

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 40 mg enzalutamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver blød kapsel indeholder 52,4 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, blød.

Hvide til offwhite, aflange, bløde kapsler (ca. 20 mm x 9 mm) præget med "ENZ" med sort tryk på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xtandi er indiceret til:

- behandling af voksne mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1)
- behandling af voksne mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbehandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som en daglig oral enkeltdosis.

Medicinsk kastration med en LHRH-analog bør fortsættes ved behandling af patienter, som ikke har undergået kirurgisk kastration.

Hvis en patient glemmer at tage Xtandi på det sædvanlige tidspunkt, skal den ordinerede dosis tages så tæt som muligt på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis en hel dag, skal behandlingen genoptages den følgende dag med den sædvanlige daglige dosis.

Hvis en patient oplever en toksicitet af grad 3 eller derover eller en uacceptabel bivirkning, skal doseringen pauseres i en uge, eller indtil symptomerne er mildnet til grad 2 eller derunder, og derpå genoptages med samme eller reduceret dosis (120 mg eller 80 mg), hvis det er berettiget.

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere bør om muligt undgås. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt. Hvis samtidig administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer stoppes, bør dosis af enzalutamid ændres tilbage til den dosis, der blev anvendt inden initiering af den kraftige CYP2C8-hæmmer (se pkt. 4.5).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C). Der er imidlertid observeret en længere halveringstid for lægemidlet hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der tilrådes forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for enzalutamid i den pædiatriske population, idet indikationen er behandling af voksne mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer.

Administration

Xtandi er til oral anvendelse. Kapslerne bør synkes hele med vand og kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Gravide og kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for krampeanfald

Der bør udvises forsigtighed ved administration af Xtandi til patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer, herunder, men ikke begrænset til, underliggende hjerneskade, apopleksi, primære hjernetumorer eller hjernemetastaser, eller alkoholisme. Risikoen for krampeanfald kan desuden være forhøjet hos patienter, som samtidig får lægemidler, der sænker krampetærsklen. Beslutningen om at fortsætte behandlingen af patienter, der udvikler krampeanfald, skal tages fra sag til sag.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom

Der har været sjældne rapporter om posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der får Xtandi (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk lidelse, der kan vise sig med symptomer, der udvikler sig hurtigt, herunder krampeanfald, hovedpine, forvirring, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, med eller uden ledsagende hypertension. En diagnose med PRES kræver bekræftelse ved scanning af hjernen, fortrinsvis magnetisk resonans (MR)-scanning. Det anbefales at seponere behandling med Xtandi til patienter, som udvikler PRES.

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og kan medføre, at mange almindeligt anvendte lægemidler mister deres effekt (se eksemplerne i pkt. 4.5). Lægemidler, der anvendes samtidigt bør derfor vurderes, når enzalutamidbehandling indledes. Samtidig brug af enzalutamid og andre lægemidler, der

er sensitive substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt undgås, hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og hvis der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administration af warfarin og coumarinlignende antikoagulantia bør undgås. Hvis Xtandi administreres samtidig med en antikoagulant, som metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der foretages supplerende International Normaliseret Ratio (INR)-monitorering (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da enzalutamid ikke er undersøgt i denne patientpopulation.

Svært nedsat leverfunktion

Der er observeret en længere halveringstid for lægemidlet hos patienter med svært nedsat leverfunktion, som muligvis har sammenhæng med øget vævsdistribution. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. Det forventes imidlertid, at der går længere tid, inden *steady state*-koncentrationer nås, og tiden til den maksimale farmakologiske effekt samt tiden for start og fald i enzyminduktion (se pkt. 4.5) kan være øget.

Nylig kardiovaskulær sygdom

Fase 3-studierne udelukkede patienter med nylig myokardieinfarkt (inden for de seneste 6 måneder) eller ustabil angina (inden for de seneste 3 måneder), hjertesvigt af NYHA (New York Heart Association) klasse III eller IV, medmindre venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ≥ 45 %, bradykardi eller ukontrolleret hypertension. Dette skal tages i betragtning, hvis Xtandi ordineres til disse patienter.

Androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal risk-benefit forholdet vurderes, herunder potentialet for torsades de pointes, før Xtandi-behandling påbegyndes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

Sikkerheden og effekten af samtidig anvendelse af Xtandi og cytotoxisk kemoterapi er ikke fastslået. Ved samtidig administration har enzalutamid ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøs docetaxel (se pkt. 4.5), dog kan en øget forekomst af docetaxel-induceret neutropeni ikke udelukkes.

Hjælpstoffer

Xtandi indeholder sorbitol (E 420) og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner med enzalutamid, som viser sig ved symptomer, der omfatter, men ikke er begrænset til, tungeødem, læbeødem og faryngealt ødem (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke enzalutamideksponeringer

CYP2C8-hæmmere

CYP2C8 spiller en væsentlig rolle i eliminationen af enzalutamid og i dannelsen af den aktive metabolit deraf. Efter oral administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer gemfibrozil (600 mg to gange dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 326 %, mens C_{\max} for enzalutamid faldt med 18 %. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 77 %, mens C_{\max} faldt med 19 %. Kraftige hæmmere (f.eks.

gemfibrozil) af CYP2C8 skal undgås eller anvendes med forsigtighed under behandling med enzalutamid. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hæmmere

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metabolismen af enzalutamid. Efter oral administration af den kraftige CYP3A4-hæmmer itraconazol (200 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 41 %, mens C_{max} var uændret. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 27 %, mens C_{max} igen var uændret. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Xtandi administreres samtidig med hæmmere af CYP3A4.

CYP2C8- og CYP3A4-induktorer

Efter oral administration af den moderate CYP2C8- og kraftige CYP3A4-induktor rifampin (600 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC af enzalutamid plus den aktive metabolit reduceret med 37 %, mens C_{max} forblev uændret. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når Xtandi administreres samtidig med induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4.

Enzalutamids potentiale til at påvirke eksponeringerne for andre lægemidler

Enzyminduktion

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører. Derfor er interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører forventelig. Reduktionen i plasmakoncentrationer kan være væsentlig og medføre tabt eller nedsat klinisk effekt. Der er også risiko for øget dannelse af aktive metabolitter. Enzymer, der kan være induceret, omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT'er – glucuronidkonjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan også være induceret og sandsynligvis også andre transportører, f.eks. multimedicens resistens-associeret protein 2 (MRP2), brystcancerresistent protein (BCRP) og det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1).

In vivo-studier har vist, at enzalutamid er en kraftig induktor af CYP3A4 og en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19. Samtidig administration af enzalutamid (160 mg én gang dagligt) og orale enkelt-doser af følsomme CYP-substrater hos prostatacancerpatienter resulterede i en 86 % mindskning af AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en 56 % mindskning af AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % mindskning af AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). UGT1A1 kan også være blevet induceret. I et klinisk studie med patienter med metastatisk CRPC havde Xtandi (160 mg én gang dagligt) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøst administreret docetaxel (75 mg/m² ved infusion hver 3. uge). AUC for docetaxel faldt med 12 % [geometrisk middelværdi (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767-1,02)], mens C_{max} faldt med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834-1,11)].

Der forventes interaktioner med visse lægemidler, der elimineres ved metabolisering eller ved aktiv transport. Hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer, skal den type lægemidler undgås eller anvendes med forsigtighed. Der er mistanke om, at risikoen for leverskader efter administration af paracetamol er højere hos patienter, der samtidig behandles med enzyminduktorer.

De grupper af lægemidler, der kan være påvirket, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)

- Anticancermidler (f.eks. cabazitaxel)
- Antikoagulantia (f.eks. acenocoumarol, warfarin)
- Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerteglykosider (f.eks. digoxin)
- Kortikosteroider (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale midler mod HIV (f.eks. indinavir, ritonavir)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
- Thyroideamidler (f.eks. levothyroxin)

Enzalutamid opnår måske ikke sit fulde induktionspotentiale før ca. 1 måned efter behandlingsstart, når steady-state for plasmakoncentrationen af enzalutamid er nået. Der kan dog være nogle påviselige induktionsvirkninger tidligere. Patienter, som tager lægemidler, der er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for muligt tab af farmakologiske virkninger (eller øgede virkninger i de tilfælde, hvor der dannes aktive metabolitter) i den første måned med enzalutamid-behandling, og dosisjustering bør overvejes efter behov. Som følge af enzalutamids lange halveringstid (5,8 dage, se pkt. 5.2) kan virkninger på enzymer vare ved i en måned eller mere efter standsning af behandlingen med enzalutamid. En gradvis dosisreduktion af samtidig lægemidler kan være nødvendig, når behandlingen med enzalutamid afbrydes.

CYP1A2- og CYP2C8-substrater

Enzalutamid (160 mg én gang dagligt) bevirkede ikke en klinisk relevant ændring i AUC eller C_{\max} for koffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon blev forøget med 20 %, mens C_{\max} faldt med 18 %. AUC og C_{\max} for koffein blev reduceret med henholdsvis 11 % og 4 %. Dosisjustering er ikke indiceret, når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med Xtandi.

P-gp-substrater

In vitro-data indikerer, at enzalutamid kan være hæmmer af effluxtransportøren P-gp. Enzalutamids virkning på P-gp-substrater er ikke evalueret *in vivo*. Under kliniske anvendelsesbetingelser kan enzalutamid imidlertid være induktor af P-gp via aktivering af den nukleære pregnanreceptor (PXR). Lægemidler med et snævert terapeutisk interval, som er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatran-etexilat, digoxin), bør anvendes med forsigtighed ved administration samtidig med Xtandi og kan nødvendiggøre dosisjustering for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

BCRP-, MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater

Ud fra *in vitro*-data kan hæmning af BCRP og MRP2 (i tarmen), samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke udelukkes. Teoretisk er induktion af disse transportører også mulig, og nettovirkningen er endnu ikke kendt.

Lægemidler, som forlænger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet, skal brug af Xtandi sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, som kan inducere torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. vurderes nøje (se pkt. 4.4).

Virksomheden af fødeindtagelse på enzalutamideksponeringen

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af eksponering for enzalutamid. I kliniske studier blev Xtandi administreret uden hensyntagen til fødeindtagelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der er ingen humane data fra anvendelse af Xtandi under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til kvinder i den fertile alder. Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller potentielt abort, hvis det tages af gravide kvinder (se pkt. 5.3).

Kontraseption hos mænd og kvinder

Det vides ikke, om enzalutamid eller metabolitter deraf er til stede i sæd. Der skal anvendes kondom under og i 3 måneder efter behandling med enzalutamid, hvis patienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinde. Hvis patienten har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal der anvendes kondom og anden form for prævention under og i 3 måneder efter behandling. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Enzalutamid er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Det vides ikke, om enzalutamid udskilles i human mælk. Enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier har påvist, at enzalutamid påvirker det reproduktive system hos hanrotter og -hunde (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enzalutamid kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der er indberettet psykiatriske og neurologiske hændelser, herunder krampeanfald (se pkt. 4.8). Patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer (se pkt. 4.4) bør advares om risikoen ved at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke udført studier til fastlæggelse af virkningerne af enzalutamid på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er asteni/træthed, hestigninger, hovedpine og hypertension. Andre vigtige bivirkninger inkluderer fald, ikke-patologiske frakturer, kognitiv forstyrrelse og neutropeni.

Der forekom krampeanfald hos 0,5 % af de enzalutamidbehandlede patienter, hos 0,1 % af patienterne i placebogruppen og hos 0,3 % af de bicalutamidbehandlede patienter.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af posteriort reversibelt encefalopati-syndrom hos enzalutamidbehandlede patienter (se pkt. 4.4).

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger observeret under kliniske studier er anført nedenfor baseret på frekvenskategori. Frekvenskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Table 1: Bivirkninger identificeret i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Hyppeghed
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: Leukopeni, neutropeni Ikke kendt*: Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke kendt*: Tungeødem, læbeødem, faryngealt ødem
Almene symptomer	Meget almindelig: Asteni/træthed
Psykiske forstyrrelser	Almindelig: Angst Ikke almindelig: Visuelle hallucinationer
Nervesystemet	Meget almindelig: Hovedpine Almindelig: Hukommelsessvækkelse, amnesi, opmærksomhedsforstyrrelse, <i>restless legs</i> -syndrom Ikke almindelig: Kognitiv forstyrrelse, krampeanfald Ikke kendt*: Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjerte	Ikke kendt*: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Det reproduktive system og mammae	Almindelig: Gynækomasti
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig: Hødestigning, hypertension
Mave-tarm-kanalen	Ikke kendt*: Kvalme, opkastning, diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig: Tør hud, pruritus Ikke kendt*: Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Frakturer** Ikke kendt*: Myalgi, muskeltkræmper, muskelsvaghed, rygmerter
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig: Fald

* Spontane indberetninger efter markedsføring

** Omfatter alle frakturer med undtagelse af patologiske frakturer

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Krampeanfald

I de kontrollerede kliniske studier forekom der et krampeanfald hos 10 patienter (0,5 %) ud af 2.051 patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, hos én patient (<0,1 %) i placebogruppen, og hos én patient (0,3 %), som blev behandlet med bicalutamid. Dosis synes at være en væsentlig indikator for risikoen for krampeanfald, som afspejlet i prækliniske data og data fra et dosistitreringsstudie. I de kontrollerede kliniske studier blev patienter med tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald udelukket.

