

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 40 mg ензалутамид (enzalutamide).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка мека капсула съдържа 52,4 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Бели до почти бели продълговати меки капсули (приблизително 20 mm x 9 mm), с отпечатан с черно мастило надпис "ENZ" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xtandi е показан за:

- лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата, които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна антиандрогенна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия (вж. точка 5.1)
- лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с доцетаксел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 160 mg ензалутамид (четири капсули по 40 mg) като единична перорална дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на гонадотропин-рилизинг хормон (LHRH) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са хирургично кастрирани.

Ако пациентът пропусне прием на Xtandi в обичайното време, предписаната доза трябва да се приеме възможно най-близо до обичайното време. Ако пациентът пропусне доза за целия ден, лечението трябва да се продължи на следващия ден с обичайната дневна доза.

Ако пациент получи токсична реакция степен ≥ 3 или непоносима нежелана реакция, приложението трябва да се прекъсне за една седмица или докато симптомите се подобрят до степен ≤ 2 и тогава, ако е необходимо, да се възобнови със същата или понижена доза (120 mg или 80 mg).

Едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP2C8

Ако е възможно, трябва да се избягва едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP2C8. Ако пациентите трябва да приемат едновременно мощен инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно. Ако се спре едновременното приложение на мощния инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се върне към дозата, използвана преди започване на мощния инхибитор на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

По-възрастни пациенти

Не е необходима корекция на дозата при по-възрастни пациенти (вж. точка 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А, В или С). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност обаче е наблюдаван удължен лекарствен полуживот (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност се препоръчва внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При педиатричната популация няма съответно приложение на ензалутамид при показанието за лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата.

Начин на приложение

Xtandi е за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода и може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от гърчове

Приложението на Xtandi при пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори, но не ограничени до съпътстващо мозъчно увреждане, инсулт, първични тумори на мозъка или метастази в мозъка, или алкохолизъм, трябва да става с внимание. В допълнение, рискът от гърчове може да се увеличи при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг. Решението за продължаване на лечението при пациенти, които са получили гърч, трябва да се взема отделно за всеки случай.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Налични са редки съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, получаващи Xtandi (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо неврологично увреждане, което може да се изяви с бързо развиващи се симптоми, включващи гърчове, главоболие, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения, с или без свързана хипертония. Диагнозата на PRES изисква потвърждение с образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (MRI). Препоръчва се спиране на Xtandi при пациенти развили PRES.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност при много, често използвани лекарствени продукти (вж. примерите в точка 4.5). По тази причина трябва да се прави преглед на съпътстващите лекарствени продукти при започване на лечение с ензалутамид. Едновременно приложение на ензалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), трябва като цяло да се избягва, ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и ако не може лесно да се направи адаптиране на дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации.

Трябва да се избягва едновременно приложение с варфарин и кумаринови антикоагуланти. Ако Xtandi се прилага едновременно с антикоагуланти, метаболизирани чрез CYP2C9 (като варфарин и аценокумарол), трябва да се прави допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение [INR]) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане е необходимо внимание, тъй като ензалутамид не е проучван при тази популация пациенти.

Тежко чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане се наблюдава удължен лекарствен полуживот, възможно свързан с повишено тъканно разпределение. Клиничната значимост на това наблюдение остава неизвестна. Очаква се обаче удължено време за достигане на концентрации в стационарно състояние, а времето до максималния фармакологичен ефект, както и времето до началото и понижението на ензимната индукция (вж. точка 4.5), може да бъде удължено.

Неотдавнашно сърдечно-съдово заболяване

Проучванията фаза 3 изключват пациенти с неотдавнашен инфаркт на миокарда (през последните 6 месеца) или нестабилна стенокардия (през последните 3 месеца), сърдечна недостатъчност клас III или IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association [NYHA]), освен ако левокамерната фракция на изтласкване [LVEF]) е $\geq 45\%$, брадикардия или неконтролирана хипертония. Това трябва да се има предвид, ако Xtandi се назначава при тези пациенти.

Андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза за, или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които биха могли да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), преди започване на Xtandi, лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за развитие на Torsades de pointes.

Приложение при химиотерапия

Безопасността и ефикасността при едновременно приложение на Xtandi с цитотоксична химиотерапия не са установени. Едновременното приложение на ензалутамид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозно прилаган доцетаксел (вж. точка 4.5), но не може да се изключи увеличаване на случаите на индуцирана от доцетаксел неутропения.

Помощни вещества

Xtandi съдържа сорбитол (E420). Пациенти с редки наследствени нарушения на фруктозна непоносимост не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност, наблюдавани с ензалутамид, се изявяват със симптоми, включващи, но не ограничавани се до, оток на езика, оток на устните и оток на фаринкса (вж. точка 4.8.)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят експозицията на ензалутамид

CYP2C8 инхибитори

CYP2C8 играе важна роля при елиминирането на ензалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP2C8 гемфиброзил (600 mg два пъти дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 326%, докато C_{max} на ензалутамид намалява с 18%. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC се увеличава с 77%, докато C_{max} намалява с 19%. Мощни инхибитори (напр. гемфиброзил) на CYP2C8 трябва да се избягват или използват с внимание по време на лечение с ензалутамид. Ако на пациента трябва да се прилага едновременно мощен CYP2C8 инхибитор, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

CYP3A4 инхибитори

CYP3A4 има малка роля за метаболизма на ензалутамид. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол (200 mg веднъж дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 41%, докато C_{max} не се променя. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит AUC се увеличава с 27%, докато C_{max} отново не се променя. Не е необходимо адаптиране на дозата, когато Xtandi се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4.

CYP2C8 и CYP3A4 индуктори

След перорално приложение на умерения индуктор на CYP2C8 и мощния индуктор на CYP3A4 рифампин (600 mg веднъж дневно) при здрави индивиди от мъжки пол, AUC на ензалутамид плюс активния метаболит намаляват с 37% докато C_{max} остава непроменена. Не е необходимо коригиране на дозата, когато Xtandi се прилага едновременно с индуктори на CYP2C8 или CYP3A4.

Потенциал на ензалутамид да повлияе експозициите на други лекарствени продукти

Ензимна индукция

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и увеличава синтеза на много ензими и транспортери; следователно се очаква взаимодействие с много, често използвани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението в плазмените концентрации може да е значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск за засилено образуване на активни метаболити. Ензимите, които може да бъдат индуцирани включват CYP3A в черния дроб и червата, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT – глюкуронид-конюгиращи ензими). Транспортният протеин P-gp също може да се индуцира, както също вероятно и други транспортери, напр. изоформа 2 на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и транспортиращият органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1).

In vivo проучванията показват, че ензалутамид е мощен индуктор на CYP3A4 и умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19. Едновременното приложение на ензалутамид (160 mg веднъж дневно) с еднократни перорални дози от чувствителни субстрати на CYP на пациенти с карцином на простатата води до 86% понижение в AUC на мидазолам (CYP3A4 субстрат), 56% понижение в AUC на S-варфарин (CYP2C9 субстрат) и 70% понижение в AUC на омепразол (CYP2C19 субстрат). UGT1A1 също така може да бъде индуцирана. По данни от едно клинично проучване на пациенти с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (CRPC), Xtandi (160 mg веднъж дневно) не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозно прилаган доцетаксел (75 mg/m² чрез инфузия на всеки 3 седмици). AUC на доцетаксел намалява с 12% [средно геометрично съотношение (geometric mean ratio, GMR) = 0,882 (90% доверителен интервал (Confidence Interval, CI): 0,767, 1,02)], докато C_{max} се увеличава с 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Очакват се взаимодействия с определени лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизъм или активен транспорт. Ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и не е лесно да се адаптира дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации, тези лекарствени продукти трябва да се избягват или използват с внимание. Допуска се, че рискът за чернодробно увреждане след приложение на парацетамол е по-висок при пациенти лекувани едновременно с ензимни индуктори.

Групите лекарствени продукти, които може да се засегнат включват, но се ограничават до:

- Аналгетици (напр. фентанил, трамадол)
- Антибиотици (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Противотуморни средства (напр. кабазитаксел)
- Антикоагуланти (напр. аценокумарол, варфарин)
- Антиепилептични средства (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Антипсихотици (напр. халоперидол)
- Бета блокери (напр. бизопролол, пропранолол)
- Калциеви антагонисти (напр. дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин)
- Кортикостероиди (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Антивирусни средства за лечение на HIV инфекции (напр. индинавир, ритонавир)
- Хипнотици (напр. диазепам, мидазолам, золпидем)
- Статини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. аторвастатин, симвастатин)
- Тиреоидни средства (напр. левотироксин)

Пълният индукционен потенциал на ензалутамид може да не се прояви до приблизително 1 месец след началото на лечението, докато бъдат достигнати плазмени концентрации на ензалутамид в стационарно състояние, въпреки че някои индукционни ефекти може да са видими по-рано. Пациентите, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1 трябва да се оценяват за възможна загуба на фармакологични ефекти (или засилване на ефектите, в случаите когато се образуват активни метаболити) по време на първите месеци на лечение с ензалутамид и при необходимост трябва да се обмисли корекция на дозата. Предвид дългия полуживот на ензалутамид (5,8 дни, вж. точка 5.2), след спиране на ензалутамид ефектите върху ензимите може да персистират в продължение на един месец или по-дълго. Може да е необходимо постепенно понижаване на дозата на съпътстващия лекарствен продукт, когато се спира лечението с ензалутамид.

CYP1A2 и CYP2C8 субстрати

Ензалутамид (160 mg веднъж дневно) не води до клинично значима промяна в AUC или C_{max} на кофеин (CYP1A2 субстрат) или пиоглитазон (CYP2C8 субстрат). AUC на пиоглитазон се увеличава с 20%, докато C_{max} намалява с 18%. AUC и C_{max} на кофеина намаляват съответно с 11% и 4%. Не е показана корекция на дозата, когато субстрат на CYP1A2 или CYP2C8 се прилага едновременно с Xtandi.

P-гр субстрати

In vitro данни показват, че ензалутамид може да е инхибитор на ефлуксияния транспортер P-гр. Ефектът на ензалутамид върху субстрати на P-гр не е оценяван *in vivo*; въпреки това в условията на клинично приложение, ензалутамид може да бъде индуктор на P-гр чрез активиране на нуклеарния прегнан рецептор (PXR). Лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати за P-гр (напр. колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин), трябва да се използват с внимание, когато се прилагат едновременно с Xtandi и може да се наложи корекция на дозата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

BCRP, MRP2, OAT3 и OCT1 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни не може да се изключи инхибиране на BCRP и MRP2 (в червата), както и на транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортера на органични катиони 1 (OCT1) (системно). Теоретично е възможно също индуциране на тези транспортери, но понастоящем не е известен нетният ефект.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Тъй като андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала, трябва внимателно да се преценява едновременното приложение на Xtandi с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, способни да индуцират Torsades de pointes, като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. (вж. точка 4.4).

Ефект на храната върху експозицията на ензалутамид

Храната няма клинично значим ефект върху степента на експозиция на ензалутамид. При клинични проучвания, Xtandi е прилаган със или без храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Няма данни при хора за приложение на Xtandi при бременност, а този лекарствен продукт не е предназначен за приложение при жени с детероден потенциал. Това лекарство може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от жени, които са бременни (вж. точка 5.3).

Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали ензалутамид или негови метаболити се намират в спермата. Необходим е презерватив по време на или в продължение на 3 месеца след лечение с ензалутамид, ако пациентът има сексуални контакти с бременна жена. Ако пациентът участва в сексуален акт с жена с детероден потенциал трябва да се използва презерватив или друга форма за контрол на раждаемостта по време на и в продължение на 3 месеца след лечение. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бременност

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Ензалутамид е противопоказан при жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Не е известно дали ензалутамид присъства в кърмата. Ензалутамид и/или неговите метаболити се секретират в млякото на плъхове (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ензалутамид повлиява репродуктивната система на мъжки плъхове и кучета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ензалутамид може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини тъй като са съобщени психични и неврологични събития, включително гърч (вж. точка 4.8). Пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4) трябва да бъдат предупреждавани за риска при шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за установяване на ефектите на ензалутамид върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са астения/умора, горещи вълни, главоболие и хипертония. Други важни нежелани реакции включват падания, непатологични фрактури, когнитивно нарушение и неутропения.

Гърчове има при 0,5% от лекуваните с ензалутамид пациенти, 0,1% от лекуваните с плацебо пациенти и 0,3% от лекуваните с бикалутамид пациенти.

При пациентите лекувани с ензалутамид са докладвани редки случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) (вж. точка 4.4).

Таблично резюме на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изредени по-долу по категория честота. Категориите честота се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Установени нежелани реакции при контролирани клинични проучвания и постмаркетинг

MedDRA системно- органични класове	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести: левкопения, неутропения с неизвестна честота*: тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	с неизвестна честота*: оток на езика, оток на устните, оток на фаринкса
Общи нарушения	много чести: астения/умора
Психични нарушения	чести: тревожност нечести: зрителни халюцинации
Нарушения на нервната система	много чести: главоболие чести: нарушения на паметта, амнезия, нарушено внимание, синдром на неспокойните крака нечести: когнитивни нарушения, гърчове с неизвестна честота*: синдром на постериорна обратима енцефалопатия
Сърдечни нарушения	с неизвестна честота*: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	чести: гинекомастия
Съдови нарушения	много чести: горещи вълни, хипертония
Стомашно-чревни нарушения	с неизвестна честота*: гадене, повръщане, диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести: суха кожа, пруритус с неизвестна честота*: обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести: фрактури** с неизвестна честота*: миалгия, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести: падания

* спонтанни съобщения от постмаркетингов опит

** включва всички фрактури с изключение на патологични фрактури

Описание на определени нежелани реакции

Гърч

В контролирани клинични проучвания, от 2051 пациенти, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид, гърч са получили 10 (0,5%) пациенти, докато един пациент (<0,1%) приемащ плацебо и един пациент (0,3%), приемащ бикалутамид са получили гърч. Изглежда дозата е важен предиктор за риска от гърчове, както се вижда от предклиничните данни и данните от проучването с повишаване на дозата. В контролираните клинични проучвания, пациентите, които по-рано са имали гърч или рискови фактори за гърч, са били изключени.

При проучването AFFIRM, от 800 пациенти след химиотерапия, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид, седем пациенти (0,9%) получават гърчове, докато при пациентите, получавали плацебо, не настъпват гърчове. При няколко от тези пациенти са налични потенциално допринасящи фактори, които може независимо да са увеличили техния риск от гърчове. В проучването PREVAIL гърч е получил един пациент (0,1%) от 871 пациенти без предшестваща химиотерапия, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид и един пациент (0,1%) на плацебо. В контролирани проучвания с бикалутамид, 3 пациенти (0,8%) от 380 пациенти без предшестваща химиотерапия, лекувани с ензалутамид и 1 пациент (0,3%) от 387, приемащи бикалутамид са получили гърч.

В проучване с едно рамо за оценяване на честотата на възникване на гърч при пациенти с предразполагащи фактори за гърч (от които 1,6% са имали анамнеза за гърч), 8 от 366 (2,2%) пациенти, лекувани с ензалутамид, са получили гърч. Средната продължителност на лечението е била 9,3 месеца.

Не е известен механизмът, по който ензалутамид може да намали гърчовия праг, но може да се свърже с данните от *in vitro* проучванията, показващи че ензалутамид и неговият активен метаболит се свързват със и може да инхибират активността на GABA-медираните хлорни канали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма антидот за ензалутамид. В случай на предозиране лечението с ензалутамид трябва да се спре и да се започнат общи поддържащи мерки като се взема предвид полуживотът от 5,8 дни. Пациентите може да са с повишен риск от гърчове след предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиандрогени, хормонални антагонисти и сродни средства, АТС код: L02BB04

Механизъм на действие

Известно е, че простатният карцином е чувствителен на андрогени и отговаря на инхибиране на предаването на сигнали от андрогенните рецептори. Предаването на сигнали от андрогенните рецептори продължава да способства за прогресиране на заболяването, въпреки ниските или дори неизмерими нива на серумни андрогени. Стимулирането на растежа на туморните клетки

чрез андрогенните рецептори изисква нуклеарна локализация и ДНК свързване. Ензалутамид е мощен инхибитор на предаването на сигнали от андрогенните рецептори, който блокира няколко стъпки в сигналния път на андрогенните рецептори. Ензалутамид компетитивно инхибира свързването на андрогените към андрогенните рецептори, инхибира нуклеарната транслокация на активираните рецептори и инхибира свързването на активираните андрогенни рецептори с ДНК дори в условията на свръхекспресия на андрогенни рецептори и при простатни ракови клетки, резистентни на антиандрогени. Лечението с ензалутамид намалява растежа на простатните ракови клетки и може да индуцира смърт на ракови клетки и туморна регресия. В предклинични проучвания, ензалутамид няма агонистично действие по отношение на андрогенните рецептори.

