läkemedel kan påverka effekten av Xtandi, eller Xtandi kan påverka effekten av dessa läkemedel:

Detta inkluderar vissa läkemedel som används för att:
- Sänka kolesterolet (t.ex. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- Behandla smärta (t.ex. fentanyl, tramadol)
- Behandla cancer (t.ex. kabazitaxel)
- Behandla epilepsi (t.ex. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyra)
- Behandla vissa psykiatriska sjukdomar såsom svår ångest eller schizofreni (t.ex. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Behandla sömnstörningar (t.ex. zolpidem)
- Behandla hjärtproblem eller sänka blodtrycket (t.ex. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Behandla allvarliga inflammatoriska sjukdomar (t.ex. dexametason, prednisolon)
- Behandla hiv-infektion (t.ex. indinavir, ritonavir)

- Behandla bakterieinfektioner (t.ex. klaritromycin, doxycyklin)
- Behandla sköldkörtelsjukdomar (t.ex. levotyroxin)
- Behandla gikt (t.ex. kolkicin)
- Förhindra hjärtsjukdomar eller slaganfall (t.ex. dabigatranetexilat)

Xtandi kan påverka vissa andra läkemedel som används för att behandla hjärtrytmrubbningar (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron och sotalol) eller kan öka risken för hjärtrytmrubbningar när det används tillsammans med andra läkemedel (t.ex. metadon (används mot smärta och vid behandling av drogberoende), moxifloxacin (ett antibiotikum), antipsykotika (används mot allvarlig psykisk sjukdom).

Tala om för din läkare om du tar något av de läkemedel som listas ovan. Dosen av Xtandi eller av något annat läkemedel som du tar kan behöva ändras.

Graviditet, amning och fertilitet
- **Xtandi är inte avsett att användas av kvinnor.** Detta läkemedel kan skada det ofödda barnet om det tas av kvinnor som är gravida. Det får inte tas av kvinnor som är gravida, kan tänkas bli gravida eller som ammar.
- Detta läkemedel kan möjligen ha effekt på manlig fertilitet.
- Om du har sex med en kvinna som kan bli gravid, använd kondom och annat effektivt preventivmedel under behandling och i 3 månader efter behandling med detta läkemedel. Om du har sex med en gravid kvinna, använd kondom för att skydda det ofödda barnet.

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel kan ha en måttlig påverkan på din förmåga att köra bil eller att använda verktyg eller maskiner eftersom krampanfall förekommer bland biverkningarna för Xtandi. Om du har en ökad risk för krampanfall, tala med din läkare.

Xtandi innehåller sorbitol
Detta läkemedel innehåller sorbitol (en sockerart). Om du har fått veta av din läkare att du är överkänslig mot vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Xtandi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 160 mg (fyra kapslar), som tas vid samma tidpunkt en gång dagligen.

Intag av Xtandi
- Svälj kapslarna hela med vatten.
- Tugga inte, lös inte upp och öppna inte kapseln innan den sväljes.
- Xtandi kan tas med eller utan mat.

Läkaren kan också ordinera andra läkemedel under den tid du tar Xtandi.

Om du har tagit för stor mängd av Xtandi
Om du har tagit fler kapslar än vad som ordinerats dig, sluta ta Xtandi och kontakta din läkare. Du kan ha en ökad risk för krampanfall eller andra biverkningar.

Om du har glömt att ta Xtandi
- Om du har glömt att ta Xtandi vid den vanliga tidpunkten, ta din vanliga dos så snart du kommer ihåg den.
- Om du har glömt att ta Xtandi under en hel dag, ta din vanliga dos nästa dag.
- Om du har glömt att ta Xtandi under mer än en dag, ta omedelbart kontakt med din läkare.
- **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Xtandi

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Krampanfall
Krampanfall rapporterades hos 5 av 1 000 personer som tar Xtandi och färre än 1 av 1 000 personer som tar placebo. Krampanfall är mer troliga om du tar mer än den rekommenderade dosen av detta läkemedel, om du tar vissa andra läkemedel, eller om du har en högre risk än vanligt att få krampanfall (se avsnitt 2).

Om du får ett krampanfall, kontakta din läkare snarast möjligt. Ta inte mer Xtandi.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
Det har förekommit sällsynta rapporter av PRES (kan förekomma hos upp till 1 av1 000 personer), ett sällsynt och övergående tillstånd med påverkan på hjärnan hos patienter som behandlas med Xtandi. Om du får krampanfall, förvärrad huvudvärk, blir förvirrad, blind eller får andra problem med synen, kontakta läkare så snart som möjligt.

Andra möjliga biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
Trötthet, huvudvärk, värmevallningar, högt blodtryck

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
Fall, benbrott, ångestkänsla, torr hud, klåda, svårigheter att minnas, bröstförstoring hos män (gynekomasti), symtom på rastlösa ben-syndrom (en okontrollerbar vilja att röra en del av kroppen, vanligtvis benen), minskad koncentrationsförmåga, glömska

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer**)**
Hallucinationer, svårigheter att tänka klart, lågt antal vita blodkroppar

Ingen känd (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgänglig data)
Muskelvärk, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta, förändringar (QT-förlängning) i EKG (elektrokardiogram), orolig mage inklusive illamående, utslag, kräkningar, svullnad i läppar, tunga och/eller hals, minskat antal blodplättar (vilket ökar risken för blödning eller blåmärken), diarré

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xtandi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på plånboksförpackningen och ytterkartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ta inte någon kapsel som läcker, är skadad eller visar tecken på att vara manipulerad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är enzalutamid. Varje kapsel innehåller 40 mg enzalutamid.
- Övriga innehållsämnen i kapseln är kaprylokaproylmakrogol-8-glycerider, butylhydroxianisol (E320) och butylhydroxitoluen (E321).
- Kapselhöljet består av gelatin, sorbitolsorbitanlösning (se avsnitt 2), glycerol, titandioxid (E171) och renat vatten.
- Tryckfärgen består av svart järnoxid (E172) och polyvinylacetatftalat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
- Xtandi kapslar är vita till benvita, avlånga, mjuka kapslar (ungefär 20 mm gånger 9 mm) med “ENZ” tryckt på en sida.
- Varje kartong innehåller 112 kapslar i 4 plånboksförpackningar med 28 kapslar i varje.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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 4343 0355

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

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

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

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

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

Latvija
Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel: +45 4343 0355

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

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0)203 379 8700

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.