I AFFIRM-studiet forekom der et krampeanfald hos syv patienter (0,9 %) ud af 800 post-kemoterapi-patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, mens der ikke forekom krampeanfald hos patienter, som modtog placebo. Der var potentielt bidragende faktorer til stede hos flere af disse patienter, som uafhængigt kan have øget deres risiko for krampeanfald. I PREVAIL-studiet forekom der et krampeanfald hos én patient (0,1 %) ud af 871 kemoterapi-naive patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, og hos én patient (0,1 %) i placebogruppen. I bicalutamid-kontrollerede studier oplevede 3 patienter ud af 380 (0,8 %) kemoterapi-naive patienter behandlet med enzalutamid og 1 patient ud af 387 (0,3 %) behandlet med bicalutamid et krampeanfald.

I et enkeltarmet studie til at vurdere forekomsten af krampeanfald hos patienter med prædisponerende faktorer for krampeanfald (hvoraf 1,6% havde en anamnese med krampeanfald), oplevede 8 ud af 366 (2,2%) patienter, behandlet med enzalutamid, et krampeanfald. Median behandlingstid var 9,3 måneder.

Mekanismen, hvormed enzalutamid kan sænke krampetærsklen, kendes ikke, men der er måske en forbindelse til de data fra *in vitro*-studier, der viser, at enzalutamid og dets aktive metabolit bindes til og kan hæmme aktiviteten af den GABA-styrede chloridkanal.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).**

4.9 Overdosering

Der findes ingen antidot til enzalutamid. I tilfælde af overdosering bør behandling med enzalutamid afbrydes og generelle understøttende foranstaltninger initieres under hensyntagen til halveringstiden på 5,8 dage. Patienterne kan have en øget risiko for at få krampeanfald efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormon-antagonister og lignende stoffer, antiandrogener – ATC kode: L02BB04

Virkningsmekanisme

Prostatacancer vides at være androgenfølsom og responderer på hæmning af androgenreceptorsignaler. På trods af lave eller endda upåviselige niveauer af serumandrogen fremmer androgenreceptorsignaler fortsat sygdomsprogression. Stimulering af tumorcellevækst via androgenreceptoren kræver kernelokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hæmmer af androgenreceptorsignaler, der blokerer flere trin i androgenreceptorsignaleringsystemet. Enzalutamid hæmmer kompetitivt binding af androgener til androgenreceptorer og hæmmer også kernetranslokation af aktiverede receptorer og associering af den aktiverede androgenreceptor med DNA – selv i tilfælde af overekspression af androgenreceptor og i prostatacancer celler, som er resistente over for anti-androgener. Enzalutamidbehandling nedsætter væksten af prostatacancer celler og kan inducere cancercelledød og tumorregression. I prækliniske studier har enzalutamid ikke androgenreceptor-agonistaktivitet.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk fase 3-studie (AFFIRM) med patienter, som ikke havde gavn af tidligere kemoterapi med docetaxel, faldt PSA-niveauerne mindst 50 % i forhold til *baseline* hos 54 % af patienterne behandlet med enzalutamid i forhold til 1,5 % af patienterne på placebo.

I et andet klinisk fase 3-studie (PREVAIL) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % *versus* 3,5 % (forskul = 74,5 %, $p < 0,0001$).

I et klinisk fase 2-studie (TERRAIN) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik bicalutamid, 82,1 % *versus* 20,9 % (forskul = 61,2 %, $p < 0,0001$).

I et enkeltarmet studie (9785-CL-0410) med patienter, tidligere behandlet i mindst 24 uger med abirateron (plus prednison), havde 22,4 % en reduktion på ≥ 50 % i PSA-niveauerne fra *baseline*. Ifølge tidligere kemoterapianamnese var andelen af patienter med ≥ 50 % reduktion i PSA-niveauerne

22,1 % og 23,2 % for henholdsvis de ikke tidligere kemoterapi- og tidligere kemoterapi-patientgrupper.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af enzalutamid er fastlagt i to randomiserede placebokontrollerede kliniske fase 3-multicenterstudie [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hos patienter med progressiv metastatisk prostatacancer, som ikke responderede på androgen deprivationsbehandling [luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-analog eller efter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studiet inkluderede kemoterapi-naive patienter, mens AFFIRM-studiet inkluderede patienter, der tidligere havde fået docetaxel. Alle patienter fortsatte med en LHRH-analog eller havde tidligere fået foretaget bilateral orkiektomi. I den aktive behandlingsarm blev Xtandi administreret oralt med en dosis på 160 mg dagligt. I begge kliniske studier fik patienter i kontrolarmen placebo, og det var tilladt, men ikke påkrævet, at patienterne fik prednison (maksimal daglig tilladte dosis var 10 mg prednison eller ækvivalent).

Ændring i PSA-serumkoncentrationen alene er ikke altid en indikator for en klinisk gavnlig effekt. Det blev derfor i begge studier anbefalet, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil ophørskriterierne var opfyldt som specificeret nedenfor for hvert enkelt studie.

MDV3100-03 (PREVAIL)-forsøget (kemoterapi-naive patienter)

I alt 1.717 kemoterapi-naive patienter, som var asymptomatiske eller havde lette symptomer, blev randomiseret 1:1 til at få enten 160 mg enzalutamid oralt én gang dagligt (N = 872) eller placebo oralt én gang dagligt (N = 845). Patienter med visceral sygdom, patienter med let til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse 1 eller 2), og patienter, der tog lægemidler, der er forbundet med sænkning af krampetærsklen, blev inkluderet. Patienter med en anamnese med krampeanfald eller en tilstand, der kan prædisponere for krampeanfald, og patienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatacancer blev udelukket. Studiebehandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression (evidens for radiografisk progression, en skeletrelateret hændelse eller klinisk progression) og initiering af cytotoxisk kemoterapi eller et forsøgsmiddel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Patientdemografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afbalanceret mellem de 2 arme. Medianalderen var 71 år (interval 42-93), og racefordelingen var 77 % kaukasiere, 10 % asiater, 2 % sorte og 11 % andre eller ukendt. 68 % af patienterne havde en ECOG-funktionscore på 0, og 32 % af patienterne havde en ECOG-funktionscore på 1. Smerte vurderet ved hjælp af *Brief Pain Inventory Short Form* (værste smerte i løbet af de seneste 24 timer på en skala fra 0 til 10) var ved *baseline* 0-1 (asymptomatisk) hos 67 % af patienterne og 2-3 (let symptomatisk) hos 32 % af patienterne. Ca. 45 % af patienterne havde målbar bløddelssygdom ved inklusion i studiet, og 12 % af patienterne havde viscerale metastaser (i lunge og/eller lever).

Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Foruden de co-primære endepunkter blev den gavnlige effekt af behandlingen vurderet ved anvendelse af tiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi, bedste samlede bløddelsrespons, tiden til første skeletrelaterede hændelse, PSA-respons (≥ 50 % fald fra *baseline*), tiden til PSA-progression og tiden til forringelse af FACT-P total score.

Radiografisk progression blev vurderet ved anvendelse af sekventielle billeddiagnostiske undersøgelser ifølge PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*)-kriterier (for knoglelæsioner) og/eller RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)-kriterier (for bløddelslæsioner). Analysen af rPFS benyttede centralt bedømte radiografiske vurderinger af progression.

Ved den forudspecificerede interimanalyse for samlet overlevelse, da 540 dødsfald var observeret, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse

sammenlignet med placebo med en 29,4 % reduktion i risiko for død [HR = 0,706, (95 % KI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Der blev udført en opdateret analyse af overlevelse, da 784 dødsfald var observeret. Resultaterne fra denne analyse var i overensstemmelse med resultaterne fra interimanalysen (tabel 2, figur 1). Ved den opdaterede analyse havde 52 % af patienterne i enzalutamidgruppen og 81 % i placebogruppen fået efterfølgende behandling for metastatisk CRPC, der kan forlænge den samlede overlevelse.

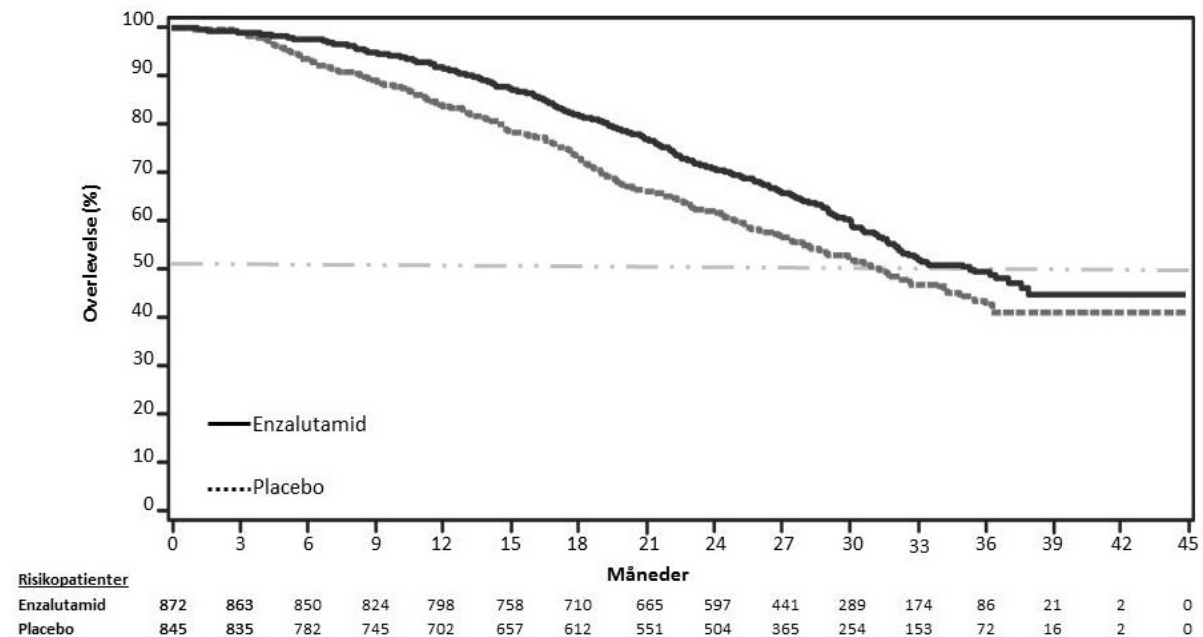
Tabel 2: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i PREVAIL-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Forudspecificeret interimanalyse		
Antal dødsfald (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Opdateret overlevelsesanalyse		
Antal dødsfald (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-værdi ^a	0,0002	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

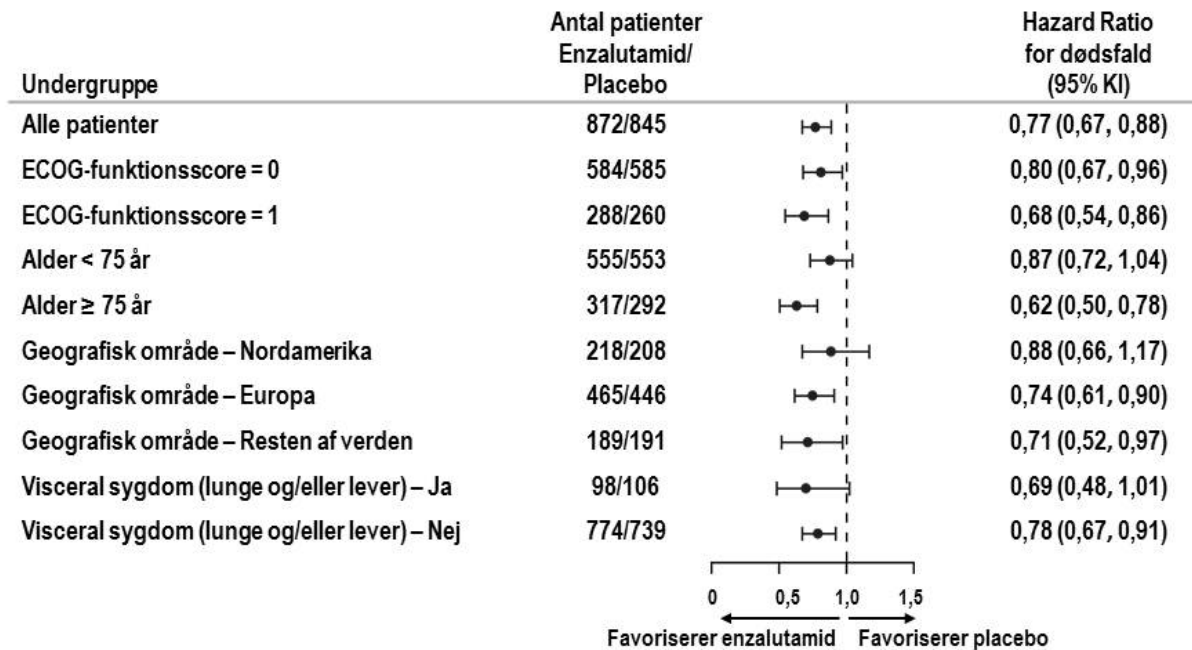
^a P-værdien er afledt fra en ikke-stratificeret log-rank-test

^b Hazard ratio er afledt fra en ikke-stratificeret, proportional hazards-model. Hazard ratio <1 favoriserer enzalutamid
NR, ikke nået.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse baseret på opdateret overlevelsesanalyse i PREVAIL-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