Фармакодинамични ефекти

При клинично проучване фаза 3 (AFFIRM) при пациенти, които са с неуспех от предишна химиотерапия с доцетаксел, 54% от пациентите лекувани с ензалутамид, срещу 1,5% пациенти лекувани с плацебо, имат поне 50% намаление от изходно ниво в нивата на PSA.

В друго клинично проучване фаза 3 (PREVAIL) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като $\geq 50\%$ понижение спрямо стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0% спрямо 3,5% (разлика = 74,5%, $p < 0,0001$).

В клинично проучване фаза 2 (TERRAIN) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като $\geq 50\%$ понижение спрямо стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите, получаващи бикалутамид, 82,1% спрямо 20,9% (разлика = 61,2%, $p < 0,0001$).

В изпитване с едно рамо (9785-CL-0410) при лекувани преди това пациенти, поне 24 седмици с абиратерон (плюс преднизон), 22,4% имат $\geq 50\%$ понижение в нивата на PSA спрямо изходните стойности. Според анамнезата за предишна химиотерапия, процентните резултати на пациентите с $\geq 50\%$ понижение на нивата на PSA са съответно 22,1% и 23,2% за групата без предишна химиотерапия и с предишна химиотерапия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ензалутамид е установена в две рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови фаза 3 клинични проучвания [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] при пациенти с прогресиращ метастазирал карцином на простатата след неуспешна антиандрогенна терапия [аналог на гонадотропин-рилизинг хормон (LHRH) или след билатерална орхиектомия]. В проучването PREVAIL са включени пациенти без предшестваща химиотерапия, а в проучването AFFIRM са включени пациенти, които вече са били лекувани с доцетаксел. Всички пациенти продължават с лечение с аналог на LHRH или вече им е направена билатерална орхиектомия. В рамото на активно лечение Xtandi се прилага перорално с доза 160 mg дневно. И в двете клинични проучвания пациентите в контролното рамо получават плацебо и им се позволява, но не се изисква, да приемат преднизон (позволената максимална дневна доза е 10 mg преднизон или еквивалент).

Промените в серумната концентрация на PSA сами по себе си не винаги са прогноза за клинична полза. По тази причина и в двете проучвания се препоръчва пациентите да продължават проучваното лечение, докато не бъдат достигнати критериите за прекратяване на лечението, както е уточнено по-долу за всяко от проучванията.

Проучване MDV3100-03 (PREVAIL) (пациенти без предшестваща химиотерапия)

Общо 1 717 пациенти без предшестваща химиотерапия, без симптоми или с леки симптоми, са рандомизирани 1:1 да получават перорален ензалутамид с доза 160 mg веднъж дневно (N = 872) или перорално плацебо веднъж дневно (N = 845). Допуснати са пациенти с висцерално

заболяване, пациенти с анамнеза на лека до умерена сърдечна недостатъчност (клас 1 или 2 по NYHA) и пациенти, приемащи лекарства, които понижават гърчовия праг. Изключени са пациенти с предишна анамнеза за гърч или със състояние, което може да предразполага към гърч, както и пациенти с умерена или тежка болка от карцином на простатата. Прилагането на проучваното лечение продължава до настъпване на прогресия на заболяването (рентгенографски доказана прогресия, скелетно свързано събитие или клинична прогресия) и започване на цитотоксична химиотерапия или лечение с лекарство в процес на проучване, или до неприемлива токсичност.

Рамената на лечение са балансирани по отношение на демографските данни на пациентите и характеристиките на заболяването на изходно ниво. Средната възраст е 71 години (възрастов диапазон 42-93 години), а разпределението по раса е 77% бели, 10% азиатци, 2% чернокожи и 11% други или от неизвестна раса. Шестдесет и осем процента (68%) от пациентите са с функционален статус по ECOG 0, а 32% от пациентите са с функционален статус по ECOG 1. Оценка на болката на изходно ниво е 0-1 (без симптоматика) при 67% от пациентите и 2-3 (с леко изразена симптоматика) при 32% от пациентите, определена по краткия въпросник за оценка на болката (Brief Pain Inventory Short Form) (най-силна болка през последните 24 часа по скала от 0 до 10). Приблизително 45% от пациентите имат измеримо мекотъканно заболяване при включването им в проучването, а 12% от пациентите имат висцерални (белодробни и/или чернодробни) метастази.

Комбинираните първични крайни точки за ефикасност са обща преживяемост и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Освен комбинираните първични крайни точки е оценена и ползата, като се използват времето до започване на цитотоксична химиотерапия, най-добрият общ мекотъканен отговор, времето до първото скелетно свързано събитие, PSA отговора ($\geq 50\%$ понижение в сравнение със стойността на изходно ниво), времето до PSA прогресия и времето до деградация по общия скор за лечението на рака за карцином на простатната жлеза (FACT-P).

Рентгенографската прогресия е оценена чрез секвентни образни изследвания съгласно критериите на Работната група за клинични проучвания на простатен карцином - 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 – PCWG2) (за костни лезии) и/или според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST, версия 1.1) (за мекотъканни лезии). Анализ на rPFS е направен в централизирано звено чрез рентгенографска оценка на прогресията.

По данни от предварително определения междинен анализ за обща преживяемост, когато са били наблюдавани 540 случаи на смърт, лечението с ензалутамид демонстрира статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с лечението с плацебо с 29,4% намаляване на риска от смърт [HR = 0,706 (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Когато са били наблюдавани 784 случаи на смърт е проведен актуализиран анализ на преживяемостта. Резултатите от анализа са в съгласие с онези от междинния анализ (таблица 2, фигура 1). При актуализирания анализ 52% от лекуваните с ензалутамид и 81% от лекуваните с плацебо пациенти са получавали последващи лечения за метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (CRPC), които могат да удължат общата преживяемост.

Таблица 2: Обща преживяемост при пациенти, лекувани или с ензалутамид или с плацебо в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)

	Ензалутамид (N = 872)	Плацебо (N = 845)
Предварително определен междинен анализ		
Брой на смъртните случаи (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
P-стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	
Анализ на актуализираните данни за преживяемост		
Брой на смъртните случаи (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
P-стойност ^a	0,0002	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,77 (0,67, 0,88)	

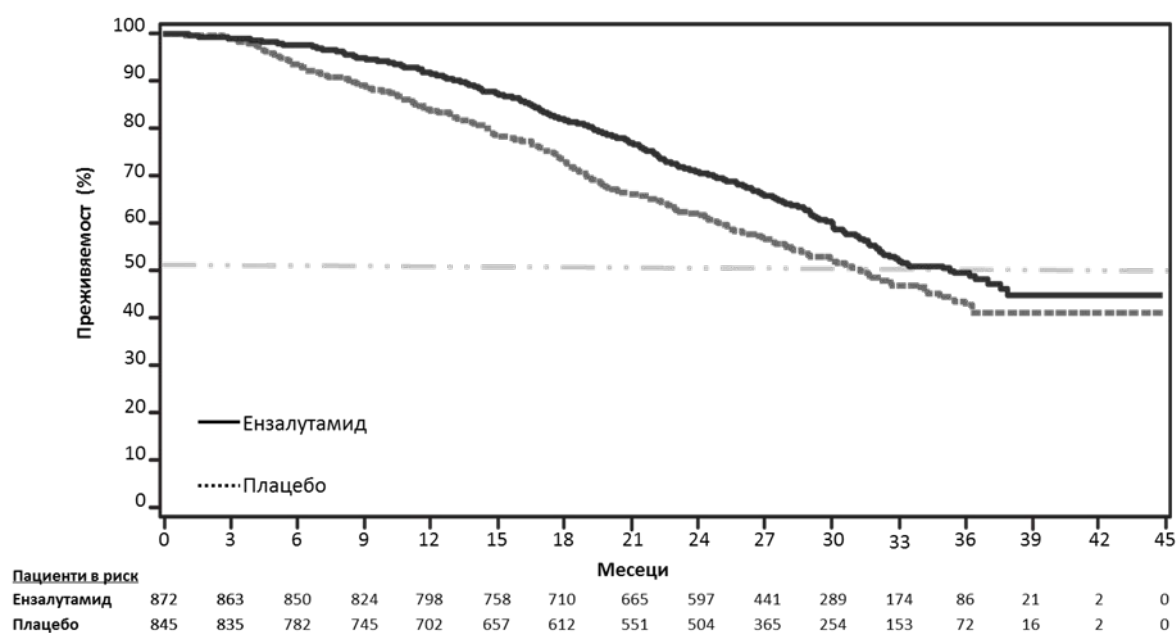
^a) P-стойността е получена от нестратифициран log-rank тест

^b) Коефициентът на риск е получен от нестратифициран пропорционален рисков модел.

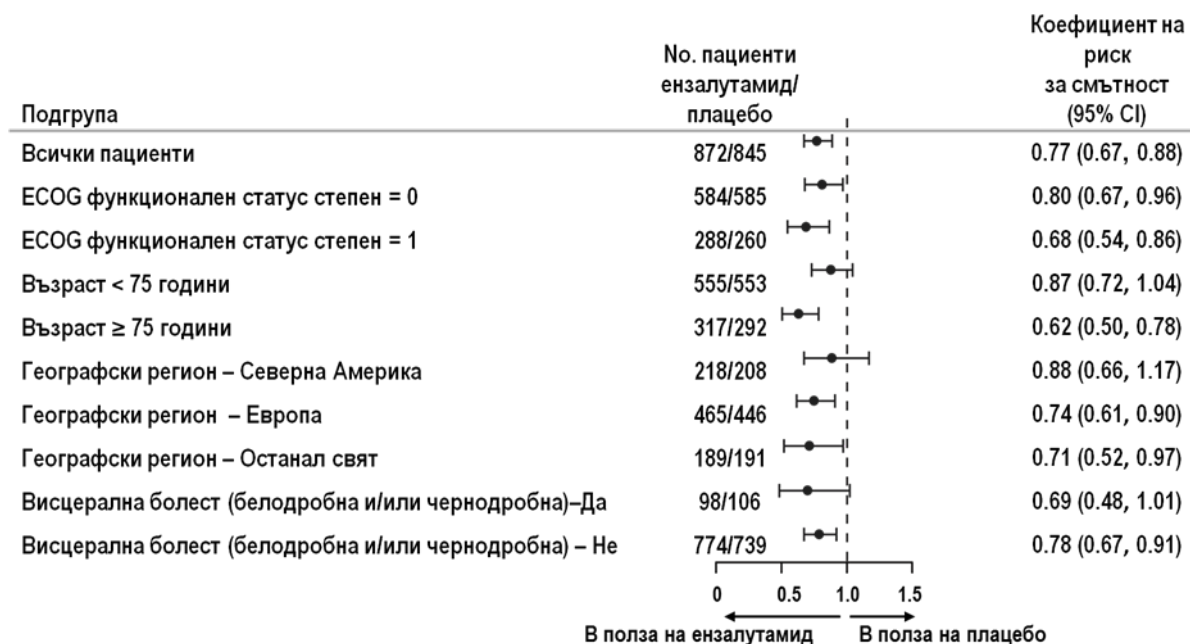
Коефициент на риск <1 е в полза на ензалутамид

NR, не е достигнат.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост, въз основа на актуализиран анализ на преживяемостта в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)

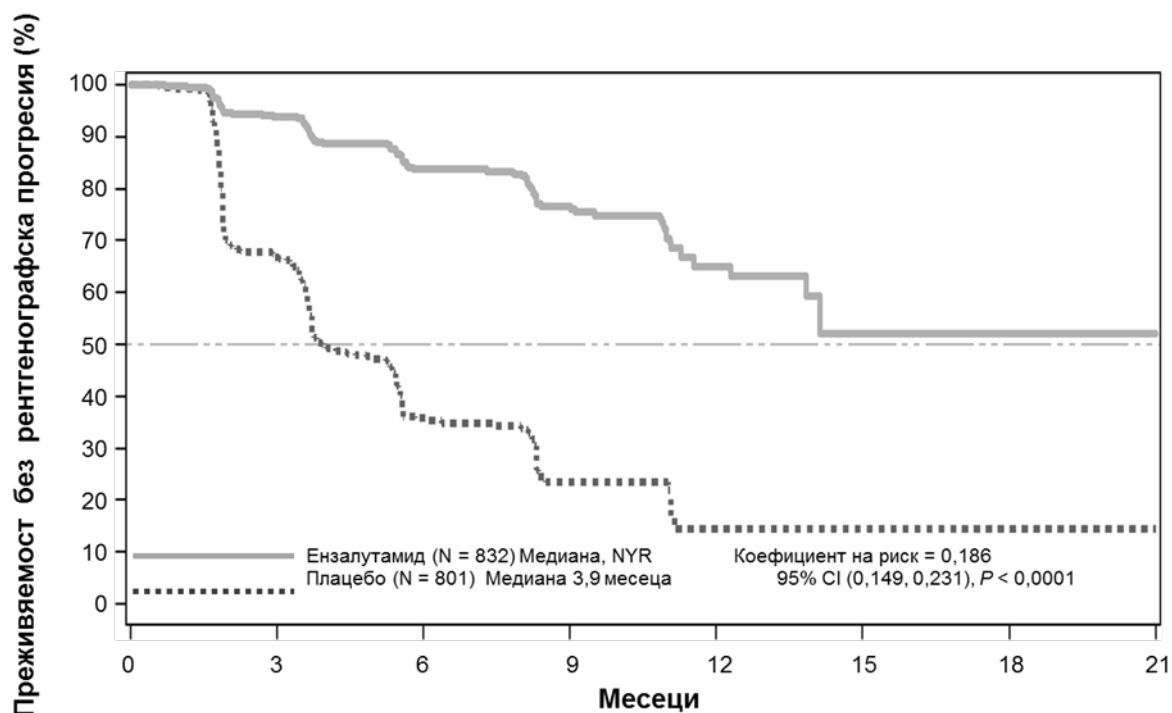


Фигура 2: Актуализиран анализ на обща преживяемост по подгрупи: коефициент на риск и 95% доверителен интервал в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)



По данни от предварително определения анализ на rPFS има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 81,4% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,186 (95% CI: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Сто и осемнадесет (14%) лекувани с ензалутамид пациенти и 321 (40%) лекувани с плацебо пациенти са имали събитие. Медианата на rPFS не е достигната (95% CI: 13,8, недостигната) в рамото на лекуваните с ензалутамид и е 3,9 месеца (95% CI: 3,7, 5,4) в рамото на лекуваните с плацебо (Фигура 3). Между всички предварително определени подгрупи (напр. възраст, резултат на изходно ниво от оценка по ECOG, стойност на изходно ниво на PSA и LDH, индекс по Gleason при диагностицирането и висцерално заболяване при скрининга) пациенти е наблюдавана еднаква полза по отношение на rPFS. По данни от предварително определения анализ на rPFS, въз основа на оценка на рентгенографската прогресия, извършена от изследователя, има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 69,3% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,307 (95% CI: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Медианата на rPFS е 19,7 месеца в рамото на ензалутамид и 5,4 месеца в рамото на плацебо.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)



Пациенти с риск

Ензалутамид	832	514	256	128	34	5	1	0
Плацебо	801	305	79	20	5	0	0	0

По време на първичния анализ има 1 633 рандомизирани пациенти.

В допълнение към комбинираните първични крайни точки за ефикасност, има също демонстрирани статистически подобрения и по отношение на следните проспективно определени крайни точки.

Медианата на времето до започване на цитотоксична терапия е 28,0 месеца за пациентите на ензалутамид и 10,8 месеца за пациентите на плацебо (HR=0,350, 95% CI: [0,303, 0,403], $p < 0,0001$).

Делът на лекуваните с ензалутамид пациенти с измеримо заболяване в изходно ниво, при които има обективен мекотъканен отговор, е 58,8% (95% CI: 53,8, 63,7), в сравнение с 5,0% (95% CI: 3,0, 7,7) при пациентите на плацебо. Абсолютната разлика в обективния мекотъканен отговор между рамото на ензалутамид и рамото на плацебо е 53,9% (95% CI: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Пълен отговор е съобщен при 19,7% от лекуваните с ензалутамид пациенти, в сравнение с 1,0% при лекуваните с плацебо, а частичен отговор е съобщен при 39,1% от лекуваните с ензалутамид пациенти спрямо 3,9% от лекуваните с плацебо.