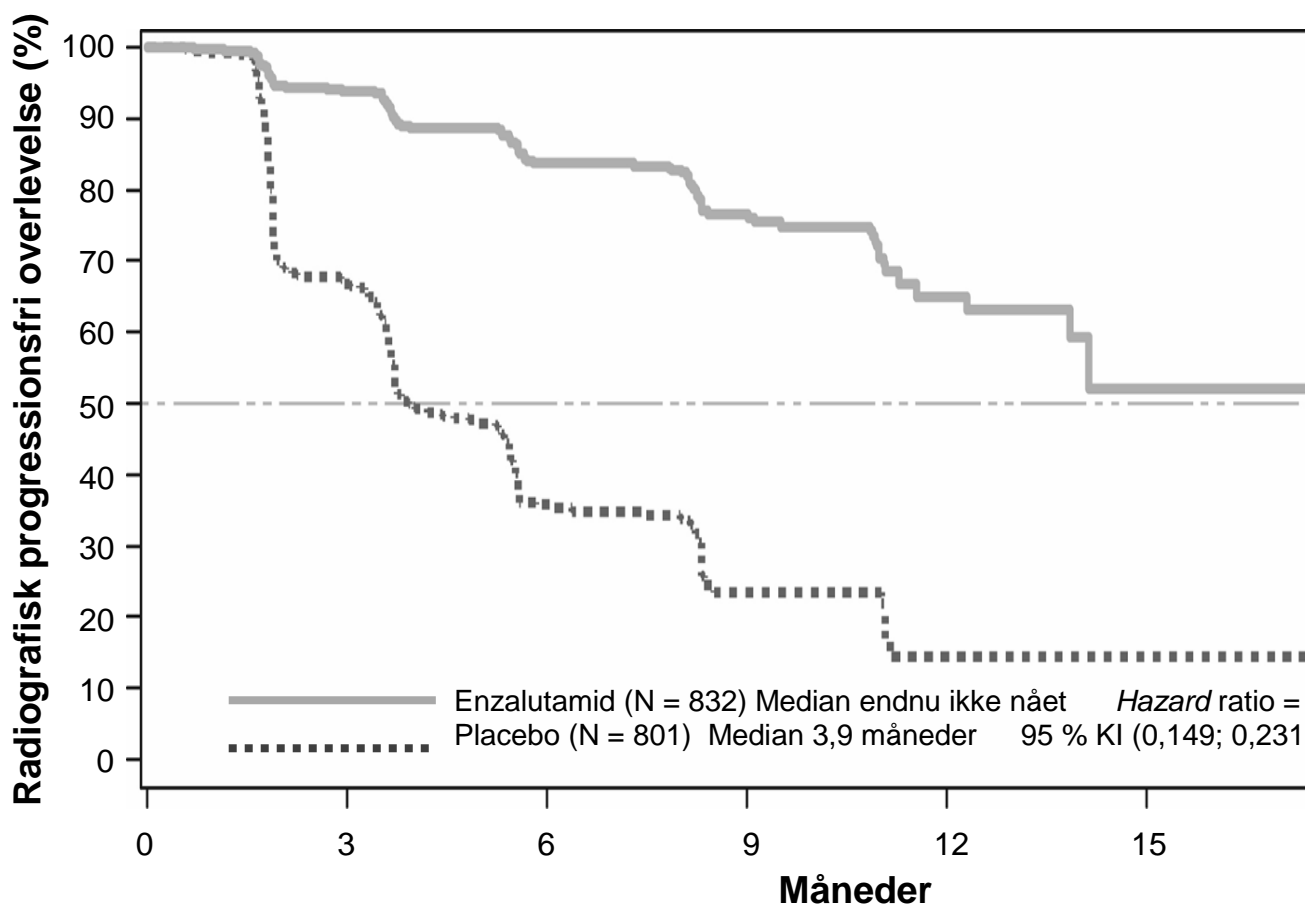


Figur 2: Opdateret analyse af samlet overlevelse baseret på undergruppe: Hazard ratio og 95 % konfidensinterval i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)



Den forudspecificerede rPFS-analyse viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med en 81,4 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,186 (95 % KI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. 118 (14 %) af de enzalutamidbehandlede patienter og 321 (40 %) af patienterne i placebogruppen oplevede en hændelse. Den mediane rPFS blev ikke nået (95 % KI: 13,8; ikke nået) i enzalutamidgruppen og var 3,9 måneder (95 % KI: 3,7; 5,4) i placebogruppen (figur 3). Der blev observeret en ensartet gavnlig effekt på rPFS i alle forudspecificerede patientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-funktion ved *baseline*, PSA og LDH ved *baseline*, Gleason-score ved diagnosticering og visceral sygdom ved screening). En forudspecificeret rPFS-opfølgingsanalyse baseret på investigators vurdering af radiografisk progression viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med 69,3 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,307 (95 % KI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Den mediane rPFS var 19,7 måneder i enzalutamidgruppen og 5,4 måneder i placebogruppen.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver over radiografisk progressionfri overlevelse i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)



Risikopatienter

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

På tidspunktet for den primære analyse var der 1.633 randomiserede patienter.

Foruden de co-primære effektendepunkter blev der endvidere påvist statistisk signifikante forbedringer i følgende prospektivt definerede endepunkter:

Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi var 28,0 måneder for patienter, der fik enzalutamid, og 10,8 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,350, 95 % KI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Andelen af enzalutamidbehandlede patienter med registrerbar sygdom ved *baseline*, der havde en objektiv bløddelsrespons, var 58,8 % (95 % KI: 53,8; 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % KI: 3,0; 7,7) af patienterne, der fik placebo. Den absolutte forskel i objektiv bløddelsrespons mellem enzalutamid- og placebogruppen var 53,9 % (95 % KI: 48,5 %; 59,1 %, $p < 0,0001$). Komplet respons blev rapporteret hos 19,7 % af de enzalutamidbehandlede patienter sammenlignet med 1,0 % af patienterne i placebogruppen, og partiel respons blev rapporteret hos 39,1 % af de enzalutamidbehandlede patienter i forhold til 3,9 % af patienterne i placebogruppen.

Enzalutamid reducerede signifikant risikoen for første skeletrelaterede hændelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,610; 0,844) $p < 0,0001$]. En skeletrelateret hændelse blev defineret som

strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi som følge af prostatacancer, patologisk knoglefraktur, rygmargskompression eller ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter. Analysen inkluderede 587 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 389 hændelser (66,3 %) var strålebehandling af knogler, 79 hændelser (13,5 %) var rygmargskompression, 70 hændelser (11,9 %) var patologisk knoglefraktur, 45 hændelser (7,6 %) var ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter, og 22 hændelser (3,7 %) var knoglekirurgi.

Patienter, der fik enzalutamid, viste en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % *versus* 3,5 % (forskel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediantiden til PSA-progression ifølge PCWG2-kriterier var 11,2 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for patienter, der fik placebo [HR = 0,169, (95 % KI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Behandling med enzalutamid reducerede risikoen for forringelse af FACT-P med 37,5 % sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden til forringelse af FACT-P var 11,3 måneder i enzalutamidgruppen og 5,6 måneder i placebogruppen.

9785-CL-0222 (TERRAIN)-studiet (kemoterapi-naive patienter)

TERRAIN studiet indrullerede 375 kemoterapi- og antiandrogen-terapi-naive patienter, som blev randomiseret til at få enten 160 mg enzalutamid én gang dagligt (N = 184) eller bicalutamid 50 mg én gang dagligt (N = 191). Median-PFS var 15,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid *versus* 5,8 måneder for patienter behandlet med bicalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Progressionsfri overlevelse blev defineret som objektiv evidens for radiografisk sygdomsprogression ved uafhængig central vurdering, skeletrelaterede hændelser, initiering af ny antineoplastisk behandling eller død uanset årsag afhængigt af, hvad der indtraf først. Konsistent PFS-fordel blev observeret på tværs af alle forudspecificerede patientundergrupper.

CRPC2 (AFFIRM)-studiet (patienter, der tidligere havde fået kemoterapi)

Virningen og sikkerheden af enzalutamid hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, som havde fået docetaxel, og som blev behandlet med en LHRH-analog eller havde fået foretaget orkiektomi, blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie. I alt 1.199 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt (N = 800) eller placebo én gang dagligt (N = 399). Det var tilladt, men ikke påkrævet for patienterne at tage prednison (den maksimalt tilladte daglige dosis var 10 mg prednison eller ækvivalent). Efter randomisering skulle patienterne i begge behandlingsarme fortsætte med behandlingen indtil sygdomsprogression (defineret som bekræftet radiografisk progression eller forekomst af en skeletrelateret hændelse) og initiering af ny systemisk antineoplastisk behandling, uacceptabel toksicitet eller udtrædelse.

Følgende patientdemografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var afbalanceret mellem behandlingsarmene. Medianalderen var 69 år (interval 41-92), og racefordelingen var 93 % kaukasiere, 4 % sorte, 1 % asiater og 2 % andre. ECOG-funktionsscoren var 0-1 for 91,5 % af patienterne og 2 for 8,5 % af patienterne; 28 % havde en gennemsnitlig Brief Pain Inventory-score på ≥ 4 (gennemsnit af patientens rapporterede værste smerter inden for de forudgående 24 timer beregnet for syv dage forud for randomisering). De fleste patienter (91 %) havde knoglemetastaser, og 23 % havde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved indtrædelse i studiet havde 41 % af de randomiserede patienter kun PSA-progression, mens 59 % af patienterne havde radiografisk progression. 51 % af patienterne var på bisphosphonater ved *baseline*.

Patienter med sygdomstilstande, der kan prædisponere dem for krampeanfald, (se pkt. 4.8) og anvendelse af lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen, samt klinisk signifikant kardiovaskulær

sygdom, såsom ukontrolleret hypertension, nyligt overstået myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens i New York Heart Association-klasse III eller IV (medmindre ejektionsfraktionen var ≥ 45 %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blok (uden permanent pacemaker), blev udelukket fra AFFIRM-studiet.

Den i protokollen forudspecificerede interimanalyse efter 520 dødsfald påviste en statistisk signifikant superioritet i samlet overlevelse for patienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (tabel 3 og figur 4 og 5).

Tabel 3: Samlet overlevelse for patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat-analyse*)

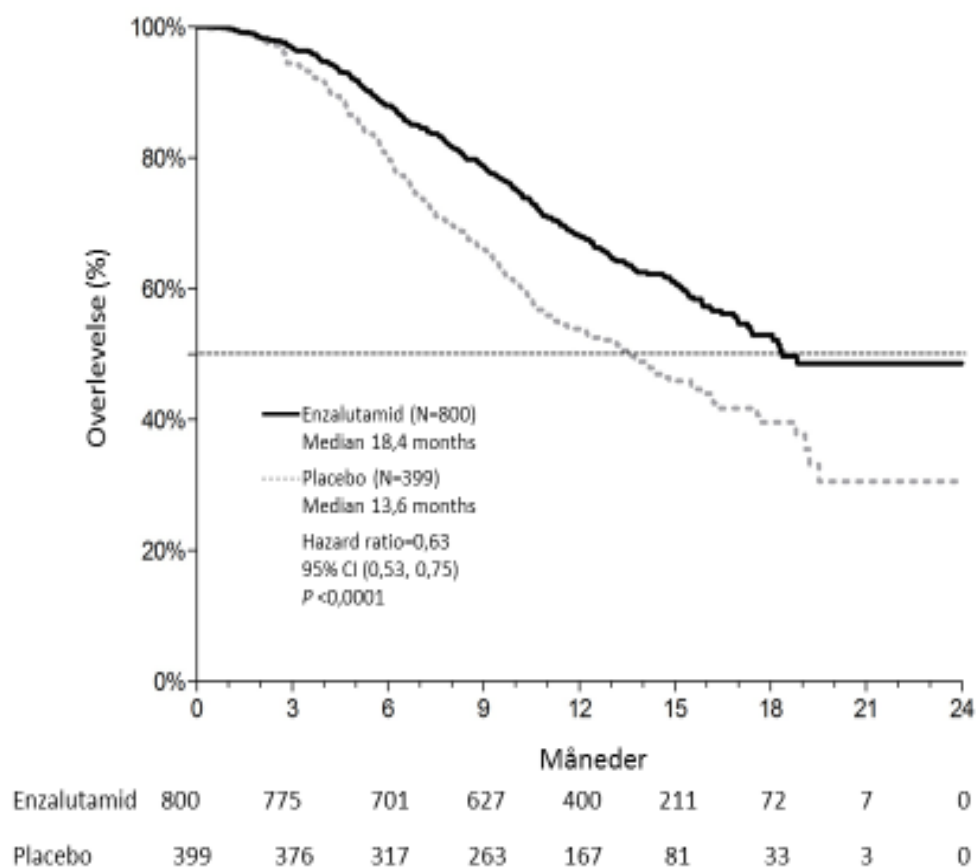
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Dødsfald (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p-værdi ^a	<0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a P-værdien er baseret på en log-rank-test stratificeret efter ECOG-funktionsscore (0-1 ift. 2) og gennemsnitlig smertescore (<4 ift. ≥4)

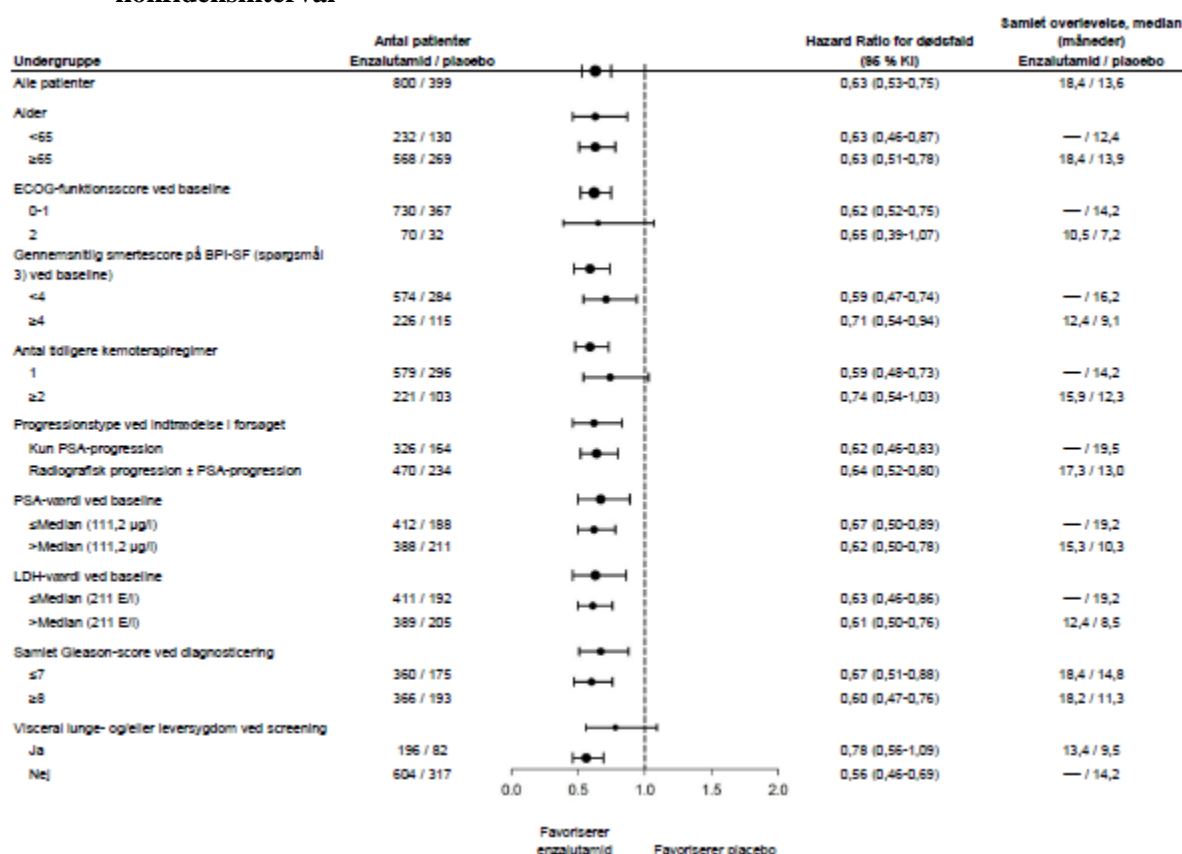
^b Hazard ratio er baseret på en stratificeret proportional hazards-model. En Hazard ratio <1 favoriserer enzalutamid

NR: ikke nået.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat-analyse*)



Figur 5: Samlet overlevelse baseret på undergruppe i AFFIRM-studiet – Hazard Ratio og 95 % konfidensinterval



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, PSA: Prostataspecifikt antigen

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse favoriserede centrale sekundære endepunkter (PSA-progression, radiografisk progressionsfri overlevelse og tid indtil første skeletrelaterede hændelse) enzalutamid, og de var desuden statistisk signifikante efter justering for multipel testning.

Radiografisk progressionsfri overlevelse som vurderet af investigatoren ved anvendelse af RECIST v1.1 for bløddele og forekomst af 2 eller flere knogtelæsioner ved knoglescanning var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,404, 95 % KI: [0,350, 0,466]; p <0,0001). Analysen omfattede 216 dødsfald uden dokumenteret progression og 645 dokumenterede progressionshændelser, hvoraf 303 (47 %) skyldtes bløddelsprogression, 268 (42 %) skyldtes knogtelæsningsprogression og 74 (11 %) skyldtes både bløddels- og knogtelæsioner.

Bekræftet PSA-fald på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for patienter behandlet med enzalutamid og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for patienter, som modtog placebo (p <0,0001). Mediantiden indtil PSA-progression var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,248, 95 % KI: [0,204, 0,303]; p <0,0001).

Mediantiden indtil første skeletrelaterede hændelse var 16,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,688, 95 % KI: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). En skeletrelateret hændelse blev defineret som strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi, patologisk knoglefraktur, rygmærskompression eller ændring af antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter. Analysen omfattede 448 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 277 (62 %) var strålebehandling af knogler, 95 (21 %) var rygmærskompression, 47 (10 %) var patologisk knoglefraktur, 36 (8 %) var ændring i antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter og 7 (2 %) var knoglekirurgi.

9785-CL-0410 studie (enzalutamid post abirateron hos patienter med metastatisk CRPC)

Studiet var et enkeltarmet studie med 214 patienter med progressiv metastatisk CRPC, der fik enzalutamid (160 mg en gang daglig) efter mindst 24 ugers behandling med abirateronacetat plus prednison. Median rPFS (radiologisk progressionsfri overlevelse, studiets primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % KI: 6,1, 8,3). Median samlet overlevelse (OS) blev ikke nået. PSA respons (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) var 22,4 % (95 % KI: 17,0, 28,6).

For de 145 patienter, der tidligere modtog kemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % KI: 5,5, 10,8). PSA respons var 23,2 % (95 % KI: 13,9, 34,9).

For de 69 patienter, der ikke tidligere havde modtaget kemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % KI: 5,7, 8,3). PSA respons var 22,1 % (95 % KI: 15,6, 29,7).

Selv om der hos nogle patienter var et begrænset respons fra behandling med enzalutamid efter abirateron, er årsagen til dette fund på nuværende tidspunkt ukendt. Studiedesignet kunne hverken identificere hvilke patienter, behandlingen sandsynligvis vil gavne, eller den rækkefølge, hvori enzalutamid og abirateron optimalt bør administreres.

Ældre

Af de 1.671 patienter i fase 3-studierne, der fik enzalutamid, var 1.261 patienter (75 %) 65 år og derover, og 516 patienter (31 %) var 75 år og derover. Der observeredes ingen forskelle i sikkerhed eller effekt mellem ældre og yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med enzalutamid i alle undergrupper af den pædiatriske population ved prostatakarcinom (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enzalutamid opløses ikke nemt i vand. I dette produkt øges opløseligheden af enzalutamid af caprylocapryolmacroglglycerider som emulgator/overfladeaktivt stof. I prækliniske studier blev absorptionen af enzalutamid øget, når det blev opløst i caprylocapryolmacroglglycerider.

Enzalutamids farmakokinetik er evalueret hos prostatacancerpatienter og hos raske mandlige forsøgspersoner. Den gennemsnitlige terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 5,8 dage (interval 2,8 til 10,2 dage), og steady-state opnås inden for ca. en måned. Ved daglig oral administration akkumuleres enzalutamid med en faktor ca. 8,3 i forhold til en enkeltdosis. De daglige udsving i plasmakoncentrationerne er små (variationerne mellem laveste og højeste koncentration (peak/trough-ratio) er 1,25). Clearance af enzalutamid sker primært via hepatisk metabolisme, hvorved der produceres en aktiv metabolit, der er lige så aktiv som enzalutamid og cirkulerer i ca. samme plasmakoncentration som enzalutamid.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) af enzalutamid hos patienter observeres 1 til 2 timer efter administration. Baseret på et massebalancestudie hos mennesker vurderes den orale absorption af

enzalutamid at være mindst 84,2 %. Enzalutamid er ikke substrat for effluxtransportørerne P-gp eller BCRP. Ved steady-state er de gennemsnitlige C_{max} -værdier for enzalutamid og dens aktive metabolit henholdsvis 16,6 µg/ml (23 % variationskoefficient [CV]) og 12,7 µg/ml (30 % CV).

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af absorption. I kliniske studier blev Xtandi administreret uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 110 l (29 % CV). Distributionsvolumenet for enzalutamid er større end kroppens totale vandvolumen, hvilket indikerer omfattende ekstravaskulær distribution. Studier hos gnavere indikerer, at enzalutamid og den aktive metabolit deraf kan krydse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid bindes 97 % til 98 % til plasmaproteiner, primært albumin. Den aktive metabolit bindes 95 % til plasmaproteiner. Der var ingen proteinbindingsfortrængning mellem enzalutamid og andre stærkt bundne lægemidler (warfarin, ibuprofen og salicylsyre) *in vitro*.

Biotransformation

Enzalutamid metaboliseres i stor udstrækning. Der er to væsentlige metabolitter i humant plasma: N-desmethyl-enzalutamid (aktivt) og et carboxylsyrederivat (inaktivt). Enzalutamid metaboliseres af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen af den aktive metabolit. *In vitro* metaboliseres N-desmethyl-enzalutamid til carboxylsyremetabolitten af carboxylesterase 1, som også spiller en mindre rolle i metaboliseringen af enzalutamid til carboxylsyremetabolitten. N-desmethyl-enzalutamid blev ikke metaboliseret af CYP-isoenzymet *in vitro*.

Under betingelser svarende til klinisk brug er enzalutamid en potent CYP3A4-induktor, en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19, og stoffet har ingen klinisk relevant virkning på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Elimination

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) af enzalutamid hos patienter er fra 0,520 til 0,564 l/h.

Efter oral administration af ^{14}C -enzalutamid genfindes 84,6 % af radioaktiviteten 77 dage efter dosering: Der genfindes 71,0 % i urinen (primært som den inaktive metabolit, med spormængder af enzalutamid og den aktive metabolit), og 13,6 % genfindes i fæces (0,39 % af dosis som uændret enzalutamid).

In vitro-data indikerer, at enzalutamid ikke er substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1, og N-desmethyl-enzalutamid er ikke substrat for P-gp eller BCRP.

In vitro-data indikerer, at enzalutamid og dets væsentlige metabolitter ikke hæmmer følgende transportører ved klinisk relevante koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linearitet/non-linearitet

Der er ikke observeret væsentlige afvigelser fra dosisproportionalitet over dosisintervallet 40 til 160 mg. C_{min} -værdierne for enzalutamid og dets aktive metabolit hos individuelle patienter ved steady-state forblev konstante gennem mere end et års kronisk behandling, hvilket viser, at der er tidslinær farmakokinetik, når steady-state er opnået.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført et formelt studie af nedsat nyrefunktion for enzalutamid. Patienter med serumkreatinin >177 µmol/l (2 mg/dl) blev udelukket fra kliniske studier. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med beregnede

kreatininclearance (CrCL)-værdier ≥ 30 ml/min (beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen). Enzalutamid er ikke evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet, og der tilrådes forsigtighed ved behandling af disse patienter. Det er usandsynligt, at enzalutamid vil blive fjernet i væsentlig grad ved intermitterende hæmodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion havde ikke nogen udtalt effekt på den samlede eksponering for enzalutamid eller dets aktive metabolit. Lægemidlets halveringstid blev imidlertid fordoblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion i sammenligning med raske forsøgspersoner (10,4 dage sammenlignet med 4,7 dage), hvilket muligvis har sammenhæng med en øget vævsdistribution.

Enzalutamids farmakokinetik blev undersøgt hos personer, der ved *baseline* havde let (N = 6), moderat (N = 8) eller svært (N=8) nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C), og hos 22 matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion. Efter en oral enkeltdosis på 160 mg enzalutamid steg AUC og C_{max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 5 % og 24 %, AUC for enzalutamid hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg med 29 % og C_{max} faldt med 11 %, og AUC og C_{max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 5 % og faldt med 41 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit steg AUC og C_{max} hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 14 % og 19 %, og AUC hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg med 14 %, mens C_{max} faldt med 17 %, og AUC og C_{max} hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 34 % og faldt med 27 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Race

De fleste patienter i de kliniske studier (>84 %) var kaukasiere. Farmakokinetiske data fra et studie med japanske patienter med prostatacancer viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem japanere og kaukasiere. Der var utilstrækkelige data til at evaluere potentielle forskelle i enzalutamids farmakokinetik hos andre racer.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant virkning af alder på enzalutamids farmakokinetik i den populationsfarmakokinetiske analyse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Enzalutamidbehandling af drægtige mus resulterede i en øget forekomst af enbryoføtal død og ydre og skeletale forandringer. Der er ikke udført reproduktionstoksikologiske studier for enzalutamid, men i studier med rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) blev der observeret atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i det reproduktive system, hvilket er i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid. I studier med mus (4 uger), rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) var ændringer i de reproduktive organer associeret med enzalutamid fald i organvægt med atrofi af prostata og epididymis. Leydigcellehypertrofi og/eller –hyperplasi blev observeret hos mus (4 uger) og hunde (39 uger). Yderligere ændringer af reproduktivt væv omfattede hypertrofi/hyperplasi af hypofysen og atrofi i sædblærer hos rotter og testikelhypospermi og degeneration af sædkanaler hos hunde. Der blev observeret kønsforskelle i brystkirtler hos rotter (atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Ændringer i de reproduktive organer hos begge arter var i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid og var reverseret eller delvist forsvundet efter en 8-ugers restitutionperiode. Der var ingen andre væsentlige ændringer i den kliniske patologi eller histopatologi for noget andet organsystem, herunder leveren, hos nogen af arterne.

Studier med drægtige rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fostre. Efter oral administration af radioaktivt mærket ¹⁴C-enzalutamid til rotter på dag 14 af drægtigheden, i en dosis på 30 mg/kg (~ 1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i fosteret nået 4 timer efter administration og var lavere end i moderens plasma med et væv/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten i fosteret faldt til 0,08 gange maksimumkoncentrationen 72 timer efter administration.

Studier med diegivende rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter.

Efter oral administration af radioaktivt mærket ¹⁴C-enzalutamid til diegivende rotter, i en dosis på 30 mg/kg (~ 1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i mælken nået 4 timer efter administration og var op til 3,54 gange højere end i moderens plasma. Studieresultater har også vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til væv hos nyfødte rotter via mælk og efterfølgende elimineres.