Ензалутамид значително намалява риска от първо скелетно свързано събитие с 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,610, 0,844) p -стойност < 0,0001]. Скелетно свързано събитие се определя като лъчетерапия или хирургична операция на кост за карцином на простатата, патологична костна фрактура, гръбначномозъчна компресия или промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка. Анализът включва 587 скелетно свързани събития, 389 (66,3%) от които са лъчетерапия на кост, 79 (13,5%) са гръбначномозъчна компресия, 70 (11,9%) са патологична костна фрактура, 45 (7,6%) са промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка, а 22 (3,7%) са хирургична операция на кост.

Пациентите на ензалутамид демонстрират значително по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като $\geq 50\%$ понижаване от стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0% спрямо 3,5% (разлика = 74,5%, $p < 0,0001$).

Медианата на времето до PSA прогресия според критериите на PCWG2 е 11,2 месеца за пациентите на ензалутамид и 2,8 месеца за пациентите на плацебо [HR=0,169, (95% CI: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Лечението с ензалутамид намалява риска от деградация по FACT-P с 37,5% в сравнение с плацебо. Медианата на времето до деградация по FACT-P е 11,3 месеца в рамото на ензалутамид и 5,6 месеца в рамото на плацебо.

Проучване 9785-CL-0222 (TERRAIN) (пациенти без предшестваща химиотерапия)

Проучването TERRAIN включва 375 пациенти без предшестваща химиотерапия, които са рандомизирани да получават или ензалутамид в доза 160 mg веднъж дневно (N = 184) или бикалутамид в доза 50 mg веднъж дневно (N = 191). Средната PFS е 15,7 месеца за пациенти на ензалутамид спрямо 5,8 месеца за пациенти на бикалутамид [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Преживяемостта без прогресия е определяна посредством обективно доказателство за рентгенографска прогресия на заболяването, чрез независим централен преглед, скелетно-свързани събития, започване на нова антинеопластична терапия или смърт поради всякаква причина, в зависимост от това кое настъпи първо. Съпоставима PFS полза се наблюдава във всички предварително определени подгрупи пациенти.

Проучване CRPC2 (AFFIRM) (пациенти, които вече са били на химиотерапия)

Ефикасността и безопасността на ензалутамид при пациенти с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата, които са получавали лечение с доцетаксел и са използвали аналози на LHRH или са претърпели орхиектомия, са оценени в рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза 3. Общо 1 199 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават или ензалутамид перорално в доза 160 mg веднъж дневно (N = 800), или плацебо веднъж дневно (N = 399). На пациентите се позволява, но не се изисква, да приемат преднизон (позволената максимална дневна доза е 10 mg преднизон или еквивалент). Пациентите, рандомизирани във всяко от рамената, продължават лечението до прогресиране на заболяването (определено като потвърдена рентгенографска прогресия или настъпване на събитие от страна на мускулно-скелетната система) и започване на ново системно антинеопластично лечение, неприемлива тоскичност или спиране.

Различните рамена на лечение са балансирани по следните демографски характеристики на пациентите и по характеристики на заболяването на изходно ниво. Средната възраст е 69 години (диапазон 41-92), а разпределението по раса е 93% бели, 4% чернокожи, 1% от азиатски произход и 2% други. Скорът за функционално състояние по ECOG е 0-1 при 91,5% от пациентите и 2 при 8,5% от пациентите; 28% имат среден скор ≥ 4 по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory) (среден скор за най-силна болка, съобщена от пациентите през последните 24 часа, изчислен за седем дни преди рандомизирането). Повечето (91%) пациенти имат метастази в костите, а 23% имат висцерално белодробно и/или чернодробно засягане. При включване в проучването, 41% от рандомизираните пациенти имат само прогресия в PSA, докато 59% имат рентгенографска прогресия. Петдесет и един процента (51%) от пациентите са на бифосфонати на изходно ниво.

Проучването AFFIRM изключва пациенти със заболявания, които може да предразполагат към гърчове (вж. точка 4.8) и лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват гърчовия праг, както и клинични значимо сърдечно-съдово заболяване, като неконтролирана хипертония, скорошна анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA (освен ако фракцията на изтласкване е $\geq 45\%$), клинично значими камерни аритмии или AV блок (без перманентен пейсмейкър).

Предварително определения в протокола междинен анализ след 520 смъртни случая показва статистически значимо превъзходство в общата преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид, в сравнение с плацебо (Таблица 3 и Фигури 4 и 5).

Таблица 3: Обща преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид или с плацебо, в проучването AFFIRM (Intent-to-Treat анализ)

	Ензалутамид (N = 800)	Плацебо (N = 399)
Смърт (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

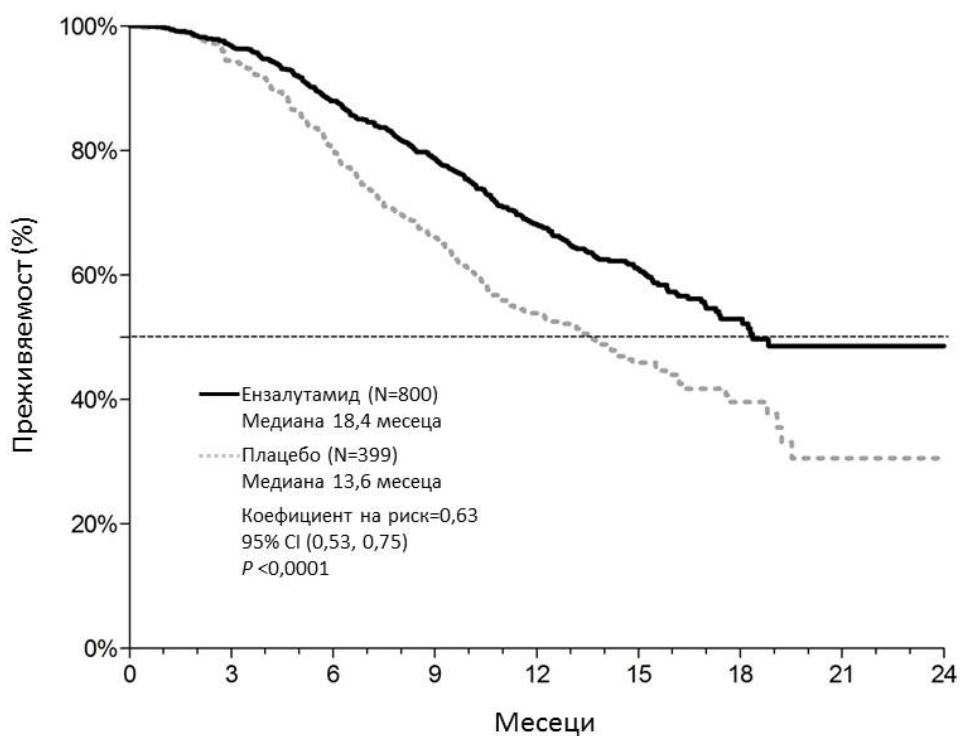
^a P-стойността е получена от логаритмичен рангов тест, стратифициран по скор за функционално състояние по ECOG (0-1 срещу 2) и среден скор за болка (< 4 срещу ≥ 4)

^b Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел.

Коефициент на риск < 1 е в полза на ензалутамид

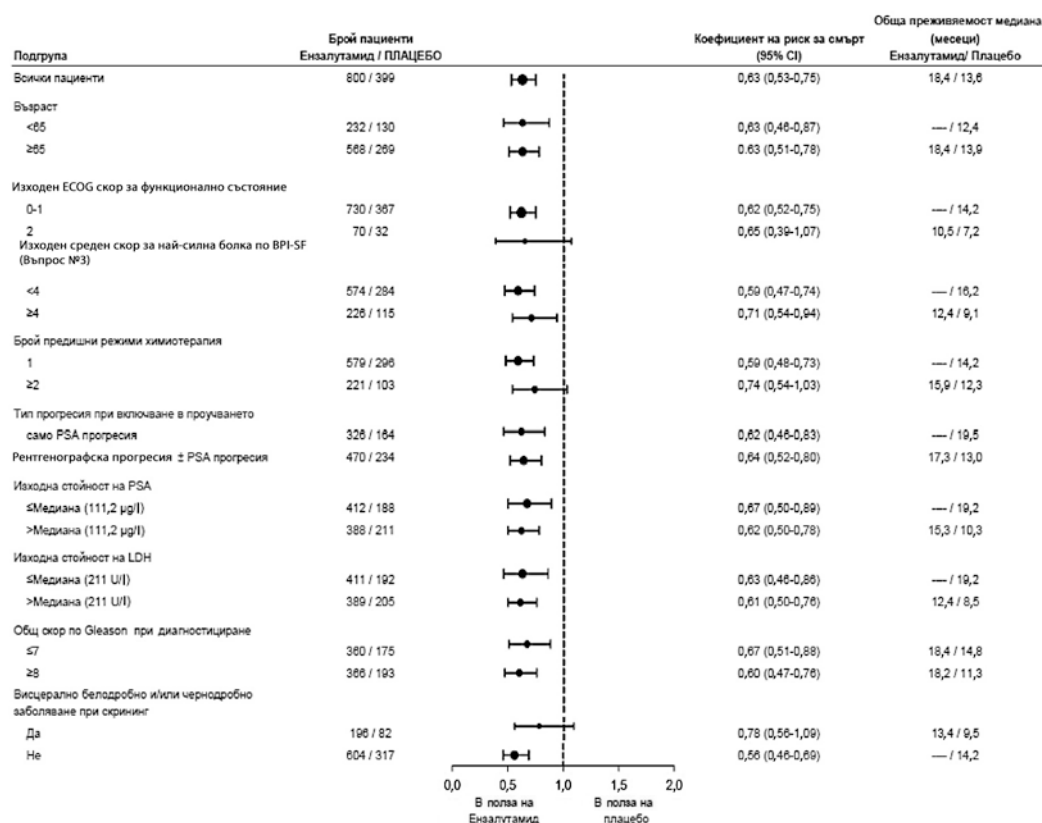
NR, не е достигната.

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в проучването AFFIRM (Intent-to-Treat анализ)



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Плацебо	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Фигура 5: Обща преживяемост по подгрупи в проучването AFFIRM – Коефициент на риск и 95% доверителен интервал



ECOG: Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group); BPI-SF: Кратка оценка на болката – кратка форма (Brief Pain Inventory-Short Form); PSA: Простатно специфичен антиген

В допълнение към наблюдаваното подобрение в общата преживяемост, ключовите вторични крайни точки (PSA прогресия, преживяемост без рентгенологична прогресия и време до първо събитие, свързано с костите) са в полза на ензалутамид и са статистически значими след коригиране за многократно изследване.

Преживяемостта без рентгенологична прогресия, както в оценена от изследователя чрез RECIST v 1.1 за меки тъкани и поява на 2 или повече костни лезии при костно сканиране, е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 2,9 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,404, 95% CI: [0,350, 0,466]; p < 0,0001). Анализът включва 216 смъртни случая без документирана прогресия и 645 случая с документирана прогресия, от които 303 (47%) са с мекотъканна прогресия, 268 (42%) с прогресия с костна лезия и 74 (11%) с мекотъканна и костна лезия.

Потвърденото понижение на PSA от 50% или 90% е съответно 54,0% и 24,8% за пациенти лекувани с ензалутамид и 1,5% и 0,9% съответно за пациенти, които са получавали плацебо (p < 0,0001). Медианата на времето до PSA прогресия е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 3,0 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,248, 95% CI: [0,204, 0,303]; p < 0,0001).

Медианата на времето до първо събитие, свързано с костите, е 16,7 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 13,3 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,688, 95% CI: [0,566, 0,835]; p < 0,0001). Събитие, свързано с костите, е определено като лъчетерапия или операция на костта, патологични костни фрактури, компресия на гръбначния мозък или промяна в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите. Анализът включва

448 събития, свързани с костите, от които 227 събития (62%) са лъчелечение на кости, 95 събития (21%) са компресия на гръбначен мозък, 47 събития (10%) са патологични костни фрактури, 36 събития (8%) са промени в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите и 7 събития (2%) са операция на костта.

Изпитване 9785-CL-0410 (ензалутамид след абиратерон при пациенти с метастатичен CRPC)

Изпитването е с едно рамо при 214 пациенти с прогресиращ метастатичен CRPC, които са получавали ензалутамид (160 mg веднъж дневно) след поне 24 седмици лечение с абиратерон ацетат плюс преднизон. Медианата на rPFS (преживяемост без рентгенографска прогресия, първична крайна точка на изпитването) е 8,1 месеца (95% CI: 6,1, 8,3). Медианата на общата преживяемост (OS) не е достигната. PSA отговорът (определен като $\geq 50\%$ понижение спрямо изходно ниво) е 22,4% (95% CI: 17,0, 28,6).

За 145 –те пациенти, които са получавали преди това химиотерапия, медианата на rPFS е 7,9 месеца (95% CI: 5,5, 10,8). PSA отговорът е 23,2% (95% CI: 13,9, 34,9).

За 69-те пациенти, които не са имали предишна химиотерапия, медианата на rPFS е 8,1 месеца (95% CI: 5,7, 8,3). PSA отговорът е 22,1% (95% CI: 15,6, 29,7).

Въпреки че при някои пациенти има ограничен отговор на лечението с ензалутамид след абиратерон, причината за тази находка понастоящем не е известна. Дизайнът на проучването не може да установи нито пациентите, които е вероятно да имат полза, нито последователността, в която ензалутамид и абиратерон трябва да бъдат оптимално прилагани.

Старческа възраст

От 1 671 пациенти във проучванията фаза 3, които са били на ензалутамид, 1 261 пациенти (75%) са на възраст 65 и повече години, а 516 пациенти (31%) са на възраст 75 и повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между по-възрастните и по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ензалутамид във всички подгрупи на педиатричната популация за карцином на простатата (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ензалутамид е слабо разтворим във вода. В този продукт, разтворимостта на ензалутамид се повишава чрез каприлокапроилови макроглицериди като емулгатор/повърхностноактивно вещество. При неклинични проучвания абсорбцията на ензалутамид се повишава, когато се разтвори в каприлокапроилови макроглицериди.

Фармакокинетиката на ензалутамид е оценена при пациенти с карцином на простатата и при здрави доброволци мъже. Средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 5,8 дни (граница 2,8 до 10,2 дни), а стационарно състояние се достига за приблизително един месец. При ежедневно перорално приложение, ензалутамид кумулира приблизително 8,3-пъти, сравнено с единична доза. Дневните флукуации в плазмените концентрации са ниски (съотношение на пикова към най-ниска концентрация – 1,25). Клирънсът на ензалутамид се осъществява главно чрез чернодробен метаболизъм като се получава активен метаболит, който има еднаква активност с ензалутамид и циркулира при приблизително същите плазмени концентрации като ензалутамид.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации (C_{max}) на ензалутамид при пациенти се наблюдават 1 до 2 часа след приложение. Въз основа на проучване mass balance при хора, пероралната абсорбция на ензалутамид се изчислява на поне 84,2%. Ензалутамид не е субстрат на ефлуксните транспортери P-gp и BCRP. В стационарно състояние средните стойности на C_{max}

на ензалутамид и неговия активен метаболит са съответно 16,6 µg/ml (23% коефициент на вариация [CV]) и 12,7 µg/ml (30 % CV).

Храната няма клинично значим ефект по отношение на степента на абсорбция. В клинични проучвания Xtandi се прилага без оглед на храненето.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение (V/F) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 110 l (29% CV). Обемът на разпределение на ензалутамид е по-голям от обема на общата вода в тялото, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение.

Проучвания при гризачи показват, че ензалутамид и неговият метаболит могат да преминават кръвно-мозъчната бариера.

Ензалутамид е 97% до 98% свързан с плазмените протеини, основно албумин. Активният метаболит е 95% свързан с плазмените протеини. Няма изместване при свързването на протеините между ензалутамид и други лекарства, които имат висока степен на свързване с плазмените протеини (варфарин, ибупрофен и салицилова киселина) *in vitro*.

Биотрансформация

Ензалутамид се метаболизира екстензивно. Има два основни метаболита в плазмата при хора: N-дезметил ензалутамид (активен) и производно на карбоксилна киселина (неактивен). Ензалутамид се метаболизира от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A4/5 (вж. точка 4.5), които играят роля в образуването на активния метаболит. *In vitro*, N-дезметил ензалутамид се метаболизира до метаболит на карбоксилна киселина от карбоксилестераза 1, който също играе несъществена роля при метаболизма на ензалутамид до метаболит на карбоксилна киселина. N-дезметил ензалутамид не се метаболизира от CYP ензимите *in vitro*.