Enzalutamid inducerede ikke mutationer i det mikrobielle mutagenese (Ames)-assay og var ikke klastogent i hverken det cytogenetiske *in vitro*-assay med muselymfoceller eller *in vivo*-musemikrokerneassayet. Der er ikke udført langvarige dyrestudier til evaluering af enzalutamids karcinogene potentiale. Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Caprylocaproyl macrogol-8-glycerider

Butylhydroxyanisol (E 320)

Butylhydroxytoluen (E 321)

Kapselskal

Gelatine

Sorbitol-sorbitan-opløsning

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Renset vand

Printblæk

Jernoxidsort (E 172)

Polyvinylacetatphthalat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Paptegnebog indeholdende en PVC/PCTFE/aluminium-blister med 28 bløde kapsler. Hver æske indeholder 4 tegnebøger (112 bløde kapsler).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/846/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 juni 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Xtandi findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi – 40 mg filmovertrukne tabletter

Xtandi – 80 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xtandi – 40 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

Xtandi – 80 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg enzalutamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Xtandi – 40 mg filmovertrukne tabletter

Gule, runde – filmovertrukne tabletter, præget med E 40.

Xtandi – 80 mg filmovertrukne tabletter

Gule, ovale – filmovertrukne tabletter, præget med E 80.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xtandi er indiceret til:

- behandling af voksne mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (CRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1)
- behandling af voksne mænd med metastatisk CRPC, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbehandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg filmovertrukne tabletter eller to 80 mg filmovertrukne tabletter) som en daglig oral enkeltdosis.

Medicinsk kastration med en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-analog bør fortsættes ved behandling af patienter, som ikke har undergået kirurgisk kastration.

Hvis en patient glemmer at tage Xtandi på det sædvanlige tidspunkt, skal den ordinerede dosis tages så tæt som muligt på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis en hel dag, skal behandlingen genoptages den følgende dag med den sædvanlige daglige dosis.

Hvis en patient oplever en toksicitet af grad 3 eller derover eller en uacceptabel bivirkning, skal doseringen pauseres i en uge, eller indtil symptomerne er mildnet til grad 2 eller derunder, og derpå genoptages med samme eller reduceret dosis (120 mg eller 80 mg), hvis det er berettiget.

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere bør om muligt undgås. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt. Hvis samtidig administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer stoppes, bør dosis af enzalutamid ændres tilbage til den dosis, der blev anvendt inden initiering af den kraftige CYP2C8-hæmmer (se pkt. 4.5).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C). Der er imidlertid observeret en længere halveringstid for enzalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der tilrådes forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for enzalutamid i den pædiatriske population, idet indikationen er behandling af voksne mænd med CRPC.

Administration

Xtandi er til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter bør synkes hele med vand og kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Gravide og kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for krampeanfald

Der bør udvises forsigtighed ved administration af Xtandi til patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer, herunder, men ikke begrænset til, underliggende hjerneskade, apopleksi, primære hjernetumorer eller hjernemetastaser, eller alkoholisme. Risikoen for krampeanfald kan desuden være forhøjet hos patienter, som samtidig får lægemidler, der sænker krampetærsklen. Beslutningen om at fortsætte behandlingen af patienter, der udvikler krampeanfald, skal tages fra sag til sag.

Posterioort reversibelt encefalopati-syndrom

Der har været sjældne rapporter om posterioort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der får Xtandi (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk lidelse, der kan vise sig med

symptomer, der udvikler sig hurtigt, herunder krampeanfald, hovedpine, forvirring, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, med eller uden ledsagende hypertension. En diagnose med PRES kræver bekræftelse ved scanning af hjernen, fortrinsvis magnetisk resonans (MR)-scanning. Det anbefales at seponere behandling med Xtandi til patienter, som udvikler PRES.

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og kan medføre, at mange almindeligt anvendte lægemidler mister deres effekt (se eksemplerne i pkt. 4.5). Lægemidler, der anvendes samtidigt bør derfor vurderes, når enzalutamidbehandling indledes. Samtidig brug af enzalutamid og andre lægemidler, der er sensitive substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt undgås, hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og hvis der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administration af warfarin og coumarinlignende antikoagulantia bør undgås. Hvis Xtandi administreres samtidig med en antikoagulant, som metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der foretages supplerende International Normaliseret Ratio (INR)-monitorering (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da enzalutamid ikke er undersøgt i denne patientpopulation.

Svært nedsat leverfunktion

Der er observeret en længere halveringstid for enzalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion, som muligvis har sammenhæng med øget vævsdistribution. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. Det forventes imidlertid, at der går længere tid, inden *steady state*-koncentrationer nås, og tiden til den maksimale farmakologiske effekt samt tiden for start og fald i enzyminduktion (se pkt. 4.5) kan være øget.

Nylig kardiovaskulær sygdom

Fase 3-studierne udelukkede patienter med nylig myokardieinfarkt (inden for de seneste 6 måneder) eller ustabil angina (inden for de seneste 3 måneder), hjertesvigt af NYHA (New York Heart Association) klasse III eller IV, medmindre venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardi eller ukontrolleret hypertension. Dette skal tages i betragtning, hvis Xtandi ordineres til disse patienter.

Androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal risk-benefit forholdet vurderes, herunder potentialet for torsades de pointes, før Xtandi-behandling påbegyndes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

Sikkerheden og effekten af samtidig anvendelse af Xtandi og cytotoxisk kemoterapi er ikke fastslået. Ved samtidig administration har enzalutamid ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøs docetaxel (se pkt. 4.5), dog kan en øget forekomst af docetaxel-induceret neutropeni ikke udelukkes.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner med enzalutamid, som viser sig ved symptomer, der omfatter, men ikke er begrænset til, tungeødem, læbeødem og faryngealt ødem (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke enzalutamideksponeringer

CYP2C8-hæmmere

CYP2C8 spiller en væsentlig rolle i eliminationen af enzalutamid og i dannelsen af den aktive metabolit deraf. Efter oral administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer gemfibrozil (600 mg to gange dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 326 %, mens C_{\max} for enzalutamid faldt med 18 %. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 77 %, mens C_{\max} faldt med 19 %. Kraftige hæmmere (f.eks. gemfibrozil) af CYP2C8 skal undgås eller anvendes med forsigtighed under behandling med enzalutamid. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hæmmere

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metabolismen af enzalutamid. Efter oral administration af den kraftige CYP3A4-hæmmer itraconazol (200 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 41 %, mens C_{\max} var uændret. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 27 %, mens C_{\max} igen var uændret. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Xtandi administreres samtidig med hæmmere af CYP3A4.

CYP2C8- og CYP3A4-induktorer

Efter oral administration af den moderate CYP2C8- og kraftige CYP3A4-induktor rifampin (600 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC af enzalutamid plus den aktive metabolit reduceret med 37 %, mens C_{\max} forblev uændret. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når Xtandi administreres samtidig med induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4.

Enzalutamids potentiale til at påvirke eksponeringerne for andre lægemidler

Enzyminduktion

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører. Derfor er interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører forventelig. Reduktionen i plasmakoncentrationer kan være væsentlig og medføre tabt eller nedsat klinisk effekt. Der er også risiko for øget dannelse af aktive metabolitter. Enzymer, der kan være induceret, omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT'er – glucuronidkonjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan også være induceret og sandsynligvis også andre transportører, f.eks. multimedisk resistens-associeret protein 2 (MRP2), brystcancerresistent protein (BCRP) og det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1).

In vivo-studier har vist, at enzalutamid er en kraftig induktor af CYP3A4 og en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19. Samtidig administration af enzalutamid (160 mg én gang dagligt) og orale enkeltdoser af følsomme CYP-substrater hos prostatacancerpatienter resulterede i en 86 % mindskning af AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en 56 % mindskning af AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % mindskning af AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). UGT1A1 kan også være blevet induceret. I et klinisk studie med patienter med metastatisk CRPC havde Xtandi (160 mg én gang dagligt) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøst administreret docetaxel (75 mg/m² ved infusion hver 3. uge). AUC for docetaxel faldt med 12 % [geometrisk middelværdi (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767-1,02)], mens C_{\max} faldt med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834-1,11)].

Der forventes interaktioner med visse lægemidler, der elimineres ved metabolisering eller ved aktiv transport. Hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer, skal den type lægemidler undgås eller anvendes med forsigtighed. Der er mistanke om, at risikoen for leverskader efter administration af paracetamol er højere hos patienter, der samtidig behandles med enzyminduktorer.

De grupper af lægemidler, der kan være påvirket, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)
- Anticancermidler (f.eks. cabazitaxel)
- Antikoagulantia (f.eks. acenocoumarol, warfarin)
- Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerterglykosider (f.eks. digoxin)
- Kortikosteroider (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale midler mod HIV (f.eks. indinavir, ritonavir)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
- Thyroideamidler (f.eks. levothyroxin)

Enzalutamid opnår måske ikke sit fulde induktionspotentiale før ca. 1 måned efter behandlingsstart, når steady-state for plasmakoncentrationen af enzalutamid er nået. Der kan dog være nogle påviselige induktionsvirkninger tidligere. Patienter, som tager lægemidler, der er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for muligt tab af farmakologiske virkninger (eller øgede virkninger i de tilfælde, hvor der dannes aktive metabolitter) i den første måned med enzalutamid-behandling, og dosisjustering bør overvejes efter behov. Som følge af enzalutamids lange halveringstid (5,8 dage, se pkt. 5.2) kan virkninger på enzymer vare ved i en måned eller mere efter standsning af behandlingen med enzalutamid. En gradvis dosisreduktion af samtidige lægemidler kan være nødvendig, når behandlingen med enzalutamid afbrydes.

CYP1A2- og CYP2C8-substrater

Enzalutamid (160 mg én gang dagligt) bevirkede ikke en klinisk relevant ændring i AUC eller C_{\max} for koffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon blev forøget med 20 %, mens C_{\max} faldt med 18 %. AUC og C_{\max} for koffein blev reduceret med henholdsvis 11 % og 4 %. Dosisjustering er ikke indiceret, når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med Xtandi.

P-gp-substrater

In vitro-data indikerer, at enzalutamid kan være hæmmer af effluxtransportøren P-gp. Enzalutamids virkning på P-gp-substrater er ikke evalueret *in vivo*. Under kliniske anvendelsesbetingelser kan enzalutamid imidlertid være induktor af P-gp via aktivering af den nukleære pregnanreceptor (PXR). Lægemidler med et snævert terapeutisk interval, som er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatran-etexilat, digoxin), bør anvendes med forsigtighed ved administration samtidig med Xtandi og kan nødvendiggøre dosisjustering for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

BCRP-, MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater

Ud fra *in vitro*-data kan hæmning af BCRP og MRP2 (i tarmen), samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke udelukkes. Teoretisk er induktion af disse transportører også mulig, og nettovirkningen er endnu ikke kendt.

Lægemidler, som forlænger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet, skal brug af Xtandi sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, som kan inducere torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. vurderes nøje (se pkt. 4.4).

Virkingen af fødeindtagelse på enzalutamideksponeringen

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af eksponering for enzalutamid. I kliniske studier blev Xtandi administreret uden hensyntagen til fødeindtagelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der er ingen humane data fra anvendelse af Xtandi under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til kvinder i den fertile alder. Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller potentielt abort, hvis det tages af gravide kvinder (se pkt. 5.3).

Kontraseption hos mænd og kvinder

Det vides ikke, om enzalutamid eller metabolitter deraf er til stede i sæd. Der skal anvendes kondom under og i 3 måneder efter behandling med enzalutamid, hvis patienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinde. Hvis patienten har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal der anvendes kondom og anden form for prævention under og i 3 måneder efter behandling. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Enzalutamid er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Det vides ikke, om enzalutamid udskilles i human mælk. Enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier har påvist, at enzalutamid påvirker det reproduktive system hos hanrotter og -hunde (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enzalutamid påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der er indberettet psykiatriske og neurologiske hændelser, herunder krampeanfald (se pkt. 4.8). Patienter med krampeanfald i anamnesen eller andre prædisponerende faktorer (se pkt. 4.4) bør advares om risikoen ved at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke udført studier til fastlæggelse af virkningerne af enzalutamid på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er asteni/træthed, hestigninger, hovedpine og hypertension. Andre vigtige bivirkninger inkluderer fald, ikke-patologiske frakturer, kognitiv forstyrrelse og neutropeni.

Der forekom krampeanfald hos 0,5 % af de enzalutamidbehandlede patienter, hos 0,1 % af patienterne i placebogruppen og hos 0,3 % af de bicalutamidbehandlede patienter.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af posteriovert reversibelt encefalopati-syndrom hos enzalutamidbehandlede patienter (se pkt. 4.4).

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger observeret under kliniske studier er anført nedenfor baseret på frekvenskategori. Frekvenskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt

frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger identificeret i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: Leukopeni, neutropeni Ikke kendt*: Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke kendt*: Tungeødem, læbeødem, faryngealt ødem
Psykiske forstyrrelser	Almindelig: Angst Ikke almindelig: Visuelle hallucinationer
Nervesystemet	Meget almindelig: Hovedpine Almindelig: Hukommelsessvækkelse, amnesi, opmærksomhedsforstyrrelse, <i>restless legs</i> -syndrom Ikke almindelig: Kognitiv forstyrrelse, krampeanfald Ikke kendt*: Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjerte	Ikke kendt*: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig: Hedestigning, hypertension
Mave-tarm-kanalen	Ikke kendt*: Kvalme, opkastning, diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig: Tør hud, pruritus Ikke kendt*: Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Frakturer** Ikke kendt*: Myalgi, muskeltkramper, muskelsvaghed, rygsmærter
Det reproduktive system og mammae	Almindelig: Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: Asteni/træthed
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig: Fald

* Spontane indberetninger efter markedsføring

** Omfatter alle frakturer med undtagelse af patologiske frakturer

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Krampeanfald

I de kontrollerede kliniske studier forekom der et krampeanfald hos 10 patienter (0,5 %) ud af 2.051 patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, hos én patient (<0,1 %) i placebogruppen, og hos én patient (0,3 %), som blev behandlet med bicalutamid. Dosis synes at være en væsentlig indikator for risikoen for krampeanfald, som afspejlet i prækliniske data og data fra et dosistitreringsstudie. I de kontrollerede kliniske studier blev patienter med tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald udelukket.