В условия на клинична употреба, ензалутамид е силен индуктор на CYP3A4, умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19, и няма клинично значим ефект върху CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Средният привиден клирънс (CL/F) на ензалутамид при пациенти е в диапазона от 0,520 до 0,564 l/h.

След перорално приложение на ¹⁴C-ензалутамид, 84,6% от радиоактивността се възстановява до 77 дни след прилагане: 71,0% се възстановява в урината (главно като неактивен метаболит, със следи от ензалутамид и активния метаболит), и 13,6% се възстановява в изпражненията (0,39% от дозата като непроменен ензалутамид).

In vitro данни показват, че ензалутамид не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 и N-дезметил ензалутамид не е субстрат на P-gp или BCRP.

In vitro данни показват, че ензалутамид и неговият основен метаболит не инхибират следните транспортери при клинично значими концентрации: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, или OAT1.

Линейност

В дозовия диапазон от 40 до 160 mg не са наблюдавани големи отклонения от пропорционалност на дозата. Стойностите на C_{min} на ензалутамид и на активния метаболит в стационарно състояние при отделни пациенти остават постоянни през повече от една година хронично лечение, като показват линейна фармакокинетика във времето, след като вече е достигнато стационарно състояние.

Бъбречно увреждане

Не е извършено официално проучване с ензалутамид при бъбречно увреждане. Пациентите със серумен креатинин > 177 µmol/l (2 mg/dl) са изключени от клиничните проучвания. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не е необходима корекция на дозата за пациенти със стойности на изчислен креатининов клирънс (CrCL) ≥ 30 ml/min (определен по формулата

на Cockcroft и Gault). Ензалутамид не е оценяван при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) или терминална бъбречна недостатъчност и при лечение на тези пациенти се препоръчва внимание. Малко вероятно е ензалутамид да се отстрани значително чрез интермитентна хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане няма изразен ефект по отношение на общата експозиция на ензалутамид или неговия активен метаболит. Лекарственият полуживот обаче се удвоява при пациенти с тежко чернодробно увреждане сравнено със здрави контроли (10,4 дни, сравнено с 4,7 дни), възможно свързан с повишено тъканно разпределение.

Фармакокинетиката на ензалутамид е проучена при участници с леко ($N = 6$), умерено ($N = 8$) или тежко ($N=8$) чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А, В или С) на изходно ниво и при 22 участници, съответни контроли с нормална чернодробна функция. След единична перорална доза от 160 mg ензалутамид AUC и C_{max} на ензалутамид при участниците с леко увреждане се повишават съответно с 5% и 24%, а AUC на ензалутамид при участниците с умерено увреждане се повишава с 29% и C_{max} намалява с 11%, а AUC и C_{max} на ензалутамид при участници с тежко увреждане се повишава съответно с 5% и се намалява с 41%, в сравнение със здравите контроли. За сумата на несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC и C_{max} при участниците с леко увреждане се повишават съответно с 14% и 19%, а AUC и C_{max} при участниците с умерено увреждане се повишава съответно с 14% и намалява с 17%, а AUC и C_{max} при участници с тежко чернодробно увреждане се увеличава съответно с 34% и намалява с 27%, в сравнение със здравите контроли.

Раса

Повечето пациенти в клиничните проучвания (> 84%) са от бяла раса. Според фармакокинетичните данни от проучване при японски пациенти с карцином на простатата, няма клинично значими различия в експозицията между японските пациенти и пациентите от бяла раса. Няма достатъчно данни, за да може да се направи оценка на потенциални различия във фармакокинетиката на ензалутамид при представители на други раси.

Пациенти в старческа възраст

При популационния фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта върху фармакокинетиката на ензалутамид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лечението на бременни мишки с ензалутамид води до увеличаване на случаите на ембриофетална смърт и до външни и скелетни промени. Не са правени проучвания с ензалутамид за репродуктивна токсичност, но при проучвания при плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици) са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия и хипертрофия/хиперплазия на репродуктивната система, съответстващи на фармакологичното действие на ензалутамид. При проучвания при мишки (4 седмици), плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици), промените в репродуктивните органи, свързани с ензалутамид, са понижени в теглото на органите с атрофия на простатата и епидидима. Наблюдавани са хипертрофия и/или хиперплазия на клетките на Лайдиг при мишки (4 седмици) и кучета (39 седмици). Допълнителните промени в репродуктивните тъкани включват хипертрофия/хиперплазия на хипофизата и атрофия на семенните мехурчета при плъхове и тестикуларна хипоспермия и дегенерация на семиниферните каналчета при кучета. Свързани с пола различия са наблюдавани при млечните жлези при плъхове (атрофия при мъжките и лобуларна хиперплазия при женските). Промените в репродуктивните органи и при двата вида съответстват на фармакологичното действие на ензалутамид и претърпяват обратно развитие или частично отзвучават след 8-седмичен възстановителен период. Няма други важни промени по отношение на клинична патология или хистопатология в други органи и системи, включително черен дроб, и при двата вида.

Проучвания при бременни плъхове показват, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават във фетусите. След перорално приложение на радиоактивно белязан ¹⁴C-ензалутамид при плъхове на ден 14 от бременността с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност при фетуса е достигната 4 часа след приложението и е по-ниска от тази в плазмата на майката със съотношение тъкани/плазма 0,27. Радиоактивността на фетуса намалява до 0,08 пъти от максималната концентрация 72 часа след приложението.

Проучвания при плъхове в период на лактация показват, че ензалутамид и/или негови метаболити се секретират в млякото на плъхове. След перорално приложение на радиоактивно белязан ¹⁴C-ензалутамид при кърмещи плъхове с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност в млякото е достигната 4 часа след приложението и е до 3,54-пъти по-висока отколкото тази в плазмата на майката. Резултатите от проучването са показали също, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават в тъканите на новородения плъх чрез млякото и впоследствие се елиминират.

Ензалутамид не индуцира мутации при микробен тест за мутагенност (Ames) и не е кластогенен нито при *in vitro* цитогенетичен тест с клетки от миши лимфом, нито при *in vivo* микронукларен тест при мишки. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни с ензалутамид за оценка на карциногенен потенциал. Ензалутамид не е фототоксичен *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Каприлокапроилови макрогол-8 глицериди

Бутилхидроксианизол (E320)

Бутилхидрокситолуен (E321)

Състав на капсулата

Желатин

Разтвор на сорбитол и сорбитан

Глицерол

Титанов диоксид (E171)

Пречистена вода

Печатно мастило

Железен оксид, черен (E172)

Поли(винилацетат) фталат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена карта тип „портфейл”, в която е включен PVC/PCFTE/алуминиев блистер с 28 меки капсули. Всяка картонена кутия съдържа 4 карти тип „портфейл” (112 меки капсули).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/846/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg филмирани таблетки
Xtandi 80 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xtandi 40 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ензалутамид (enzalutamide).

Xtandi 80 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ензалутамид (enzalutamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Xtandi 40 mg филмирани таблетки
Жълти, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение E 40.

Xtandi 80 mg филмирани таблетки
Жълти, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение E 80.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xtandi е показан за:

- лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC), които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна антиандрогенна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия (вж. точка 5.1),
- лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с доцетаксел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 160 mg ензалутамид (четири филмирани таблетки от 40 mg или две филмирани таблетки от 80 mg) като единична перорална дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са хирургично кастрирани.

Ако пациентът пропусне прием на Xtandi в обичайното време, предписаната доза трябва да се приеме възможно най-близо до обичайното време. Ако пациентът пропусне доза за целия ден, лечението трябва да се продължи на следващия ден с обичайната дневна доза.

Ако пациент получи токсична реакция степен ≥ 3 или непоносима нежелана реакция, приложението трябва да се прекъсне за една седмица или докато симптомите се подобрят до степен ≤ 2 и тогава, ако е необходимо, да се възобнови със същата или понижена доза (120 mg или 80 mg).

Едновременно приложение с мощни инхибитори на CYP2C8

Ако е възможно, трябва да се избягва едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP2C8. Ако пациентите трябва да приемат едновременно мощен инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно. Ако се спре едновременното приложение на мощния инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се върне към дозата, използвана преди започване на мощния инхибитор на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас А, В или С). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност обаче е наблюдаван удължен полуживот на ензалутамид (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност се препоръчва внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При педиатричната популация няма съответно приложение на ензалутамид при показанието за лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC.

Начин на приложение

Xtandi е за перорално приложение. Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с вода и може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от гърчове

Приложението на Xtandi при пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори, но не ограничени до съпътстващо мозъчно увреждане, инсулт, първични тумори на мозъка или метастази в мозъка, или алкохолизъм, трябва да става с внимание. В допълнение, рискът от гърчове може да се увеличи при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг. Решението за продължаване на лечението при пациенти, които са получили гърч, трябва да се взема отделно за всеки случай.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Налични са редки съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, получаващи Xtandi (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо неврологично увреждане, което може да се изяви с бързо развиващи се симптоми, включващи гърчове, главоболие, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения, с или без свързана хипертония. Диагнозата на PRES изисква потвърждение с образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (MRI). Препоръчва се спиране на Xtandi при пациенти развили PRES.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност при много, често използвани лекарствени продукти (вж. примерите в точка 4.5). По тази причина трябва да се прави преглед на съпътстващите лекарствени продукти при започване на лечение с ензалутамид. Едновременно приложение на ензалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), трябва като цяло да се избягва, ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и ако не може лесно да се направи адаптиране на дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации.

Трябва да се избягва едновременно приложение с варфарин и кумаринови антикоагуланти. Ако Xtandi се прилага едновременно с антикоагуланти, метаболизирани чрез CYP2C9 (като варфарин и аценокумарол), трябва да се прави допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение [INR]) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане е необходимо внимание, тъй като ензалутамид не е проучван при тази популация пациенти.

Тежко чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане се наблюдава удължен полуживот на ензалутамид, възможно свързан с повишено тъканно разпределение. Клиничната значимост на това наблюдение остава неизвестна. Очаква се обаче удължено време за достигане на концентрации в стационарно състояние, а времето до максималния фармакологичен ефект, както и времето до началото и понижението на ензимната индукция (вж. точка 4.5), може да бъде удължено.

Неотдавнашно сърдечно-съдово заболяване

Проучванията фаза 3 изключват пациенти с неотдавнашен инфаркт на миокарда (през последните 6 месеца) или нестабилна стенокардия (през последните 3 месеца), сърдечна недостатъчност клас III или IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association [NYHA]), освен ако левокамерната фракция на изтласкване [LVEF]) е $\geq 45\%$, брадикардия или неконтролирана хипертония. Това трябва да се има предвид, ако Xtandi се назначава при тези пациенти.

Андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза за, или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които биха могли да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), преди започване на Xtandi, лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за развитие на Torsades de pointes.

Приложение при химиотерапия

Безопасността и ефикасността при едновременно приложение на Xtandi с цитотоксична химиотерапия не са установени. Едновременното приложение на ензалутамид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозно прилаган доцетаксел (вж. точка 4.5), но не може да се изключи увеличаване на случаите на индуцирана от доцетаксел неутропения.

Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност, наблюдавани с ензалутамид, се изявяват със симптоми, включващи, но не ограничаващи се до, оток на езика, оток на устните и оток на фаринкса (вж. точка 4.8.)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят експозицията на ензалутамид

CYP2C8 инхибитори

CYP2C8 играе важна роля при елиминирането на ензалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP2C8 гемфиброзил (600 mg два пъти дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 326%, докато C_{max} на ензалутамид намалява с 18%. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC се увеличава с 77%, докато C_{max} намалява с 19%. Мощни инхибитори (напр. гемфиброзил) на CYP2C8 трябва да се избягват или използват с внимание по време на лечение с ензалутамид. Ако на пациента трябва да се прилага едновременно мощен CYP2C8 инхибитор, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

CYP3A4 инхибитори

CYP3A4 има малка роля за метаболизма на ензалутамид. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол (200 mg веднъж дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 41%, докато C_{max} не се променя. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит AUC се увеличава с 27%, докато C_{max} отново не се променя. Не е необходимо адаптиране на дозата, когато Xtandi се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4.

CYP2C8 и CYP3A4 индуктори

След перорално приложение на умерения индуктор на CYP2C8 и мощния индуктор на CYP3A4 рифампин (600 mg веднъж дневно) при здрави индивиди от мъжки пол, AUC на ензалутамид плюс активния метаболит намаляват с 37% докато C_{max} остава непроменена. Не е необходимо коригиране на дозата, когато Xtandi се прилага едновременно с индуктори на CYP2C8 или CYP3A4.

Потенциал на ензалутамид да повлияе експозициите на други лекарствени продукти

Ензимна индукция

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и увеличава синтеза на много ензими и транспортери; следователно се очаква взаимодействие с много, често използвани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението в плазмените концентрации може да е значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск за засилено образуване на активни метаболити. Ензимите, които може да бъдат индуцирани включват CYP3A в черния дроб и червата, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT – глюкуронид-конюгиращи ензими). Транспортният протеин P-gp също може да се индуцира, както също вероятно и други транспортери, напр. изоформа 2 на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и транспортиращият органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1).

In vivo проучванията показват, че ензалутамид е мощен индуктор на CYP3A4 и умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19. Едновременното приложение на ензалутамид (160 mg веднъж дневно) с еднократни перорални дози от чувствителни субстрати на CYP на пациенти с карцином на простатата води до 86% понижение в AUC на мидазолам (CYP3A4 субстрат), 56% понижение в AUC на S-варфарин (CYP2C9 субстрат) и 70% понижение в AUC на омепразол (CYP2C19 субстрат). UGT1A1 също така може да бъде индуцирана. По данни от едно клинично проучване на пациенти с метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (CRPC), Xtandi (160 mg веднъж дневно) не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на

интравенозно прилаган доцетаксел (75 mg/m² чрез инфузия на всеки 3 седмици). AUC на доцетаксел намалява с 12% [средно геометрично съотношение (geometric mean ratio, GMR) = 0,882 (90% доверителен интервал (Confidence Interval, CI): 0,767, 1,02)], докато C_{max} се увеличава с 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Очакват се взаимодействия с определени лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизъм или активен транспорт. Ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и не е лесно да се адаптира дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации, тези лекарствени продукти трябва да се избягват или използват с внимание. Допуска се, че рискът за чернодробно увреждане след приложение на парацетамол е по-висок при пациенти лекувани едновременно с ензимни индуктори.

Групите лекарствени продукти, които може да се засегнат включват, но се ограничават до:

- Аналгетици (напр. фентанил, трамадол)
- Антибиотици (напр. кларитромицин, доксицилин)
- Противотуморни средства (напр. кабазитаксел)
- Антикоагуланти (напр. аценокумарол, варфарин)
- Антиепилептични средства (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Антипсихотици (напр. халоперидол)
- Бета блокери (напр. бизопролол, пропранолол)
- Калциеви антагонисти (напр. дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин)
- Кортикостероиди (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Антивирусни средства за лечение на HIV инфекции (напр. индинавир, ритонавир)
- Хипнотици (напр. диазепам, мидазолам, золпидем)
- Статини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. аторвастатин, симвастатин)
- Тиреоидни средства (напр. левотироксин)

Пълният индукционен потенциал на ензалутамид може да не се прояви до приблизително 1 месец след началото на лечението, докато бъдат достигнати плазмени концентрации на ензалутамид в стационарно състояние, въпреки че някои индукционни ефекти може да са видими по-рано. Пациентите, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1 трябва да се оценяват за възможна загуба на фармакологични ефекти (или засилване на ефектите, в случаите когато се образуват активни метаболити) по време на първите месеци на лечение с ензалутамид и при необходимост трябва да се обмисли корекция на дозата. Предвид дългия полуживот на ензалутамид (5,8 дни, вж. точка 5.2), след спиране на ензалутамид ефектите върху ензимите може да персистират в продължение на един месец или по-дълго. Може да е необходимо постепенно понижаване на дозата на съпътстващия лекарствен продукт, когато се спира лечението с ензалутамид.

CYP1A2 и CYP2C8 субстрати

Ензалутамид (160 mg веднъж дневно) не води до клинично значима промяна в AUC или C_{max} на кофеин (CYP1A2 субстрат) или пиоглитазон (CYP2C8 субстрат). AUC на пиоглитазон се увеличава с 20%, докато C_{max} намалява с 18%. AUC и C_{max} на кофеина намаляват съответно с 11% и 4%. Не е показана корекция на дозата, когато субстрат на CYP1A2 или CYP2C8 се прилага едновременно с Xtandi.

P-гр субстрати

In vitro данни показват, че ензалутамид може да е инхибитор на ефлуксияния транспортер P-гр. Ефектът на ензалутамид върху субстрати на P-гр не е оценяван *in vivo*; въпреки това в условията на клинично приложение, ензалутамид може да бъде индуктор на P-гр чрез активиране на нуклеарния прегнан рецептор (PXR). Лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати за P-гр (напр. колхицин, дабигатран етексилат,

дигоксин), трябва да се използват с внимание, когато се прилагат едновременно с Xtandi и може да се наложи корекция на дозата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

BCRP, MRP2, OAT3 и OCT1 субстрати

Въз основа на *in vitro* данни не може да се изключи инхибиране на BCRP и MRP2 (в червата), както и на транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортера на органични катиони 1 (OCT1) (системно). Теоретично е възможно също индуциране на тези транспортери, но понастоящем не е известен нетният ефект.

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Тъй като андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала, трябва внимателно да се преценява едновременното приложение на Xtandi с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, способни да индуцират Torsades de pointes, като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. (вж. точка 4.4).

Ефект на храната върху експозицията на ензалутамид

Храната няма клинично значим ефект върху степента на експозиция на ензалутамид. При клинични проучвания, Xtandi е прилаган със или без храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Няма данни при хора за приложение на Xtandi при бременност, а този лекарствен продукт не е предназначен за приложение при жени с детероден потенциал. Това лекарство може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от жени, които са бременни (вж. точка 5.3).

Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали ензалутамид или негови метаболити се намират в спермата. Необходим е презерватив по време на или в продължение на 3 месеца след лечение с ензалутамид, ако пациентът има сексуални контакти с бременна жена. Ако пациентът участва в сексуален акт с жена с детероден потенциал трябва да се използва презерватив или друга форма за контрол на раждаемостта по време на и в продължение на 3 месеца след лечение. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бременност

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Ензалутамид е противопоказан при жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Не е известно дали ензалутамид присъства в кърмата. Ензалутамид и/или неговите метаболити се секретират в млякото на пълхове (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ензалутамид повлиява репродуктивната система на мъжки пълхове и кучета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ензалутамид повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини тъй като са съобщени психични и неврологични събития, включително гърч (вж. точка 4.8). Пациенти с анамнеза за гърчове или други предразполагащи фактори (вж. точка 4.4) трябва да бъдат

предупреждавани за риска при шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за установяване на ефектите на ензалутамид върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са астения/умора, горещи вълни, главоболие и хипертония. Други важни нежелани реакции включват падания, непатологични фрактури, когнитивно нарушение и неутропения.

Гърчове има при 0,5% от лекуваните с ензалутамид пациенти, 0,1% от лекуваните с плацебо пациенти и 0,3% от лекуваните с бикалутамид пациенти.

При пациентите лекувани с ензалутамид са докладвани редки случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изредени по-долу по категория честота. Категориите честота се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Установени нежелани реакции при контролирани клинични проучвания и постмаркетинг

MedDRA системо- органични класове	Нежелани реакции и честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: левкопения, неутропения с неизвестна честота*: тромбоцитопения.
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота*: оток на езика, оток на устните, оток на фаринкса.
Психични нарушения	Чести: тревожност нечести: зрителни халюцинации.
Нарушения на нервната система	Много чести: главоболие чести: нарушения на паметта, амнезия, нарушено внимание, синдром на неспокойните крака нечести: когнитивни нарушения, гърчове с неизвестна честота: синдром на постериорна обратима енцефалопатия.
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота*: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5).
Съдови нарушения	Много чести: горещи вълни, хипертония.
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота*: гадене, повръщане, диария.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: суха кожа, пруритус с неизвестна честота*: обрив.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: фрактури** с неизвестна честота*: миалгия, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести: гинекомастия.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести: астения/умора.
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести: падания.

* спонтанни съобщения от постмаркетингов опит

** включва всички фрактури с изключение на патологични фрактури

Описание на определени нежелани реакции

Гърч

В контролирани клинични проучвания, от 2051 пациенти, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид, гърч са получили 10 (0,5 %) пациенти, докато един пациент (<0,1 %) приемащ плацебо и един пациент (0,3 %), приемащ бикалутамид са получили гърч. Изглежда дозата е важен предиктор за риска от гърчове, както се вижда от предклиничните данни и данните от проучването с повишаване на дозата. В контролираните клинични проучвания, пациентите, които по-рано са имали гърч или рискови фактори за гърч, са били изключени.

При проучването AFFIRM, от 800 пациенти след химиотерапия, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид, седем пациенти (0,9 %) получават гърчове, докато при пациентите, получавали плацебо, не настъпват гърчове. При няколко от тези пациенти са налични потенциално допринасящи фактори, които може независимо да са увеличили техния риск от гърчове. В проучването PREVAIL гърч е получил един пациент (0,1 %) от 871 пациенти без предшестваща химиотерапия, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид и един пациент (0,1 %) на плацебо. В контролирани проучвания с бикалутамид, 3 пациенти (0,8 %) от 380 пациенти без предшестваща химиотерапия, лекувани с ензалутамид и 1 пациент (0,3 %) от 387, приемащи бикалутамид са получили гърч.

В проучване с едно рамо за оценяване на честотата на възникване на гърч при пациенти с предразполагащи фактори за гърч (от които 1,6 % са имали анамнеза за гърч), 8 от 366 (2,2 %) пациенти, лекувани с ензалутамид, са получили гърч. Средната продължителност на лечението е била 9,3 месеца.

Не е известен механизмът, по който ензалутамид може да намали гърчовия праг, но може да се свърже с данните от *in vitro* проучванията, показващи че ензалутамид и неговият активен метаболит се свързват със и може да инхибират активността на ГАВА-медираните хлорни канали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма антидот за ензалутамид. В случай на предозиране лечението с ензалутамид трябва да се спре и да се започнат общи поддържащи мерки като се взема предвид полуживотът от 5,8 дни. Пациентите може да са с повишен риск от гърчове след предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиандрогени, хормонални антагонисти и сродни средства, АТС код: L02BB04.

Механизъм на действие

Известно е, че простатният карцином е чувствителен на андрогени и отговаря на инхибиране на предаването на сигнали от андрогенните рецептори. Предаването на сигнали от андрогенните рецептори продължава да способства за прогресиране на заболяването, въпреки ниските или дори неизмерими нива на серумни андрогени. Стимулирането на растежа на туморните клетки чрез андрогенните рецептори изисква нуклеарна локализация и ДНК свързване. Ензалутамид е мощен инхибитор на предаването на сигнали от андрогенните рецептори, който блокира няколко стъпки в сигналния път на андрогенните рецептори. Ензалутамид конкурентивно инхибира свързването на андрогените към андрогенните рецептори, инхибира нуклеарната транслокация на активираните рецептори и инхибира свързването на активираните андрогенни рецептори с ДНК дори в условията на свръхекспресия на андрогенни рецептори и при простатни ракови клетки, резистентни на антиандрогени. Лечението с ензалутамид намалява растежа на простатните ракови клетки и може да индуцира смърт на ракови клетки и туморна регресия. В предклинични проучвания, ензалутамид няма агонистично действие по отношение на андрогенните рецептори.

Фармакодинамични ефекти

При клинично проучване фаза 3 (AFFIRM) при пациенти, които са с неуспех от предишна химиотерапия с доцетаксел, 54 % от пациентите лекувани с ензалутамид, срещу 1,5 % пациенти лекувани с плацебо, имат поне 50 % намаление от изходно ниво в нивата на PSA.

В друго клинично проучване фаза 3 (PREVAIL) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като ≥ 50 % понижение спрямо стойността на

изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0 % спрямо 3,5 % (разлика = 74,5 %, $p < 0,0001$).

В клинично проучване фаза 2 (TERRAIN) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като ≥ 50 % понижение спрямо стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите, получаващи бикалутамид, 82,1 % спрямо 20,9 % (разлика = 61,2 %, $p < 0,0001$)

В изпитване с едно рамо (9785-CL-0410) при лекувани преди това пациенти, поне 24 седмици с абиратерон (плюс преднизон), 22,4% имат $\geq 50\%$ понижение в нивата на PSA спрямо изходните стойности. Според анамнезата за предишна химиотерапия, процентните резултати на пациентите с ≥ 50 % понижение на нивата на PSA са съответно 22,1 % и 23,2 % за групата без предишна химиотерапия и с предишна химиотерапия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ензалутамид е установена в две рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови фаза 3 клинични проучвания [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] при пациенти с прогресиращ метастазирал карцином на простатата след неуспешна антиандрогенна терапия [аналог на LHRH или след билатерална орхиектомия]. В проучването PREVAIL са включени пациенти без предшестваща химиотерапия, а в проучването AFFIRM са включени пациенти, които вече са били лекувани с доцетаксел. Всички пациенти продължават с лечение с аналог на LHRH или вече им е направена билатерална орхиектомия. В рамото на активно лечение Xtandi се прилага перорално с доза 160 mg дневно. И в двете клинични проучвания пациентите в контролното рамо получават плацебо и им се позволява, но не се изисква, да приемат преднизон (позволената максимална дневна доза е 10 mg преднизон или еквивалент).

Промените в серумната концентрация на PSA сами по себе си не винаги са прогноза за клинична полза. По тази причина и в двете проучвания се препоръчва пациентите да продължават проучваното лечение, докато не бъдат достигнати критериите за прекратяване на лечението, както е уточнено по-долу за всяко от проучванията.

Проучване MDV3100-03 (PREVAIL) (пациенти без предшестваща химиотерапия)

Общо 1 717 пациенти без предшестваща химиотерапия, без симптоми или с леки симптоми, са рандомизирани 1:1 да получават перорален ензалутамид с доза 160 mg веднъж дневно ($N = 872$) или перорално плацебо веднъж дневно ($N = 845$). Допуснати са пациенти с висцерално заболяване, пациенти с анамнеза на лека до умерена сърдечна недостатъчност (клас 1 или 2 по NYHA) и пациенти, приемащи лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг. Изключени са пациенти с предишна анамнеза за гърч или със състояние, което може да предразполага към гърч, както и пациенти с умерена или тежка болка от карцином на простатата. Прилагането на проучваното лечение продължава до настъпване на прогресия на заболяването (рентгенографски доказана прогресия, скелетно свързано събитие или клинична прогресия) и започване на цитотоксична химиотерапия или лечение с лекарство в процес на проучване, или до неприемлива токсичност.

Рамената на лечение са балансирани по отношение на демографските данни на пациентите и характеристиките на заболяването на изходно ниво. Средната възраст е 71 години (възрастов диапазон 42-93 години), а разпределението по раса е 77 % бели, 10 % азиатци, 2 % чернокожи и 11 % други или от неизвестна раса. Шестдесет и осем процента (68 %) от пациентите са с функционален статус по ECOG 0, а 32 % от пациентите са с функционален статус по ECOG 1. Оценка на болката на изходно ниво е 0-1 (без симптоматика) при 67 % от пациентите и 2-3 (с леко изразена симптоматика) при 32 % от пациентите, определена по краткия въпросник за оценка на болката (Brief Pain Inventory Short Form) (най-силна болка през последните 24 часа по скала от 0 до 10). Приблизително 45 % от пациентите имат измеримо мекотъкано заболяване при включването им в проучването, а 12 % от пациентите имат висцерални (белодробни и/или чернодробни) метастази.

Комбинираните първични крайни точки за ефикасност са обща преживяемост и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Освен комбинираните първични крайни точки е оценена и ползата, като се използват времето до започване на цитотоксична химиотерапия, най-добрият общ мекотъканен отговор, времето до първото скелетно свързано събитие, PSA отговора ($\geq 50\%$ понижение в сравнение със стойността на изходно ниво), времето до PSA прогресия и времето до деградация по общия скор за лечението на рака за карцином на простатната жлеза (FACT-P).

Рентгенографската прогресия е оценена чрез секвентни образни изследвания съгласно критериите на Работната група за клинични проучвания на простатен карцином - 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 – PCWG2) (за костни лезии) и/или според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST, версия 1.1) (за мекотъканни лезии). Анализ на rPFS е направен в централизирано звено чрез рентгенографска оценка на прогресията.

По данни от предварително определения междинен анализ за обща преживяемост, когато са били наблюдавани 540 случаи на смърт, лечението с ензалутамид демонстрира статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с лечението с плацебо с 29,4% намаляване на риска от смърт [коefficient на риск (HR) = 0,706 (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Когато са били наблюдавани 784 случаи на смърт е проведен актуализиран анализ на преживяемостта. Резултатите от анализа са в съгласие с онези от междинния анализ (таблица 2, фигура 1). При актуализирания анализ 52% от лекуваните с ензалутамид и 81% от лекуваните с плацебо пациенти са получавали последващи лечения за метастазирал, резистентен на кастрация карцином на простатата (CRPC), които могат да удължат общата преживяемост.

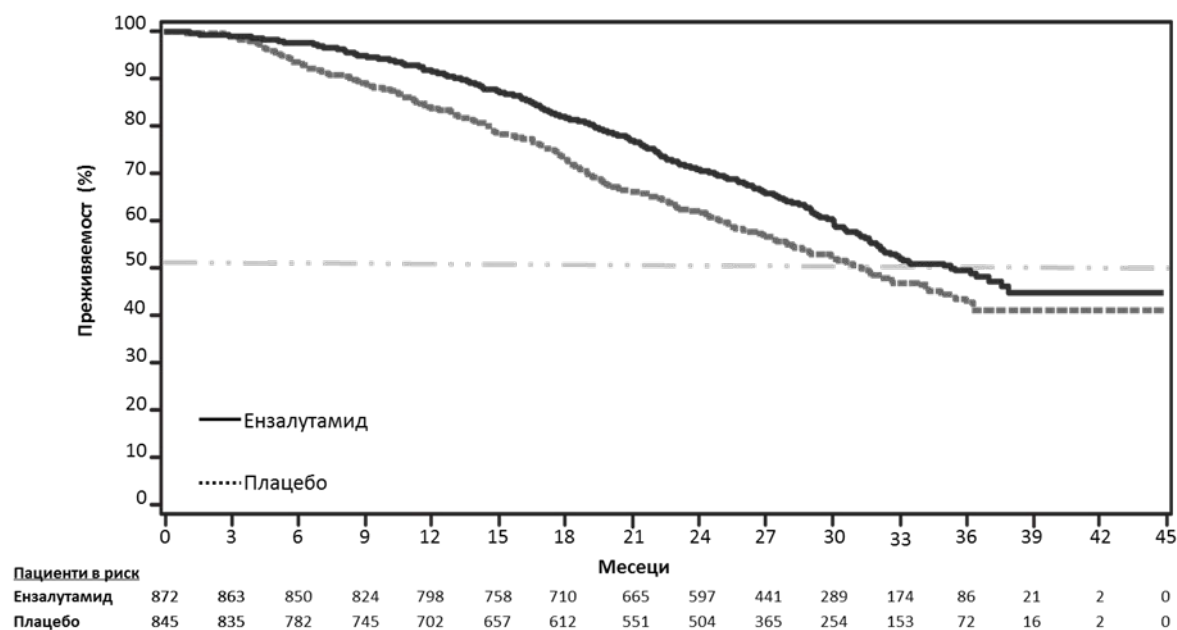
Таблица 2: Обща преживяемост при пациенти, лекувани или с ензалутамид или с плацебо в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)

	Ензалутамид (N = 872)	Плацебо (N = 845)
Предварително определен междинен анализ		
Брой на смъртните случаи (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
P-стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	
Анализ на актуализираните данни за преживяемост		
Брой на смъртните случаи (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
P-стойност ^a	0,0002	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,77 (0,67, 0,88)	