I AFFIRM-studiet forekom der et krampeanfald hos syv patienter (0,9 %) ud af 800 post-kemoterapi-patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, mens der ikke forekom krampeanfald hos patienter, som modtog placebo. Der var potentielt bidragende faktorer til stede hos flere af disse patienter, som uafhængigt kan have øget deres risiko for krampeanfald. I PREVAIL-studiet forekom der et krampeanfald hos én patient (0,1 %) ud af 871 kemoterapi-naive patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, og hos én patient (0,1 %) i placebogruppen. I bicalutamid-kontrollerede studier oplevede 3 patienter ud af 380 (0,8 %) kemoterapi-naive patienter behandlet med enzalutamid og 1 patient ud af 387 (0,3 %) behandlet med bicalutamid et krampeanfald.

I et enkeltarmet studie til at vurdere forekomsten af krampeanfald hos patienter med prædisponerende faktorer for krampeanfald (hvoraf 1,6% havde en anamnese med krampeanfald), oplevede 8 ud af 366 (2,2%) patienter, behandlet med enzalutamid, et krampeanfald. Median behandlingstid var 9,3 måneder.

Mekanismen, hvormed enzalutamid kan sænke krampetærsklen, kendes ikke, men der er måske en forbindelse til de data fra *in vitro*-studier, der viser, at enzalutamid og dets aktive metabolit bindes til og kan hæmme aktiviteten af den GABA-styrede chloridkanal.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen antidot til enzalutamid. I tilfælde af overdosering bør behandling med enzalutamid afbrydes og generelle understøttende foranstaltninger initieres under hensyntagen til halveringstiden på 5,8 dage. Patienterne kan have en øget risiko for at få krampeanfald efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormon-antagonister og lignende stoffer, antiandrogener – ATC kode: L02BB04.

Virkningsmekanisme

Prostatacancer vides at være androgenfølsom og responderer på hæmning af androgenreceptorsignaler. På trods af lave eller endda upåviselige niveauer af serumandrogen fremmer androgenreceptorsignaler fortsat sygdomsprogression. Stimulering af tumorcellevækst via androgenreceptoren kræver kernelokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hæmmer af androgenreceptorsignaler, der blokerer flere trin i androgenreceptorsignaleringsystemet. Enzalutamid hæmmer kompetitivt binding af androgener til androgenreceptorer og hæmmer også kernetranslokation af aktiverede receptorer og associering af den aktiverede androgenreceptor med DNA – selv i tilfælde af overekspression af androgenreceptor og i prostatacancer celler, som er resistente over for anti-androgener. Enzalutamidbehandling nedsætter væksten af prostatacancer celler og kan inducere cancercelledød og tumorregression. I prækliniske studier har enzalutamid ikke androgenreceptor-agonistaktivitet.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk fase 3-studie (AFFIRM) med patienter, som ikke havde gavn af tidligere kemoterapi med docetaxel, faldt PSA-niveauerne mindst 50 % i forhold til *baseline* hos 54 % af patienterne behandlet med enzalutamid i forhold til 1,5 % af patienterne på placebo.

I et andet klinisk fase 3-studie (PREVAIL) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % *versus* 3,5 % (forskel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

I et klinisk fase 2-studie (TERRAIN) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik bicalutamid, 82,1 % *versus* 20,9 % (forskel = 61,2 %, $p < 0,0001$).

I et enkeltarmet studie (9785-CL-0410) med patienter, tidligere behandlet i mindst 24 uger med abirateron (plus prednison), havde 22,4 % en reduktion på ≥ 50 % i PSA-niveauerne fra *baseline*. Ifølge tidligere kemoterapianamnese var andelen af patienter med ≥ 50 % reduktion i PSA-niveauerne 22,1 % og 23,2 % for henholdsvis de ikke tidligere kemoterapi- og tidligere kemoterapi-patientgrupper.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af enzalutamid er fastlagt i to randomiserede placebokontrollerede kliniske fase 3-multicenterstudie [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hos patienter med progressiv metastatisk prostatacancer, som ikke responderede på androgen deprivationsbehandling [LHRH-analog eller efter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studiet inkluderede kemoterapi-naive patienter, mens AFFIRM-studiet inkluderede patienter, der tidligere havde fået docetaxel. Alle patienter fortsatte med en LHRH-analog eller havde tidligere fået foretaget bilateral orkiektomi. I den aktive behandlingsarm blev Xtandi administreret oralt med en dosis på 160 mg dagligt. I begge kliniske studier fik patienter i kontrolarmen placebo, og det var tilladt, men ikke påkrævet, at patienterne fik prednison (maksimal daglig tilladte dosis var 10 mg prednison eller ækvivalent).

Ændring i PSA-serumkoncentrationen alene er ikke altid en indikator for en klinisk gavnlig effekt. Det blev derfor i begge studier anbefalet, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil ophørskriterierne var opfyldt som specificeret nedenfor for hvert enkelt studie.

MDV3100-03 (PREVAIL)-forsøget (kemoterapi-naive patienter)

I alt 1.717 kemoterapi-naive patienter, som var asymptomatiske eller havde lette symptomer, blev randomiseret 1:1 til at få enten 160 mg enzalutamid oralt én gang dagligt (N = 872) eller placebo oralt én gang dagligt (N = 845). Patienter med visceral sygdom, patienter med let til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse 1 eller 2), og patienter, der tog lægemidler, der er forbundet med sænkning af krampetærsklen, blev inkluderet. Patienter med en anamnese med krampeanfald eller en tilstand, der kan prædisponere for krampeanfald, og patienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatacancer blev udelukket. Studiebehandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression (evidens for radiografisk progression, en skeletrelateret hændelse eller klinisk progression) og initiering af cytotoxisk kemoterapi eller et forsøgsmiddel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Patientdemografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem de 2 arme. Medianalderen var 71 år (interval 42-93), og racefordelingen var 77 % kaukasiere, 10 % asiater, 2 % sorte og 11 % andre eller ukendt. 68 % af patienterne havde en ECOG-funktionsscore på 0, og 32 % af patienterne havde en ECOG-funktionsscore på 1. Smerte vurderet ved hjælp af *Brief Pain Inventory Short Form* (værste smerte i løbet af de seneste 24 timer på en skala fra 0 til 10) var ved *baseline* 0-1 (asymptomatisk) hos 67 % af patienterne og 2-3 (let symptomatisk) hos 32 % af patienterne. Ca. 45 % af patienterne havde målbar bløddelssygdom ved inklusion i studiet, og 12 % af patienterne havde viscerale metastaser (i lunge og/eller lever).

Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Foruden de co-primære endepunkter blev den gavnlige effekt af behandlingen vurderet ved anvendelse af tiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi, bedste samlede bløddelsrespons, tiden til første skeletrelaterede hændelse, PSA-respons (≥ 50 % fald fra *baseline*), tiden til PSA-progression og tiden til forringelse af FACT-P total score.

Radiografisk progression blev vurderet ved anvendelse af sekventielle billeddiagnostiske undersøgelser ifølge PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*)-kriterier (for knoglelæsioner) og/eller RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)-kriterier (for bløddelslæsioner). Analysen af rPFS benyttede centralt bedømte radiografiske vurderinger af progression.

Ved den forudspecificerede interimanalyse for samlet overlevelse, da 540 dødsfald var observeret, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med placebo med en 29,4 % reduktion i risiko for død [Hazard Ratio (HR) = 0,706, (95 % KI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Der blev udført en opdateret analyse af overlevelse, da 784 dødsfald var observeret. Resultaterne fra denne analyse var i overensstemmelse med resultaterne fra interimanalysen (tabel 2, figur 1). Ved den opdaterede analyse havde 52 % af patienterne i enzalutamidgruppen og 81 % i placebogruppen fået efterfølgende behandling for metastatisk CRPC, der kan forlænge den samlede overlevelse.

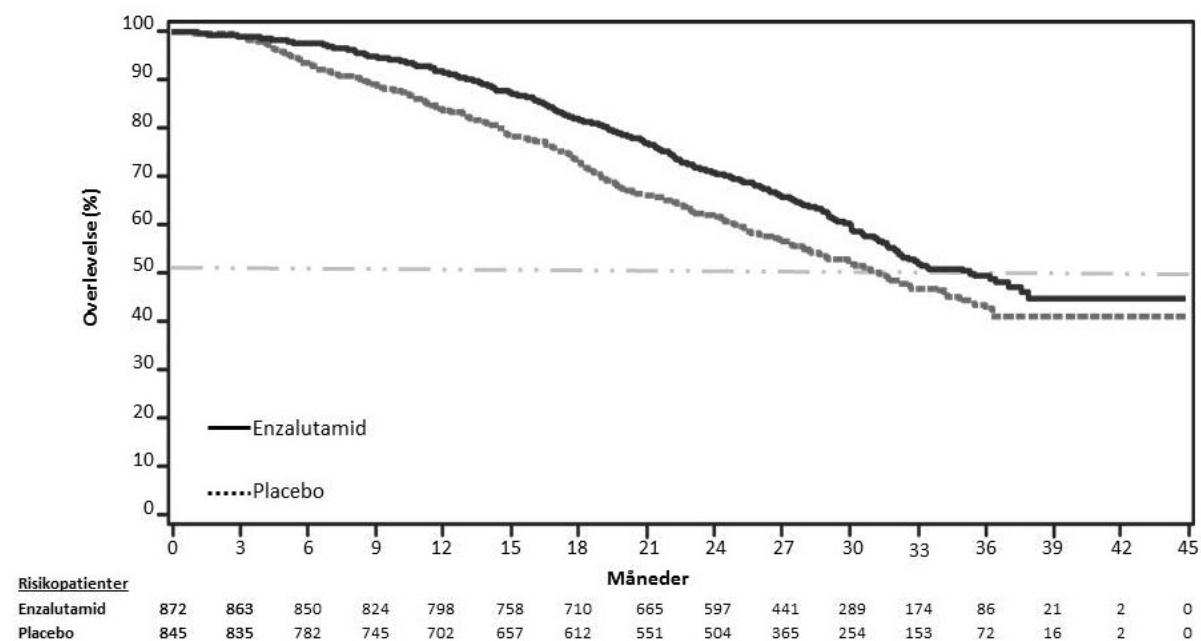
Tabel 2: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Forudspecificeret interimanalyse		
Antal dødsfald (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Opdateret overlevelsesanalyse		
Antal dødsfald (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
P-værdi ^a	0,0002	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,77 (0,67, 0,88)	

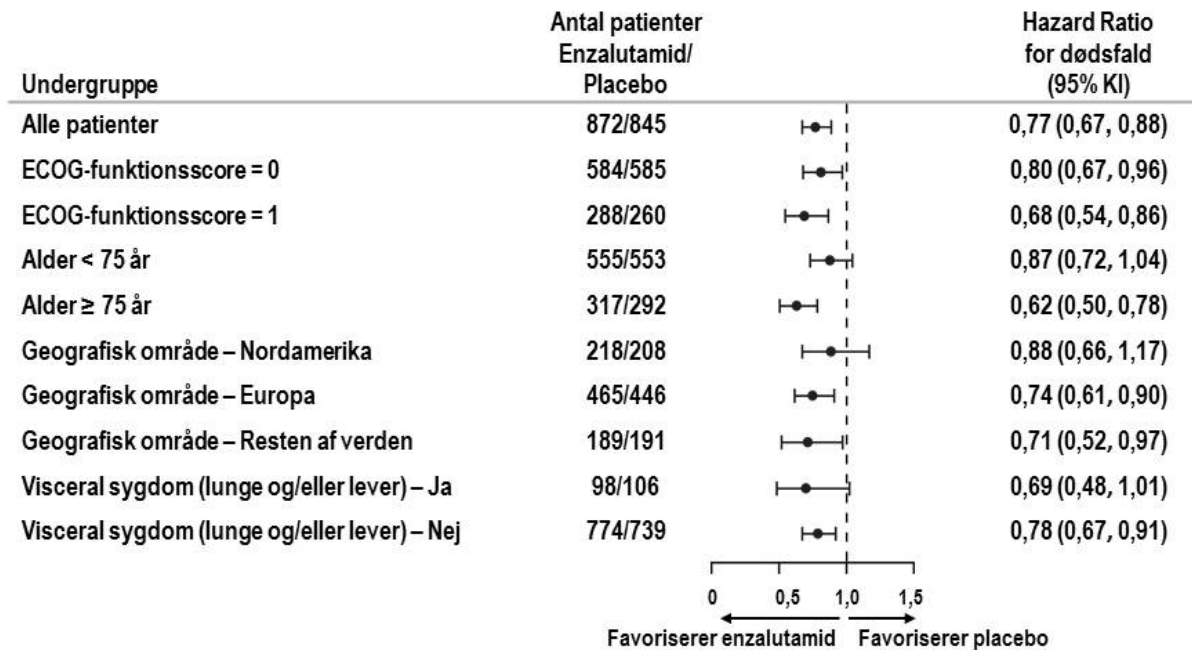
^a P-værdien er afledt fra en ikke-stratificeret log-rank-test