^{a)} P-стойността е получена от нестратифициран log-rank тест

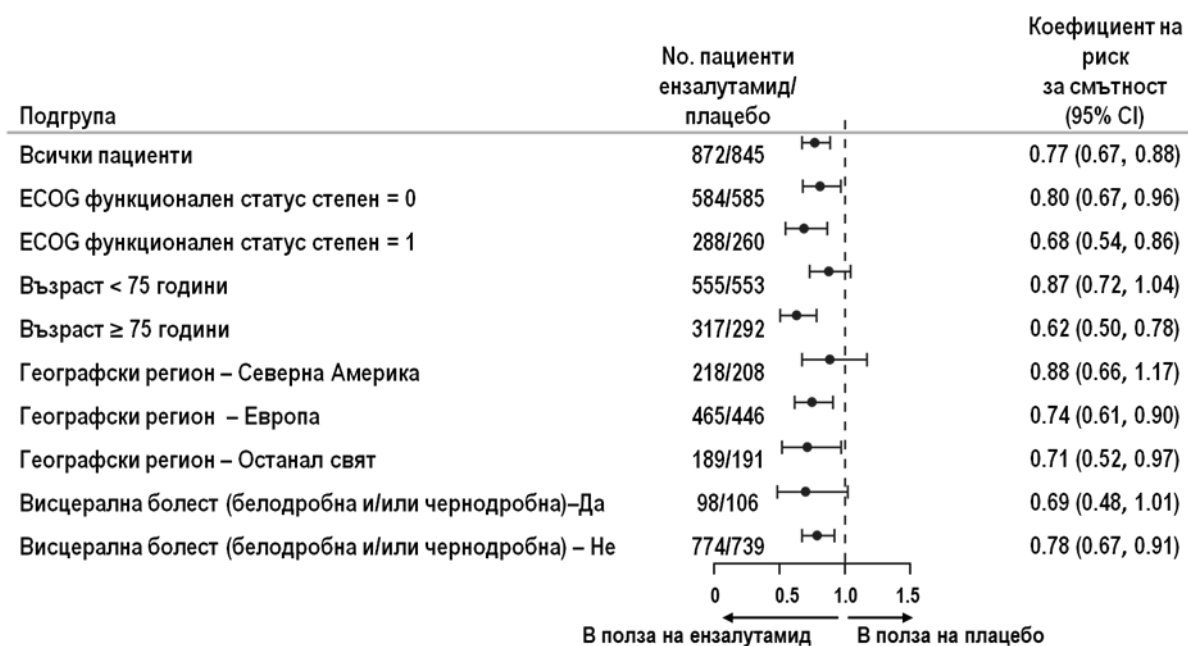
^{b)} Коефициентът на риск е получен от нестратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск <1 е в полза на ензалутамид NR, не е достигнат.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост, въз основа на актуализиран анализ на преживяемостта в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)



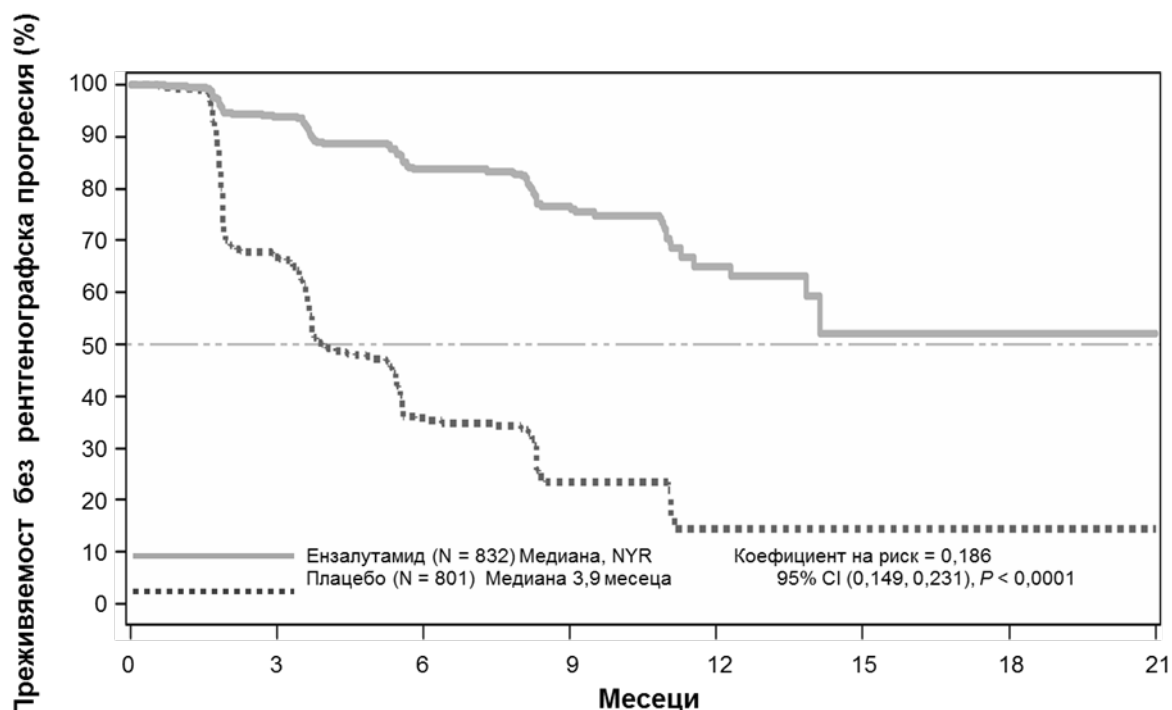
1

Фигура 2: Актуализиран анализ на обща преживяемост по подгрупи: коефициент на риск и 95% доверителен интервал в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)



По данни от предварително определения анализ на rPFS има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 81,4% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,186 (95% CI: 0,149, 0,231), p < 0,0001]. Сто и осемнадесет (14%) лекувани с ензалутамид пациенти и 321 (40%) лекувани с плацебо пациенти са имали събитие. Медианата на rPFS не е достигната (95% CI: 13,8, недостигната) в рамото на лекуваните с ензалутамид и е 3,9 месеца (95% CI: 3,7, 5,4) в рамото на лекуваните с плацебо (Фигура 3). Между всички предварително определени подгрупи (напр. възраст, резултат на изходно ниво от оценка по ECOG, стойност на изходно ниво на PSA и LDH, индекс по Gleason при диагностицирането и висцерално заболяване при скрининга) пациенти е наблюдавана еднаква полза по отношение на rPFS. По данни от предварително определения анализ на rPFS, въз основа на оценка на рентгенографската прогресия, извършена от изследователя, има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 69,3% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,307 (95% CI: 0,267, 0,353), p < 0,0001]. Медианата на rPFS е 19,7 месеца в рамото на ензалутамид и 5,4 месеца в рамото на плацебо.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия в проучването PREVAIL (Intent-to-Treat анализ)



Пациенти с риск

Ензалутамид	832	514	256	128	34	5	1	0
Плацебо	801	305	79	20	5	0	0	0

По време на първичния анализ има 1 633 рандомизирани пациенти.

В допълнение към комбинираните първични крайни точки за ефикасност, има също демонстрирани статистически подобрения и по отношение на следните проспективно определени крайни точки.

Медианата на времето до започване на цитотоксична терапия е 28,0 месеца за пациентите на ензалутамид и 10,8 месеца за пациентите на плацебо (HR=0,350, 95% CI: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Делът на лекуваните с ензалутамид пациенти с измеримо заболяване в изходно ниво, при които има обективен мекотъканен отговор, е 58,8% (95% CI: 53,8, 63,7), в сравнение с 5,0% (95% CI:

3,0, 7,7) при пациентите на плацебо. Абсолютната разлика в обективния мекотъканен отговор между рамото на ензалутамид и рамото на плацебо е 53,9% (95% CI: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Пълен отговор е съобщен при 19,7% от лекуваните с ензалутамид пациенти, в сравнение с 1,0% при лекуваните с плацебо, а частичен отговор е съобщен при 39,1% от лекуваните с ензалутамид пациенти спрямо 3,9% от лекуваните с плацебо.

Ензалутамид значително намалява риска от първо скелетно свързано събитие с 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,610, 0,844) p -стойност $< 0,0001$]. Скелетно свързано събитие се определя като лъчетерапия или хирургична операция на кост за карцином на простатата, патологична костна фрактура, гръбначномозъчна компресия или промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка. Анализът включва 587 скелетно свързани събития, 389 (66,3%) от които са лъчетерапия на кост, 79 (13,5%) са гръбначномозъчна компресия, 70 (11,9%) са патологична костна фрактура, 45 (7,6%) са промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка, а 22 (3,7%) са хирургична операция на кост.

Пациентите на ензалутамид демонстрират значително по-висока степен на отговор по отношение на общия PSA (определен като $\geq 50\%$ понижаване от стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0% спрямо 3,5% (разлика = 74,5%, $p < 0,0001$).

Медианата на времето до PSA прогресия според критериите на PCWG2 е 11,2 месеца за пациентите на ензалутамид и 2,8 месеца за пациентите на плацебо [HR=0,169, (95% CI: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Лечението с ензалутамид намалява риска от деградация по FACT-P с 37,5% в сравнение с плацебо. Медианата на времето до деградация по FACT-P е 11,3 месеца в рамото на ензалутамид и 5,6 месеца в рамото на плацебо.

Проучване 9785-CL-0222 (TERRAIN) (пациенти без предшестваща химиотерапия)

Проучването TERRAIN включва 375 пациенти без предшестваща химиотерапия, които са рандомизирани да получават или ензалутамид в доза 160 mg веднъж дневно (N = 184) или бикалутамид в доза 50 mg веднъж дневно (N = 191). Средната PFS е 15,7 месеца за пациенти на ензалутамид спрямо 5,8 месеца за пациенти на бикалутамид [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Преживяемостта без прогресия е определяна посредством обективно доказателство за рентгенографска прогресия на заболяването, чрез независим централен преглед, скелетно-свързани събития, започване на нова антинеопластична терапия или смърт поради всякаква причина, в зависимост от това кое настъпи първо. Съпоставима PFS полза се наблюдава във всички предварително определени подгрупи пациенти.

Проучване CRPC2 (AFFIRM) (пациенти, които вече са били на химиотерапия)

Ефикасността и безопасността на ензалутамид при пациенти с метастазирал CRPC, които са получавали лечение с доцетаксел и са използвали аналози на LHRH или са претърпели орхиектомия, са оценени в рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза 3. Общо 1 199 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават или ензалутамид перорално в доза 160 mg веднъж дневно (N = 800), или плацебо веднъж дневно (N = 399). На пациентите се позволява, но не се изисква, да приемат преднизон (позволената максимална дневна доза е 10 mg преднизон или еквивалент). Пациентите, рандомизирани във всяко от рамената, продължават лечението до прогресиране на заболяването (определено като потвърдена рентгенографска прогресия или настъпване на събитие от страна на мускулно-скелетната система) и започване на ново системно антинеопластично лечение, неприемлива тоскичност или спиране.

Различните рамена на лечение са балансираны по следните демографски характеристики на пациентите и по характеристики на заболяването на изходно ниво. Средната възраст е 69 години (диапазон 41-92), а разпределението по раса е 93 % бели, 4 % чернокожи, 1 % от

азиатски произход и 2 % други. Скорът за функционално състояние по ECOG е 0-1 при 91,5 % от пациентите и 2 при 8,5 % от пациентите; 28 % имат среден скор ≥ 4 по скалата за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory) (среден скор за най-силна болка, съобщена от пациентите през последните 24 часа, изчислен за седем дни преди рандомизирането). Повечето (91 %) пациенти имат метастази в костите, а 23 % имат висцерално белодробно и/или чернодробно засягане. При включване в проучването, 41 % от рандомизираните пациенти имат само прогресия в PSA, докато 59 % имат рентгенографска прогресия. Петдесет и един процента (51 %) от пациентите са на бифосфонати на изходно ниво.

Проучването AFFIRM изключва пациенти със заболявания, които може да предразполагат към гърчове (вж. точка 4.8) и лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват гърчовия праг, както и клинични значимо сърдечно-съдово заболяване, като неконтролирана хипертония, скорозна анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA (освен ако фракцията на изтласкване е ≥ 45 %), клинично значими камерни аритмии или AV блок (без перманентен пейсмейкър).

Предварително определеният в протокола междинен анализ след 520 смъртни случая показва статистически значимо превъзходство в общата преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид, в сравнение с плацебо (Таблица 3 и Фигури 4 и 5).

Таблица 3: Обща преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид или с плацебо, в проучването AFFIRM (Intent-to-Treat анализ)

	Ензалутамид (N = 800)	Плацебо (N = 399)
Смърт (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

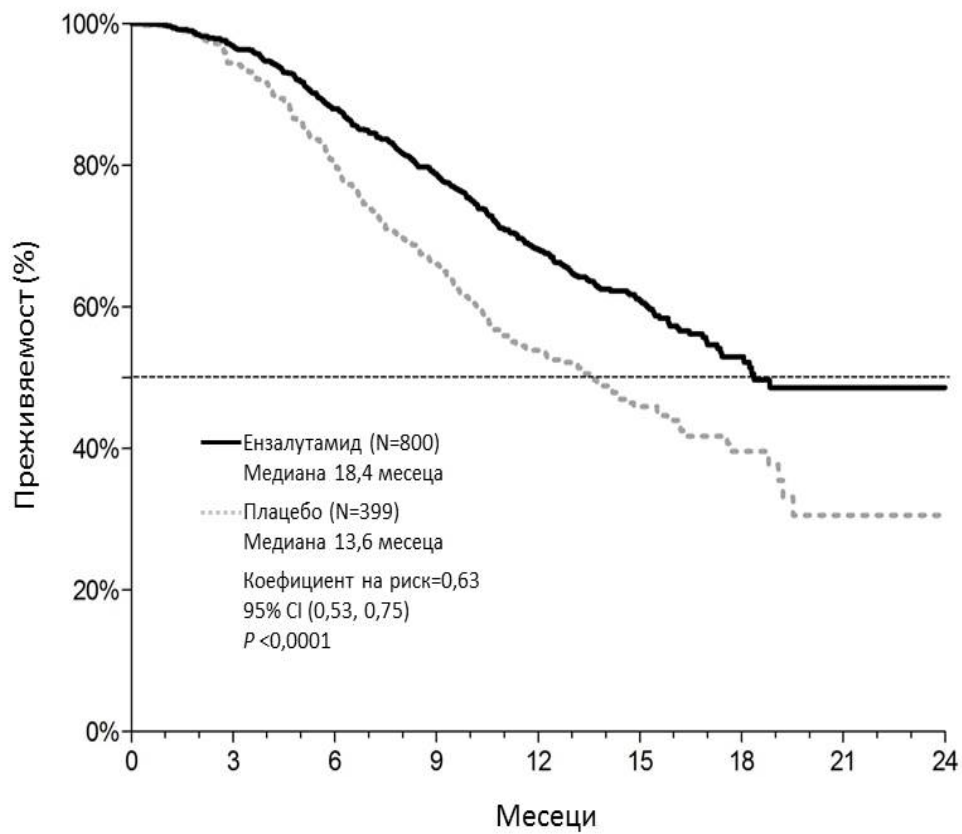
^a P-стойността е получена от логаритмичен рангов тест, стратифициран по скор за функционално състояние по ECOG (0-1 срещу 2) и среден скор за болка (< 4 срещу ≥ 4)

^b Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел.

Коефициент на риск < 1 е в полза на ензалутамид

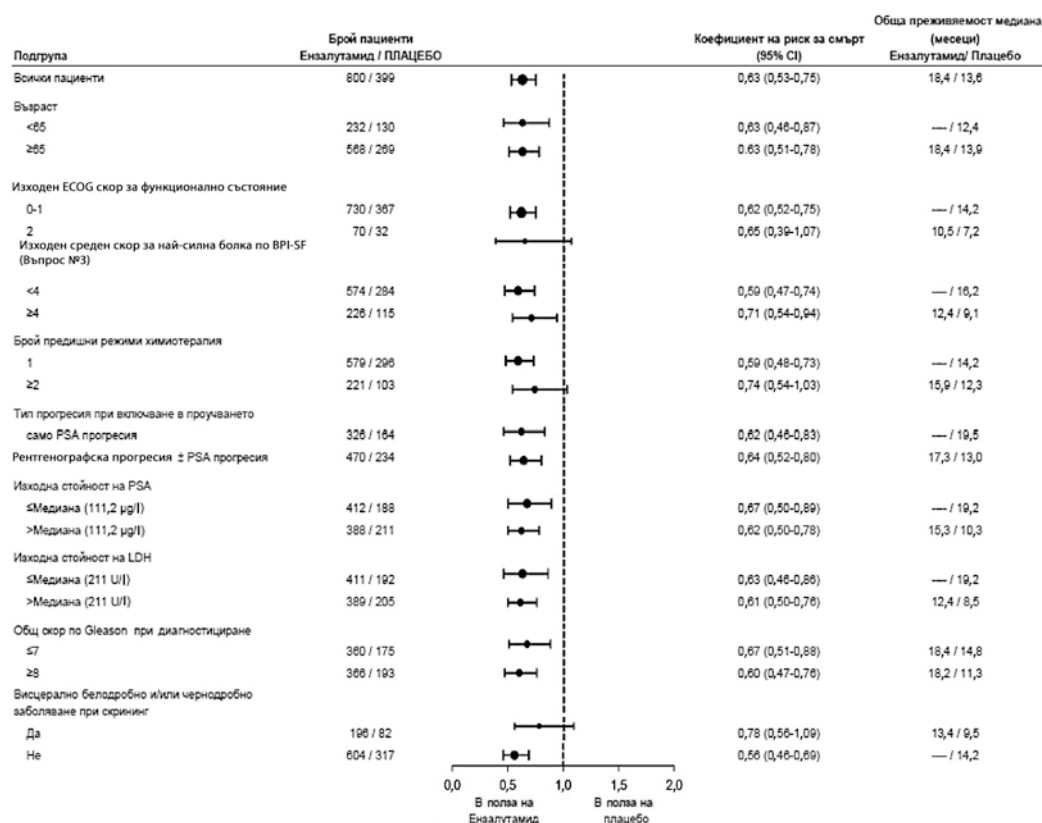
NR, не е достигната.