^b Hazard ratio er afledt fra en ikke-stratificeret, proportional hazards-model. Hazard ratio <1 favoriserer enzalutamid NR, ikke nået.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse baseret på opdateret overlevelsesanalyse i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)

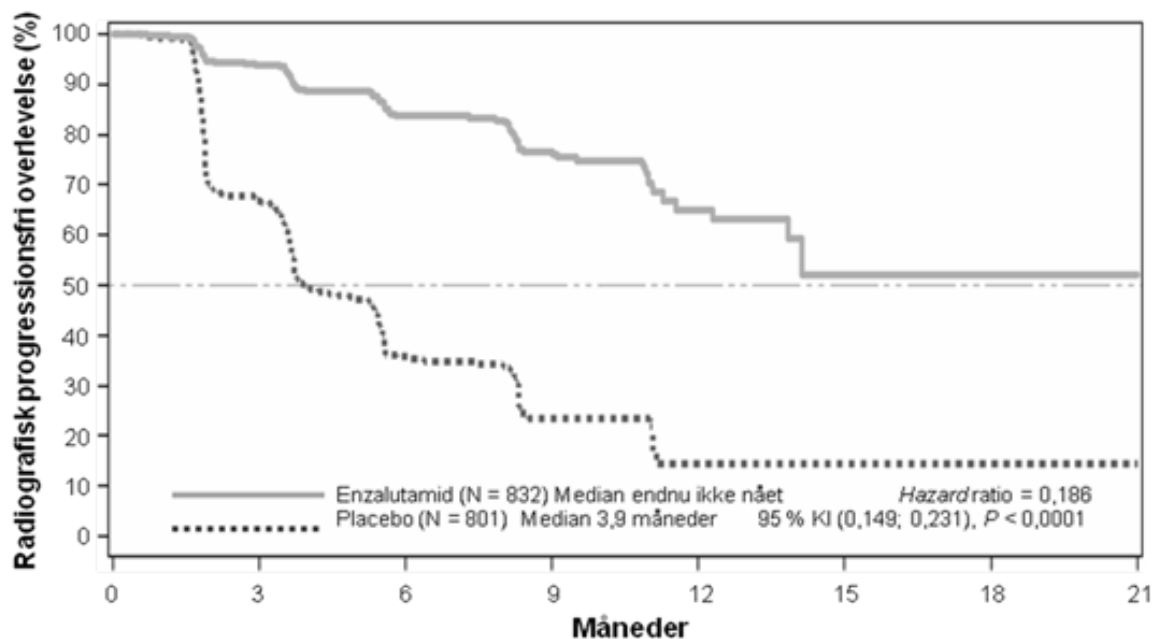


Figur 2: Opdateret analyse af samlet overlevelse baseret på undergruppe: Hazard ratio og 95 % konfidensinterval i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)



Den forudspecificerede rPFS-analyse viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med en 81,4 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,186 (95 % KI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. 118 (14 %) af de enzalutamidbehandlede patienter og 321 (40 %) af patienterne i placebogruppen oplevede en hændelse. Den mediane rPFS blev ikke nået (95 % KI: 13,8; ikke nået) i enzalutamidgruppen og var 3,9 måneder (95 % KI: 3,7; 5,4) i placebogruppen (figur 3). Der blev observeret en ensartet gavnlig effekt på rPFS i alle forudspecificerede patientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-funktion ved *baseline*, PSA og LDH ved *baseline*, Gleason-score ved diagnosticering og visceral sygdom ved screening). En forudspecificeret rPFS-opfølgingsanalyse baseret på investigators vurdering af radiografisk progression viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med 69,3 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,307 (95 % KI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Den mediane rPFS var 19,7 måneder i enzalutamidgruppen og 5,4 måneder i placebogruppen.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver over radiografisk progressionfri overlevelse i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)



Risikopatienter

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

På tidspunktet for den primære analyse var der 1.633 randomiserede patienter.

Foruden de co-primære effektendepunkter blev der endvidere påvist statistisk signifikante forbedringer i følgende prospektivt definerede endepunkter:

Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi var 28,0 måneder for patienter, der fik enzalutamid, og 10,8 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,350, 95 % KI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Andelen af enzalutamidbehandlede patienter med registrerbar sygdom ved *baseline*, der havde en objektiv bløddelsrespons, var 58,8 % (95 % KI: 53,8; 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % KI: 3,0; 7,7) af patienterne, der fik placebo. Den absolutte forskel i objektiv bløddelsrespons mellem enzalutamid- og placebogruppen var 53,9 % (95 % KI: 48,5 %; 59,1 %, $p < 0,0001$). Komplet respons blev rapporteret hos 19,7 % af de enzalutamidbehandlede patienter sammenlignet med 1,0 % af patienterne i placebogruppen, og partiel respons blev rapporteret hos 39,1 % af de enzalutamidbehandlede patienter i forhold til 3,9 % af patienterne i placebogruppen.

Enzalutamid reducerede signifikant risikoen for første skeletrelaterede hændelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,610; 0,844) $p < 0,0001$]. En skeletrelateret hændelse blev defineret som strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi som følge af prostatacancer, patologisk knoglefraktur, rygmarvskompression eller ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter. Analysen inkluderede 587 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 389 hændelser (66,3 %) var strålebehandling af knogler, 79 hændelser (13,5 %) var rygmarvskompression, 70 hændelser (11,9 %) var patologisk knoglefraktur, 45 hændelser (7,6 %) var ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter, og 22 hændelser (3,7 %) var knoglekirurgi.

Patienter, der fik enzalutamid, viste en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % versus 3,5 % (forskelle = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediantiden til PSA-progression ifølge PCWG2-kriterier var 11,2 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for patienter, der fik placebo [HR = 0,169, (95 % KI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Behandling med enzalutamid reducerede risikoen for forringelse af FACT-P med 37,5 % sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden til forringelse af FACT-P var 11,3 måneder i enzalutamidgruppen og 5,6 måneder i placebogruppen.

9785-CL-0222 (TERRAIN)-studiet (kemoterapi-naive patienter)

TERRAIN studiet indrullerede 375 kemoterapi- og antiandrogen-terapi-naive patienter, som blev randomiseret til at få enten 160 mg enzalutamid én gang dagligt (N = 184) eller bicalutamid 50 mg én gang dagligt (N = 191). Median-PFS var 15,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid *versus* 5,8 måneder for patienter behandlet med bicalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Progressionsfri overlevelse blev defineret som objektiv evidens for radiografisk sygdomsprogression ved uafhængig central vurdering, skeletrelaterede hændelser, initiering af ny antineoplastisk behandling eller død uanset årsag afhængigt af, hvad der indtraf først. Konsistent PFS-fordel blev observeret på tværs af alle forudspecificerede patientundergrupper.

CRPC2 (AFFIRM)-studiet (patienter, der tidligere havde fået kemoterapi)

Virkingen og sikkerheden af enzalutamid hos patienter med metastatisk CRPC, som havde fået docetaxel, og som blev behandlet med en LHRH-analog eller havde fået foretaget orkiektomi, blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie. I alt 1.199 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt (N = 800) eller placebo én gang dagligt (N = 399). Det var tilladt, men ikke påkrævet for patienterne at tage prednison (den maksimalt tilladte daglige dosis var 10 mg prednison eller ækvivalent). Efter randomisering skulle patienterne i begge behandlingsarme fortsætte med behandlingen indtil sygdomsprogression (defineret som bekræftet radiografisk progression eller forekomst af en skeletrelateret hændelse) og initiering af ny systemisk antineoplastisk behandling, uacceptabel toksicitet eller udtrædelse.

Følgende patientdemografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* var afbalanceret mellem behandlingsarmene. Medianalderen var 69 år (interval 41-92), og racefordelingen var 93 % kaukasiere, 4 % sorte, 1 % asiater og 2 % andre. ECOG-funktionsscoren var 0-1 for 91,5 % af patienterne og 2 for 8,5 % af patienterne; 28 % havde en gennemsnitlig Brief Pain Inventory-score på ≥ 4 (gennemsnit af patientens rapporterede værste smerter inden for de forudgående 24 timer beregnet for syv dage forud for randomisering). De fleste patienter (91 %) havde knoglemetastaser, og 23 % havde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved indtrædelse i studiet havde 41 % af de randomiserede patienter kun PSA-progression, mens 59 % af patienterne havde radiografisk progression. 51 % af patienterne var på bisphosphonater ved *baseline*.

Patienter med sygdomstilstande, der kan prædisponere dem for krampeanfald, (se pkt. 4.8) og anvendelse af lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen, samt klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, såsom ukontrolleret hypertension, nyligt overstået myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens i New York Heart Association-klasse III eller IV (medmindre ejektionsfraktionen var ≥ 45 %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blok (uden permanent pacemaker), blev udelukket fra AFFIRM-studiet.

Den i protokollen forudspecificerede interimanalyse efter 520 dødsfald påviste en statistisk signifikant superioritet i samlet overlevelse for patienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (tabel 3 og figur 4 og 5).

Tabel 3: Samlet overlevelse for patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat-analyse*)

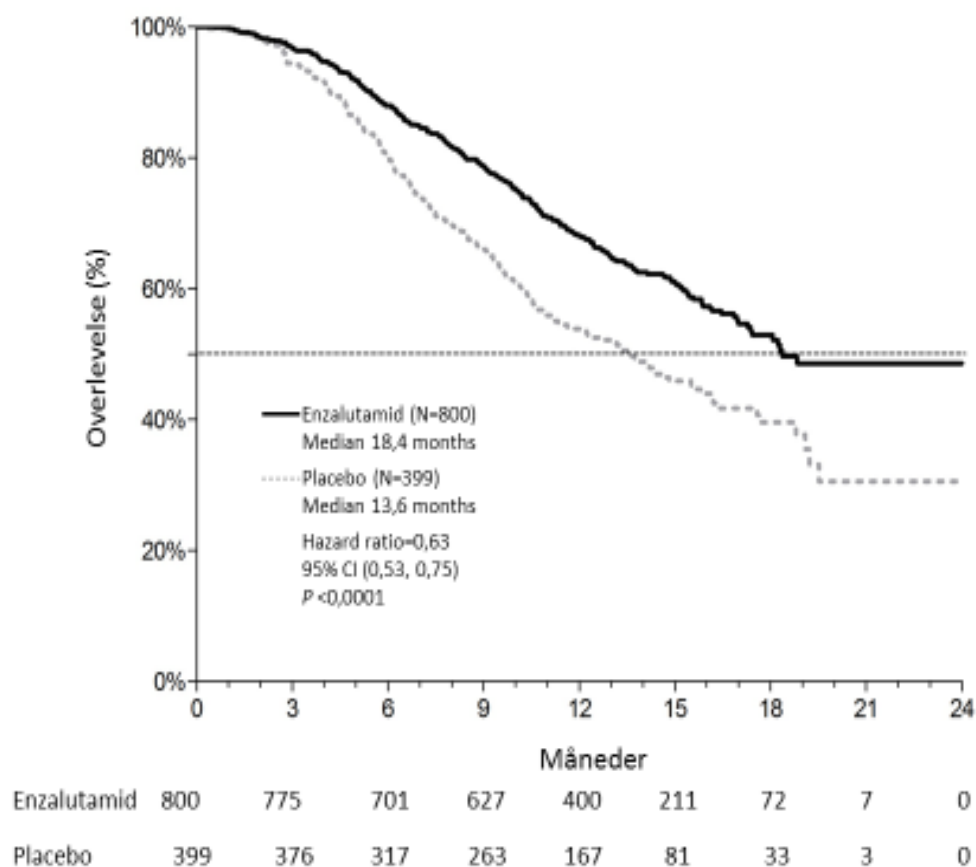
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Dødsfald (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p-værdi ^a	<0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a P-værdien er baseret på en log-rank-test stratificeret efter ECOG-funktionsscore (0-1 ift. 2) og gennemsnitlig smertescore (<4 ift. ≥4)