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в проучването AFFIRM (Intent-to-Treat анализ)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Плацебо	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Фигура 5: Обща преживяемост по подгрупи в проучването AFFIRM – Коефициент на риск и 95 % доверителен интервал



ECOG: Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group); BPI-SF: Кратка оценка на болката – кратка форма (Brief Pain Inventory-Short Form); PSA: Простатно специфичен антиген

В допълнение към наблюдаваното подобрение в общата преживяемост, ключовите вторични крайни точки (PSA прогресия, преживяемост без рентгенологична прогресия и време до първо събитие, свързано с костите) са в полза на ензалутамид и са статистически значими след коригиране за многократно изследване.

Преживяемостта без рентгенологична прогресия, както в оценена от изследователя чрез RECIST v 1.1 за меки тъкани и поява на 2 или повече костни лезии при костно сканиране, е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 2,9 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,404, 95% CI: [0,350, 0,466]; p < 0,0001). Анализът включва 216 смъртни случая без документирана прогресия и 645 случая с документирана прогресия, от които 303 (47 %) са с мекотъканна прогресия, 268 (42%) с прогресия с костна лезия и 74 (11 %) с мекотъканна и костна лезии.

Потвърденото понижение на PSA от 50 % или 90 % е съответно 54,0 % и 24,8 % за пациенти лекувани с ензалутамид и 1,5 % и 0,9 % съответно за пациенти, които са получавали плацебо (p < 0,0001). Медианата на времето до PSA прогресия е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 3,0 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,248, 95 % CI: [0,204, 0,303]; p < 0,0001).

Медианата на времето до първо събитие, свързано с костите, е 16,7 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 13,3 месеца за пациенти, които са получавали плацебо (HR = 0,688, 95 % CI: [0,566, 0,835]; p < 0,0001). Събитие, свързано с костите, е определено като лъчетерапия или операция на костта, патологични костни фрактури, компресия на гръбначния мозък или промяна в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите. Анализът включва

448 събития, свързани с костите, от които 227 събития (62 %) са лъчелечение на кости, 95 събития (21%) са компресия на гръбначен мозък, 47 събития (10 %) са патологични костни фрактури, 36 събития (8 %) са промени в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите и 7 събития (2 %) са операция на костта.

Изпитване 9785-CL-0410 (ензалутамид след абиратерон при пациенти с метастатичен CRPC)

Изпитването е с едно рамо при 214 пациенти с прогресиращ метастатичен CRPC, които са получавали ензалутамид (160 mg веднъж дневно) след поне 24 седмици лечение с абиратерон ацетат плюс преднизон. Медианата на rPFS (преживяемост без рентгенографска прогресия, първична крайна точка на изпитването) е 8,1 месеца (95 % CI: 6,1, 8,3). Медианата на общата преживяемост (OS) не е достигната. PSA отговорът (определен като ≥ 50 % понижение спрямо изходно ниво) е 22,4 % (95 % CI: 17,0, 28,6).

За 145 –те пациенти, които са получавали преди това химиотерапия, медианата на rPFS е 7,9 месеца (95% CI: 5,5, 10,8). PSA отговорът е 23,2 % (95% CI: 13,9, 34,9).

За 69-те пациенти, които не са имали предишна химиотерапия, медианата на rPFS е 8,1 месеца (95 % CI: 5,7, 8,3). PSA отговорът е 22,1 % (95% CI: 15,6, 29,7).

Въпреки че при някои пациенти има ограничен отговор на лечението с ензалутамид след абиратерон, причината за тази находка понастоящем не е известна. Дизайнът на проучването не може да установи нито пациентите, които е вероятно да имат полза, нито последователността, в която ензалутамид и абиратерон трябва да бъдат оптимално прилагани.

Старческа възраст

От 1 671 пациенти във проучванията фаза 3, които са били на ензалутамид, 1 261 пациенти (75 %) са на възраст 65 и повече години, а 516 пациенти (31 %) са на възраст 75 и повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ензалутамид във всички подгрупи на педиатричната популация за карцином на простатата (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ензалутамид е слабо разтворим във вода. Разтворимостта на ензалутамид се повишава чрез каприлокапроилови макроглицериди като емулгатор/повърхностноактивно вещество. При неклинични проучвания абсорбцията на ензалутамид се повишава, когато се разтвори в каприлокапроилови макроглицериди.

Фармакокинетиката на ензалутамид е оценена при пациенти с карцином на простатата и при здрави доброволци мъже. Средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 5,8 дни (граница 2,8 до 10,2 дни), а стационарно състояние се достига за приблизително един месец. При ежедневно перорално приложение, ензалутамид кумулира приблизително 8,3-пъти, сравнено с единична доза. Дневните флукуации в плазмените концентрации са ниски (съотношение на пикова към най-ниска концентрация – 1,25). Клирънсът на ензалутамид се осъществява главно чрез чернодробен метаболизъм като се получава активен метаболит, който има еднаква активност с ензалутамид и циркулира при приблизително същите плазмени концентрации като ензалутамид.

Абсорбция

Абсорбцията при перорален прием на таблетки ензалутамид е оценена при здрави мъже доброволци след единична доза Xtandi от 160 mg филмирани таблетки и е използвано фармакокинетично моделиране и симулация за предвиждане на фармакокинетичния профил при стационарно състояние. На базата на тези предвиждания и на други подкрепящи данни,

медианата на времето за достигане на максималните плазмени концентрации на ензалутамид (C_{max}) е 2 часа (диапазон 0,5 до 6 часа), а фармакокинетичните профили на ензалутамид и на активния му метаболит при стационарно състояние са подобни за таблетките и меките капсули Xtandi. След перорален прием на капсулната форма (Xtandi 160 mg дневно) от пациенти с метастатичен CRPC средните плазмени стойности C_{max} за стационарно състояние за ензалутамид и активния му метаболит са съответно 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % CV) и 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV).

Въз основа на проучване mass balance при хора, пероралната абсорбция на ензалутамид се изчислява на поне 84,2%. Ензалутамид не е субстрат на ефлуксните транспортери P-гр или BCRP.

Храната няма клинично значим ефект по отношение на степента на абсорбция. В клинични проучвания Xtandi се прилага без оглед на храненето.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение (V/F) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 110 l (29% CV). Обемът на разпределение на ензалутамид е по-голям от обема на общата вода в тялото, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение. Проучвания при гризачи показват, че ензалутамид и неговият метаболит могат да преминават кръвно-мозъчната бариера.

Ензалутамид е 97% до 98% свързан с плазмените протеини, основно албумин. Активният метаболит е 95% свързан с плазмените протеини. Няма изместване при свързването на протеините между ензалутамид и други лекарства, които имат висока степен на свързване с плазмените протеини (варфарин, ибупрофен и салицилова киселина) *in vitro*.

Биотрансформация

Ензалутамид се метаболизира екстензивно. Има два основни метаболита в плазмата при хора: N-дезметил ензалутамид (активен) и производно на карбоксилна киселина (неактивен). Ензалутамид се метаболизира от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A4/5 (вж. точка 4.5), които играят роля в образуването на активния метаболит. *In vitro*, N-дезметил ензалутамид се метаболизира до метаболит на карбоксилна киселина от карбоксилестераза 1, който също играе несъществена роля при метаболизма на ензалутамид до метаболит на карбоксилна киселина. N-дезметил ензалутамид не се метаболизира от CYP ензимите *in vitro*.

В условия на клинична употреба, ензалутамид е силен индуктор на CYP3A4, умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19, и няма клинично значим ефект върху CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Средният привиден клирънс (CL/F) на ензалутамид при пациенти е в диапазона от 0,520 до 0,564 l/h.

След перорално приложение на ^{14}C -ензалутамид, 84,6 % от радиоактивността се възстановява до 77 дни след прилагане: 71,0 % се възстановява в урината (главно като неактивен метаболит, със следи от ензалутамид и активния метаболит), и 13,6 % се възстановява в изпражненията (0,39 % от дозата като непроменен ензалутамид).

In vitro данни показват, че ензалутамид не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 и N-дезметил ензалутамид не е субстрат на P-гр или BCRP.

In vitro данни показват, че ензалутамид и неговият основен метаболит не инхибират следните транспортери при клинично значими концентрации: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, или OAT1.

Линейност

В дозовия диапазон от 40 до 160 mg не са наблюдавани големи отклонения от пропорционалност на дозата. Стойностите на C_{min} на ензалутамид и на активния метаболит в

стационарно състояние при отделни пациенти остават постоянни през повече от една година хронично лечение, като показват линейна фармакокинетика във времето, след като вече е достигнато стационарно състояние.

Бъбречно увреждане

Не е извършено официално проучване с ензалутамид при бъбречно увреждане. Пациентите със серумен креатинин $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) са изключени от клиничните проучвания. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не е необходима корекция на дозата за пациенти със стойности на изчислен креатининов клирънс (CrCL) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (определен по формулата на Cockcroft и Gault). Ензалутамид не е оценяван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) или терминална бъбречна недостатъчност и при лечение на тези пациенти се препоръчва внимание. Малко вероятно е ензалутамид да се отстрани значително чрез интермитентна хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане няма изразен ефект по отношение на общата експозиция на ензалутамид или неговия активен метаболит. Полуживотът на ензалутамид обаче се удвоява при пациенти с тежко чернодробно увреждане сравнено със здрави контроли (10,4 дни, сравнено с 4,7 дни), възможно свързан с повишено тъканно разпределение.

Фармакокинетиката на ензалутамид е проучена при участници с леко ($N = 6$), умерено ($N = 8$) или тежко ($N=8$) чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас A, B или C) на изходно ниво и при 22 участници, съответни контроли с нормална чернодробна функция. След единична перорална доза от 160 mg ензалутамид AUC и C_{max} на ензалутамид при участниците с леко увреждане се повишават съответно с 5 % и 24 %, а AUC на ензалутамид при участниците с умерено увреждане се повишава с 29 % и C_{max} намалява с 11 %, а AUC и C_{max} на ензалутамид при участници с тежко увреждане се повишава съответно с 5 % и се намалява с 41 %, в сравнение със здравите контроли. За сумата на несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC и C_{max} при участниците с леко увреждане се повишават съответно с 14 % и 19 %, а AUC и C_{max} при участниците с умерено увреждане се повишава съответно с 14 % и намалява с 17 %, а AUC и C_{max} при участници с тежко чернодробно увреждане се увеличава съответно с 34 % и намалява с 27 %, в сравнение със здравите контроли.

Раса

Повечето пациенти в клиничните проучвания ($> 84 \%$) са от бяла раса. Според фармакокинетичните данни от проучване при японски пациенти с карцином на простатата, няма клинично значими различия в експозицията между японските пациенти и пациентите от бяла раса. Няма достатъчно данни, за да може да се направи оценка на потенциални различия във фармакокинетиката на ензалутамид при представители на други раси.

Старческа възраст

При популационния фармакокинетичен анализ на старческа възраст не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта върху фармакокинетиката на ензалутамид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лечението на бременни мишки с ензалутамид води до увеличаване на случаите на ембриофетална смърт и до външни и скелетни промени. Не са правени проучвания с ензалутамид за репродуктивна токсичност, но при проучвания при плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици) са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия и хипертрофия/хиперплазия на репродуктивната система, съответстващи на фармакологичното действие на ензалутамид. При проучвания при мишки (4 седмици), плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици), промените в репродуктивните органи, свързани с ензалутамид, са понижение в теглото на органите с атрофия на простатата и епидидима. Наблюдавани са хипертрофия и/или хиперплазия на клетките на Лайдиг при мишки (4 седмици) и кучета (39 седмици). Допълнителните промени в репродуктивните тъкани включват хипертрофия/хиперплазия на хипофизата и атрофия на семенните мехурчета при плъхове и

тестикуларна хипоспермия и дегенерация на семиниферните каналчета при кучета. Свързани с пола разлики са наблюдавани при млечните жлези при плъхове (атрофия при мъжките и лобуларна хиперплазия при женските). Промените в репродуктивните органи и при двата вида съответстват на фармакологичното действие на ензалутамид и претърпяват обратно развитие или частично отзвучават след 8-седмичен възстановителен период. Няма други важни промени по отношение на клинична патология или хистопатология в други органи и системи, включително черен дроб, и при двата вида.

Проучвания при бременни плъхове показват, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават във фетусите. След перорално приложение на радиоактивно белязан ¹⁴C-ензалутамид при плъхове на ден 14 от бременността с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност при фетуса е достигната 4 часа след приложението и е по-ниска от тази в плазмата на майката със съотношение тъкани/плазма 0,27. Радиоактивността на фетуса намалява до 0,08 пъти от максималната концентрация 72 часа след приложението.

Проучвания при плъхове в период на лактация показват, че ензалутамид и/или негови метаболити се секретират в млякото на плъхове. След перорално приложение на радиоактивно белязан ¹⁴C-ензалутамид при кърмещи плъхове с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност в млякото е достигната 4 часа след приложението и е до 3,54-пъти по-висока отколкото тази в плазмата на майката. Резултатите от проучването са показали също, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават в тъканите на новородения плъх чрез млякото и впоследствие се елиминират.

Ензалутамид не индуцира мутации при микробен тест за мутагенност (Ames) и не е кластогенен нито при *in vitro* цитогенетичен тест с клетки от миши лимфом, нито при *in vivo* микронукларен тест при мишки. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни с ензалутамид за оценка на карциногенен потенциал. Ензалутамид не е фототоксичен *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелозен ацетат сукцинат
Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза
Талк
Макрогол (8000)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

40 mg филмирани таблетки

Картонена карта тип „портфейл”, в която е включен PVC/PCFTE/алуминиев блистер с 28 филмирани таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 112 филмирани таблетки (4 карти тип „портфейл”).

80 mg филмирани таблетки

Картонена опаковка тип „портфейл“ с PVC/PCFTE/алуминиев блистер с 14 филмирани таблетки. Всяка кутия съдържа 56 филмирани таблетки (4 опаковки тип „портфейл“).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/846/002 (филмирана таблетка 40 mg)

EU/1/13/846/003 (филмирана таблетка 80 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, както и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg меки капсули
ензалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 40 mg ензалутамид (enzalutamide).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол (E420).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/846/001 112 меки капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

x tandi 40 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ” БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg меки капсули
ензалутаамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 40 mg ензалутаамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сорбитол (E420).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xtandi 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg филмирани таблетки
ензалутаид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ензалутаид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/846/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден No

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xtandi 40 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ С BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 80 mg филмирани таблетки
ензалутаид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ензалутаид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/846/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

x tandi 80 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ” БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg филмирани таблетки
ензалутаид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ензалутаид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xtandi 40 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ БЕЗ BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 80 mg филмирани таблетки
ензалутамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ензалутамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Понеделник
Вторник
Сряда
Четвъртък
Петък
Събота
Неделя

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xtandi 80 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 40 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xtandi 80 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xtandi 40 mg меки капсули ензалутамид (enzalutamide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xtandi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xtandi
3. Как да приемате Xtandi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xtandi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xtandi и за какво се използва

Xtandi съдържа активното вещество ензалутамид. Xtandi се използва за лечение на възрастни мъже с карцином на простатата, който се е разпространил в други части на тялото.

Как действа Xtandi

Xtandi е лекарство, което действа чрез блокиране на активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Чрез блокиране на андрогените, ензалутамид спира растежа и деленето на простатните ракови клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xtandi

Не приемайте Xtandi:

- ако сте алергични към ензалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или може да забременеете (вижте ‘Бременност, кърмене и фертилитет’)

Предупреждения и предпазни мерки

Гърч

Гърчове са били съобщени при 5 на всеки 1 000 души, приемащи Xtandi, и при по-малко от един на всеки 1 000 души, приемащи плацебо (вижте също „Други лекарства и Xtandi” в тази точка и точка 4, ”Възможни нежелани реакции”).

Някои от случаите, при които може да имате повишен риск от гърч включват:

- ако преди сте имали епизоди на гърч
- ако сте имали сериозно увреждане на главата или анамнеза за травма на главата

- ако сте имали определени видове мозъчен удар
- ако сте имали мозъчен тумор или рак, който се е разпространил в мозъка
- ако пиете много голямо количество алкохол редовно, или от време на време
- ако приемате лекарство, което може да предизвиква гърчове или да предразполага към поява на гърчове (вижте "Други лекарства и Xtandi", по-долу)

Ако получите гърч по време на лечение:

Спрете приема на Xtandi и не приемайте повече капсули. Посетете Вашия лекар възможно най-скоро.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При пациенти, получаващи Xtandi са направени редки съобщения за СПОЕ, рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро. (Вижте също точка 4 'Възможни нежелани реакции').

Говорете с Вашия лекар преди прием на Xtandi

- ако приемате някакви лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, аценокумарол)
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате проблеми с бъбреците

Моля, информирайте Вашия лекар, ако имате:

заболяване на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия) или се лекувате с лекарства за тези заболявания. Рискът от ритъмни проблеми може да се увеличи, когато се използва Xtandi.

Ако нещо от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба от деца и юноши.

Други лекарства и Xtandi

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Вие трябва да знаете имената на лекарствата, които приемате. Носете със себе си списък с тях, за да го покажете на Вашия лекар, когато Ви се назначава ново лекарство. Не трябва да започвате или да спирате приема на никое лекарство преди да говорите с лекаря, който е назначил Xtandi.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Когато се приемат по същото време като Xtandi, тези лекарства може да повишат риска от гърч:

- Определени лекарства, използвани за лечение на астма и други заболявания на дихателните пътища (напр. аминофилин, теофилин)
- Лекарства, използвани за лечение на определени психични разстройства като депресия и шизофрения (напр. клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, бупропион, литий, хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, миртазапин)
- Определени лекарства за лечение на болка (напр. петидин)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства. Тези лекарства може да повлияят ефекта на Xtandi или Xtandi може да повлияе ефекта на тези лекарства:

Това включва определени лекарства, използвани за:

- Понижаване на холестерола (напр. гемфиброзил, аторвастатин, симвастатин)
- Лечение на болка (напр. фентанил, трамадол)
- Лечение на рак (напр. кабазитаксел)

- Лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Лечение на определени психични разстройства като тежка тревожност или шизофрения (напр. диазепам, мидазолам, халоперидол)
- Лечение на нарушения на съня (напр. золпидем)
- Лечение на сърдечни заболявания или за понижаване на кръвното налягане (напр. бизопролол, дигоксин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, пропранолол, верапамил)
- Лечение на сериозно заболяване, свързано с възпаление (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Лечение на ХИВ инфекция (напр. индинавир, ритонавир)
- Лечение на бактериални инфекции (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Лечение на тиреоидни нарушения (напр. левотироксин)
- Лечение на подагра (напр. колхицин)
- Профилактика на сърдечни заболявания или мозъчен удар (дабигатран етексилат)

Xtandi може да взаимодейства с някои лекарства, използвани за лечение на ритъмни нарушения на сърцето (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол) или може да увеличи риска от сърдечни ритъмни проблеми, когато се използва с някои други лекарства (напр. метадон (използван за облекчаване на болка и част от детоксикация при наркотична зависимост), моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици, използвани при тежки психични заболявания).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе. Дозата на Xtandi или на някое от другите лекарства, които приемате, може да е необходимо да бъде променена.

Бременност, кърмене и фертилитет

- **Xtandi не е предназначен за приложение при жени.** Това лекарство може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от бременни жени. Не трябва да се приема от жени, които са бременни, може да забременеят или които кърмят.
- Възможно е това лекарство да има ефект върху фертилитета при мъже.
- Ако имате сексуален контакт с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечение с това лекарство. Ако имате сексуален контакт с бременна жена, използвайте презерватив за защита на плода.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлияе в умерена степен способността Ви за шофиране или използване на инструменти или машини, тъй като нежеланите реакции на Xtandi включват гърчове. Ако при Вас съществува по-голям риск от гърчове (вж. точка 2), трябва да говорите с Вашия лекар.

Xtandi съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа сорбитол (вид захар). Ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете с Вашия лекар преди прием на това лекарство.

3. Как да приемате Xtandi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 160 mg (четири капсули), приемани по едно и също време веднъж дневно.

Прием на Xtandi

- Погълчайте капсулите цели с вода.
- Недейте да дъвчете, разтваряте или отваряте капсулите преди поглъщане.
- Xtandi може да се приема със или без храна.

Вашият лекар може да Ви предпише също и други лекарства, докато приемате Xtandi.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xtandi

Ако приемете повече капсули от назначеното, спрете приема на Xtandi и се свържете с Вашия лекар. Може да имате повишен риск от гърчове или други нежелани ефекти.

Ако сте пропуснали да приемете Xtandi

- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi в обичайното време, приемете Вашата обичайна доза възможно най-скоро след като си спомните.
- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi за целия ден, приемете Вашата обичайна доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi за повече от един ден, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xtandi

Не спирайте приема на това лекарство, докато Вашия лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Гърчове

Гърчове са били съобщени при 5 на всеки 1 000 души, приемащи Xtandi, и при по-малко от един на всеки 1 000 души, приемащи плацебо.

Гърчовете са по-вероятни, ако приемете повече от препоръчителна доза от това лекарство, ако приемате някои други лекарства или ако имате по-висок от обичайния риск от гърч (вж. точка 2).

Ако получите гърч, консултирайте се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не приемайте повече Xtandi.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При пациенти, лекувани с Xtandi има редки съобщения за СПОЕ (може да засегне до 1 на 1000 души), рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души)

умора, главоболие, горещи вълни, високо кръвно налягане

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

падания, счупени кости, чувство за тревожност, суха кожа, сърбеж, трудности при запомняне, увеличаване на гърдите при мъжете (гинекомастия), симптом на синдрома на

неспокойните крака (неконтролирано желание за движение на част от тялото, обикновено крака), понижена концентрация, разсеяност

Нечести (може да засегнат до 1 от 100 души)

халюцинации, затруднена мисловна дейност, нисък брой бели кръвни клетки

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Мускулна болка, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба, промени в ЕКГ (удължаване на QT интервала), разстроен стомах, включително позив за повръщане (гадене), обрив, повръщане, подуване на устните, езика и/или гърлото, намален брой тромбоцити (което повишава риска от кървене или образуване на синини), диария

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xtandi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената карта тип „портфейл” и външната картонена опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте капсула, която тече, която е повредена или считате, че изглежда необичайно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xtandi

- Активното вещество е ензалутамид. Всяка капсула съдържа 40 mg ензалутамид.
- Другите съставки на капсулното съдържимо са каприлокапроилови макрогол-8 глицериди, бутилхидроксианизол (E320) и бутилхидрокситолуен (E321).
- Съставките на капсулата са желатин, разтвор на сорбитол и сорбитан (вж. точка 2), глицерол, титанов диоксид (E171) и пречистена вода.
- Съставките на мастилото са черен железен оксид (E172) и поли(винилацетат) фталат.

Как изглежда Xtandi и какво съдържа опаковката

- Капсулите Xtandi са бели до почти бели продълговати меки капсули (приблизително 20 mm до 9 mm), с “ENZ” изписано от едната страна.
- Всяка картонена кутия съдържа 112 капсули в 4 карти тип „портфейл” с блистер, по 28 капсули всеки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Данија
Tel: +45 4343 0355

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma a/s
Таани
Tel: +45 4343 0355

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Xtandi 40 mg филмирани таблетки **Xtandi 80 mg филмирани таблетки** ензалутамид (enzalutamide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xtandi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xtandi
3. Как да приемате Xtandi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xtandi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xtandi и за какво се използва

Xtandi съдържа активното вещество ензалутамид. Xtandi се използва за лечение на възрастни мъже с карцином на простатата, който се е разпространил в други части на тялото.

Как действа Xtandi

Xtandi е лекарство, което действа чрез блокиране на активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Чрез блокиране на андрогените, ензалутамид спира растежа и деленето на простатните ракови клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xtandi

Не приемайте Xtandi:

- ако сте алергични към ензалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или може да забременеете (вижте ‘Бременност, кърмене и фертилитет’)

Предупреждения и предпазни мерки

Гърчове

Гърчове са били съобщени при 5 на всеки 1 000 души, приемащи Xtandi, и при по-малко от един на всеки 1 000 души, приемащи плацебо (вижте също „Други лекарства и Xtandi” по-долу и в точка 4, ”Възможни нежелани реакции”).

Някои от случаите, при които може да имате повишен риск от гърч включват:

- ако преди сте имали епизоди на гърч

- ако сте имали сериозно увреждане на главата или анамнеза за травма на главата
- ако сте имали определени видове мозъчен удар
- ако сте имали мозъчен тумор или рак, който се е разпространил в мозъка
- ако пиете много голямо количество алкохол редовно, или от време на време
- ако приемате лекарство, което може да предизвиква гърчове или да предразполага към поява на гърчове (вижте "Други лекарства и Xtandi", по-долу)

Ако получите гърч по време на лечение:

Спрете приема на Xtandi и не приемайте повече таблетки. Посетете Вашия лекар възможно най-скоро.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При пациенти, получаващи Xtandi са направени редки съобщения за СПОЕ, рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро. (Вижте също точка 4 'Възможни нежелани реакции').

Говорете с Вашия лекар преди прием на Xtandi

- ако приемате някакви лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, аценокумарол)
- ако използвате химиотерапия като доцетаксел
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате проблеми с бъбреците

Моля, информирайте Вашия лекар, ако имате:

заболяване на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия) или се лекувате с лекарства за тези заболявания. Рискът от ритъмни проблеми може да се увеличи, когато се използва Xtandi.

Ако сте алергичен към ензалутамид, това може да доведе до подуване на езика, устните или гърлото. Ако сте алергичен към ензалутамид или към някоя от другите съставки на това лекарство, не взимайте Xtandi.

Ако нещо от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за употреба от деца и юноши.

Други лекарства и Xtandi

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Вие трябва да знаете имената на лекарствата, които приемате. Носете със себе си списък с тях, за да го покажете на Вашия лекар, когато Ви се назначава ново лекарство. Не трябва да започвате или да спирате приема на никое лекарство преди да говорите с лекаря, който е назначил Xtandi.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Когато се приемат по същото време като Xtandi, тези лекарства може да повишат риска от гърч:

- Определени лекарства, използвани за лечение на астма и други заболявания на дихателните пътища (напр. аминофилин, теофилин)
- Лекарства, използвани за лечение на определени психични разстройства като депресия и шизофрения (напр. клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, бупропион, литий, хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, миртазапин)
- Определени лекарства за лечение на болка (напр. петидин)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате следните лекарства. Тези лекарства може да повлияят ефекта на Xtandi или Xtandi може да повлияе ефекта на тези лекарства:

Това включва определени лекарства, използвани за:

- Понижаване на холестерола (напр. гемфиброзил, аторвастатин, симвастатин)
- Лечение на болка (напр. фентанил, трамадол)
- Лечение на рак (напр. кабазитаксел)
- Лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Лечение на определени психични разстройства като тежка тревожност или шизофрения (напр. диазепам, мидазолам, халоперидол)
- Лечение на нарушения на съня (напр. золпидем)
- Лечение на сърдечни заболявания или за понижаване на кръвното налягане (напр. бизопролол, дигоксин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, пропранолол, верапамил)
- Лечение на сериозно заболяване, свързано с възпаление (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Лечение на ХИВ инфекция (напр. индинавир, ритонавир)
- Лечение на бактериални инфекции (напр. кларитромицин, доксицилин)
- Лечение на тиреоидни нарушения (напр. левотироксин)
- Лечение на подагра (напр. колхицин)
- Профилактика на сърдечни заболявания или мозъчен удар (дабигатран етексилат)

Xtandi може да взаимодейства с някои лекарства, използвани за лечение на ритъмни нарушения на сърцето (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол) или може да увеличи риска от сърдечни ритъмни проблеми, когато се използва с някои други лекарства (напр. метадон (използван за облекчаване на болка и част от детоксикация при наркотична зависимост), моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици, използвани при тежки психични заболявания).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе. Дозата на Xtandi или на някое от другите лекарства, които приемате, може да е необходимо да бъде променена.

Бременност, кърмене и фертилитет

- **Xtandi не е предназначен за приложение при жени.** Това лекарство може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от бременни жени. Не трябва да се приема от жени, които са бременни, може да забременеят или които кърмят.
- Възможно е това лекарство да има ефект върху фертилитета при мъже.
- Ако имате сексуален контакт с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечение с това лекарство. Ако имате сексуален контакт с бременна жена, използвайте презерватив за защита на плода.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлияе в умерена степен способността Ви за шофиране или използване на инструменти или машини, тъй като нежеланите реакции на Xtandi включват гърчове. Ако при Вас съществува по-голям риск от гърчове (вж. точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“), трябва да говорите с Вашия лекар.

3. Как да приемате Xtandi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 160 mg (четири филмирани таблетки от 40 mg или две филмирани таблетки от 80 mg), приемани по едно и също време веднъж дневно.

Прием на Xtandi

- Погълчайте таблетките цели с вода.
- Недейте да дъвчете и не разтваряйте таблетките преди поглъщане.
- Xtandi може да се приема със или без храна.

Вашият лекар може да Ви предпише също и други лекарства, докато приемате Xtandi.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xtandi

Ако приемете повече таблетки от назначеното, спрете приема на Xtandi и се свържете с Вашия лекар. Може да имате повишен риск от гърчове или други нежелани ефекти.

Ако сте пропуснали да приемете Xtandi

- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi в обичайното време, приемете Вашата обичайна доза възможно най-скоро след като си спомните.
- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi за целия ден, приемете Вашата обичайна доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете Xtandi за повече от един ден, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xtandi

Не спирайте приема на това лекарство, докато Вашия лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Гърчове

Гърчове са били съобщени при 5 на всеки 1 000 души, приемащи Xtandi, и при по-малко от един на всеки 1 000 души, приемащи плацебо.

Гърчовете са по-вероятни, ако приемете повече от препоръчителна доза от това лекарство, ако приемате някои други лекарства или ако имате по-висок от обичайния риск от гърч (вж. точка 2).

Ако получите гърч, консултирайте се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не приемайте повече Xtandi.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (СПОЕ)

При пациенти, лекувани с Xtandi има редки съобщения за СПОЕ (може да засегне до 1 на 1000 души), рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души)

умора, главоболие, горещи вълни, високо кръвно налягане

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

падания, счупени кости, чувство за тревожност, суха кожа, сърбеж, трудности при запомняне, увеличаване на гърдите при мъжете (гинекомастия), симптом на синдрома на неспокойните крака (неконтролирано желание за движение на част от тялото, обикновено крака), понижена концентрация, разсеяност

Нечести (може да засегнат до 1 от 100 души)

халюцинации, затруднена мисловна дейност, нисък брой бели кръвни клетки

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Мускулна болка, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба, промени в ЕКГ (удължаване на QT интервала), разстроен стомах, включително позив за повръщане (гадене), обрив, повръщане, подуване на устните, езика и/или гърлото, намален брой тромбоцити (което повишава риска от кръвене или образуване на синини), диария

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xtandi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената карта тип „портфейл” и външната картонена опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xtandi

- Активното вещество е ензалутамид.
Всяка филмирана таблетка Xtandi 40 mg съдържа 40 mg ензалутамид.
Всяка филмирана таблетка Xtandi 80 mg съдържа 80 mg ензалутамид.
- Другите съставки на филмираните таблетки са:
 - Ядро на таблетката: хипромелозен ацетат сукцинат, микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат
 - Покритие на таблетката: хипромелоза, талк, макрогол 8000, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172)

Как изглежда Xtandi и какво съдържа опаковката

Xtandi 40 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение E 40. Всяка картонена кутия съдържа 112 таблетки в 4 карти тип „портфейл” с блистер, по 28 таблетки всеки.

Xtandi 80 mg филмирани таблетки са жълти, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение E 80. Всяка картонена кутия съдържа 56 таблетки в 4 карти тип „портфейл” с

блистер, по 14 таблетки всеки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката MM/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.