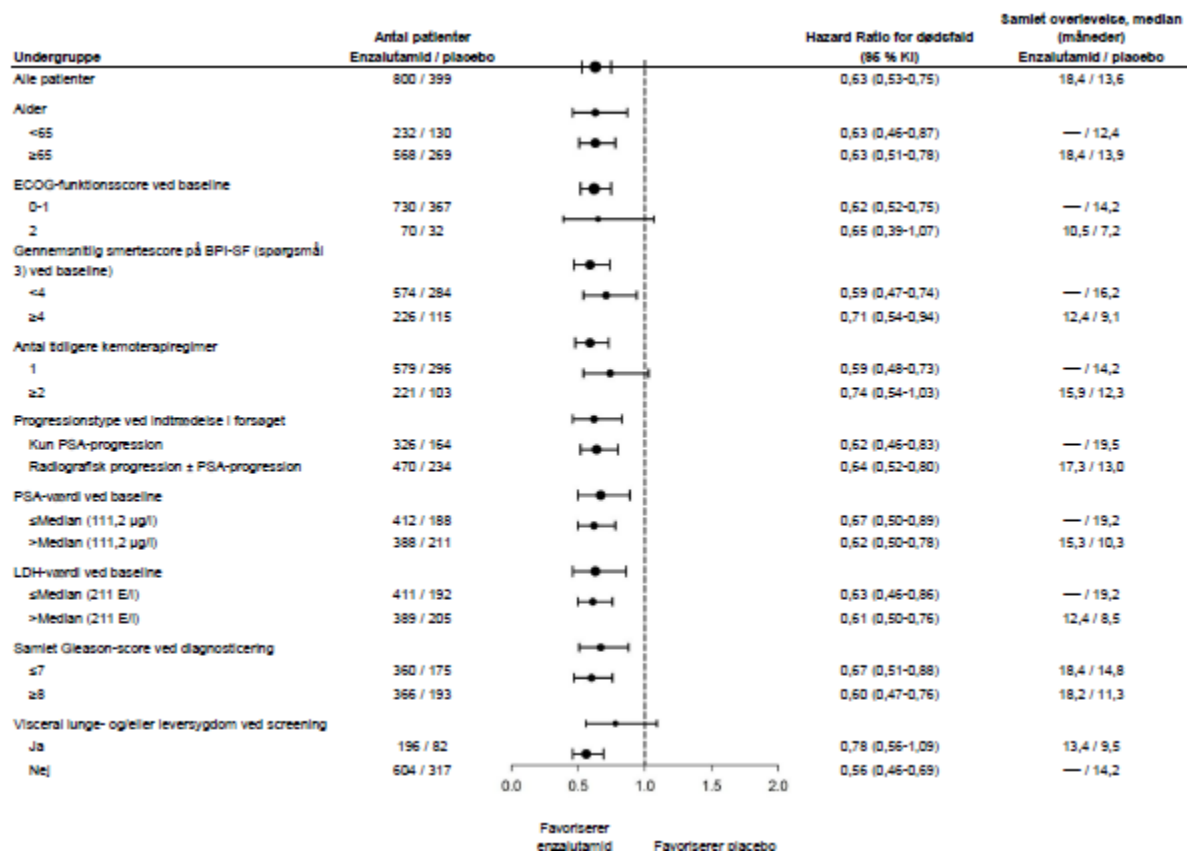
^b Hazard ratio er baseret på en stratificeret proportional hazards-model. En Hazard ratio <1 favoriserer enzalutamid

NR: ikke nået.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat-analyse*)



Figur 5: Samlet overlevelse baseret på undergruppe i AFFIRM-studiet – Hazard ratio og 95 % konfidensinterval



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, PSA: Prostata-specifikt antigen

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse favoriserede centrale sekundære endepunkter (PSA-progression, radiografisk progressionsfri overlevelse og tid indtil første skeletrelaterede hændelse) enzalutamid, og de var desuden statistisk signifikante efter justering for multipel testning.

Radiografisk progressionsfri overlevelse som vurderet af investigatoren ved anvendelse af RECIST v1.1 for bløddele og forekomst af 2 eller flere knogtelæsioner ved knoglescanning var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,404, 95 % KI: [0,350, 0,466]; p < 0,0001). Analysen omfattede 216 dødsfald uden dokumenteret progression og 645 dokumenterede progressionshændelser, hvoraf 303 (47 %) skyldtes bløddelsprogression, 268 (42 %) skyldtes knogtelæsningsprogression og 74 (11 %) skyldtes både bløddels- og knogtelæsioner.

Bekræftet PSA-fald på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for patienter behandlet med enzalutamid og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for patienter, som modtog placebo (p < 0,0001). Mediantiden indtil PSA-progression var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,248, 95 % KI: [0,204, 0,303]; p < 0,0001).

Mediantiden indtil første skeletrelaterede hændelse var 16,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for patienter, som modtog placebo (HR = 0,688, 95 % KI: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). En skeletrelateret hændelse blev defineret som strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi, patologisk knoglefraktur, rygmærskompression eller ændring af antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter. Analysen omfattede 448 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 277 (62 %) var strålebehandling af knogler, 95 (21 %) var rygmærskompression, 47 (10 %) var patologisk knoglefraktur, 36 (8 %) var ændring i antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter og 7 (2 %) var knoglekirurgi.

9785-CL-0410 studie (enzalutamid post abirateron hos patienter med metastatisk CRPC)

Studiet var et enkeltarmet studie med 214 patienter med progressiv metastatisk CRPC, der fik enzalutamid (160 mg en gang daglig) efter mindst 24 ugers behandling med abirateronacetat plus prednison. Median rPFS (radiologisk progressionsfri overlevelse, studiets primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % KI: 6,1, 8,3). Median samlet overlevelse (OS) blev ikke nået. PSA respons (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) var 22,4 % (95 % KI: 17,0, 28,6).

For de 145 patienter, der tidligere modtog kemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % KI: 5,5, 10,8). PSA respons var 23,2 % (95 % KI: 13,9, 34,9).

For de 69 patienter, der ikke tidligere havde modtaget kemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % KI: 5,7, 8,3). PSA respons var 22,1 % (95 % KI: 15,6, 29,7).

Selv om der hos nogle patienter var et begrænset respons fra behandling med enzalutamid efter abirateron, er årsagen til dette fund på nuværende tidspunkt ukendt. Studiedesignet kunne hverken identificere hvilke patienter, behandlingen sandsynligvis vil gavne, eller den rækkefølge, hvori enzalutamid og abirateron optimalt bør administreres.

Ældre

Af de 1.671 patienter i fase 3-studierne, der fik enzalutamid, var 1.261 patienter (75 %) 65 år og derover, og 516 patienter (31 %) var 75 år og derover. Der observeredes ingen forskelle i sikkerhed eller effekt mellem ældre og yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med enzalutamid i alle undergrupper af den pædiatriske population ved prostatakarcinom (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enzalutamid opløses ikke nemt i vand. Opløseligheden af enzalutamid øges af caprylocapryolmacroglglycerider som emulgator/overfladeaktivt stof. I prækliniske studier blev absorptionen af enzalutamid øget, når det blev opløst i caprylocapryolmacroglglycerider.

Enzalutamids farmakokinetik er evalueret hos prostatacancerpatienter og hos raske mandlige forsøgspersoner. Den gennemsnitlige terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 5,8 dage (interval 2,8 til 10,2 dage), og steady-state opnås inden for ca. en måned. Ved daglig oral administration akkumuleres enzalutamid med en faktor ca. 8,3 i forhold til en enkeltdosis. De daglige udsving i plasmakoncentrationerne er små (variationerne mellem laveste og højeste koncentration (peak/trough-ratio er 1,25). Clearance af enzalutamid sker primært via hepatisk metabolisme, hvorved der produceres en aktiv metabolit, der er lige så aktiv som enzalutamid og cirkulerer i ca. samme plasmakoncentration som enzalutamid.

Absorption

Oral absorption af enzalutamidtabletter blev vurderet hos raske mandlige forsøgspersoner efter en enkelt 160 mg dosis Xtandi – filmovertrukne tabletter, og farmakokinetisk modellering og simulering

blev anvendt til at forudsige den farmakokinetiske profil ved steady state. Baseret på disse forudsigelser samt andre understøttende data er mediantiden for at opnå maksimal plasmakoncentration af enzalutamid (C_{\max}) 2 timer (i intervallet 0,5 til 6 timer), og de farmakokinetiske profiler for enzalutamid og dens aktive metabolit ved steady-state er ens for tabletterne og Xtandi bløde kapsler. Efter oral administration af kapselformuleringen (Xtandi 160 mg dagligt) til patienter med metastatisk CRPC er de gennemsnitlige C_{\max} -værdier i plasma for enzalutamid og dens aktive metabolit ved steady state henholdsvis 16,6 µg/ml (23 % CV) og 12,7 µg/ml (30 % CV).

Baseret på et massebalancestudie hos mennesker vurderes den orale absorption af enzalutamid at være mindst 84,2 %. Enzalutamid er ikke substrat for effluxtransportørerne P-gp eller BCRP.

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af absorption. I kliniske studier blev Xtandi administreret uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 110 l (29 % CV). Distributionsvolumenet for enzalutamid er større end kroppens totale vandvolumen, hvilket indikerer omfattende ekstravaskulær distribution. Studier hos gnavere indikerer, at enzalutamid og den aktive metabolit deraf kan krydse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid bindes 97 % til 98 % til plasmaproteiner, primært albumin. Den aktive metabolit bindes 95 % til plasmaproteiner. Der var ingen proteinbindingsfortrængning mellem enzalutamid og andre stærkt bundne lægemidler (warfarin, ibuprofen og salicylsyre) *in vitro*.

Biotransformation

Enzalutamid metaboliseres i stor udstrækning. Der er to væsentlige metabolitter i humant plasma: N-desmethyl-enzalutamid (aktivt) og et carboxylsyrederivat (inaktivt). Enzalutamid metaboliseres af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen af den aktive metabolit. *In vitro* metaboliseres N-desmethyl-enzalutamid til carboxylsyremetabolitten af carboxylesterase 1, som også spiller en mindre rolle i metaboliseringen af enzalutamid til carboxylsyremetabolitten. N-desmethyl-enzalutamid blev ikke metaboliseret af CYP-isoenzymet *in vitro*.

Under betingelser svarende til klinisk brug er enzalutamid en potent CYP3A4-induktor, en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19, og stoffet har ingen klinisk relevant virkning på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Elimination

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) af enzalutamid hos patienter er fra 0,520 til 0,564 l/h.

Efter oral administration af ^{14}C -enzalutamid genfindes 84,6 % af radioaktiviteten 77 dage efter dosering: Der genfindes 71,0 % i urinen (primært som den inaktive metabolit, med spormængder af enzalutamid og den aktive metabolit), og 13,6 % genfindes i fæces (0,39 % af dosis som uændret enzalutamid).

In vitro-data indikerer, at enzalutamid ikke er substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1, og N-desmethyl-enzalutamid er ikke substrat for P-gp eller BCRP.

In vitro-data indikerer, at enzalutamid og dets væsentlige metabolitter ikke hæmmer følgende transportører ved klinisk relevante koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linearitet/non-linearitet

Der er ikke observeret væsentlige afvigelser fra dosisproportionalitet over dosisintervallet 40 til 160 mg. C_{\min} -værdierne for enzalutamid og dets aktive metabolit hos individuelle patienter ved steady-state forblev konstante gennem mere end et års kronisk behandling, hvilket viser, at der er tidslineær farmakokinetik, når steady-state er opnået.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført et formelt studie af nedsat nyrefunktion for enzalutamid. Patienter med serumkreatinin $>177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) blev udelukket fra kliniske studier. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med beregnede kreatininclearance (CrCL)-værdier $\geq 30 \text{ ml/min}$ (beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen). Enzalutamid er ikke evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL $<30 \text{ ml/min}$) eller nyresygdom i slutstadiet, og der tilrådes forsigtighed ved behandling af disse patienter. Det er usandsynligt, at enzalutamid vil blive fjernet i væsentlig grad ved intermitterende hæmodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion havde ikke nogen udtalt effekt på den samlede eksponering for enzalutamid eller dets aktive metabolit. Enzalutamids halveringstid blev imidlertid fordoblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion i sammenligning med raske forsøgspersoner (10,4 dage sammenlignet med 4,7 dage), hvilket muligvis har sammenhæng med en øget vævsdistribution.

Enzalutamids farmakokinetik blev undersøgt hos personer, der ved *baseline* havde let (N = 6), moderat (N = 8) eller svært (N=8) nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C), og hos 22 matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion. Efter en enkelt oral 160 mg dosis enzalutamid steg AUC og C_{\max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 5 % og 24 %. AUC for enzalutamid hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg med 29 % og C_{\max} faldt med 11 %, og AUC og C_{\max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 5 % og faldt med 41 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit steg AUC og C_{\max} hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 14 % og 19 %, og hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg AUC med 14 %, mens C_{\max} faldt med 17 %. AUC og C_{\max} hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 34 % og faldt med 27 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Race

De fleste patienter i de kliniske studier ($>84 \%$) var kauasiere. Farmakokinetiske data fra et studie med japanske patienter med prostatacancer viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem japanere og kauasiere. Der var utilstrækkelige data til at evaluere potentielle forskelle i enzalutamids farmakokinetik hos andre racer.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant virkning af alder på enzalutamids farmakokinetik i den farmakokinetiske analyse af den ældre population.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Enzalutamidbehandling af drægtige mus resulterede i en øget forekomst af enbryoføtal død og ydre og skeletale forandringer. Der er ikke udført reproduktionstoksikologiske studier for enzalutamid, men i studier med rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) blev der observeret atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i det reproduktive system, hvilket er i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid. I studier med mus (4 uger), rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) var ændringer i de reproduktive organer associeret med enzalutamid fald i organvægt med atrofi af prostata og epididymis. Leydigcellehypertrofi og/eller -hyperplasi blev observeret hos mus (4 uger) og hunde (39 uger). Yderligere ændringer af reproduktivt væv omfattede hypertrofi/hyperplasi af hypofysen og atrofi i sædblærer hos rotter og testikelhypospermi og degeneration af sædkanaler hos hunde. Der blev observeret kønsforskelle i brystkirtler hos rotter

(atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Ændringer i de reproduktive organer hos begge arter var i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid og var reverseret eller delvist forsvundet efter en 8-ugers restitutionsperiode. Der var ingen andre væsentlige ændringer i den kliniske patologi eller histopatologi for noget andet organsystem, herunder leveren, hos nogen af arterne.

Studier med drægtige rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fostre. Efter oral administration af radioaktivt mærket ^{14}C -enzalutamid til rotter på dag 14 af drægtigheden, i en dosis på 30 mg/kg (~ 1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i fosteret nået 4 timer efter administration og var lavere end i moderens plasma med et væv/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten i fosteret faldt til 0,08 gange maksimumkoncentrationen 72 timer efter administration.

Studier med diegivende rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter.

Efter oral administration af radioaktivt mærket ^{14}C -enzalutamid til diegivende rotter, i en dosis på 30 mg/kg (~ 1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i mælken nået 4 timer efter administration og var op til 3,54 gange højere end i moderens plasma. Studieresultater har også vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til væv hos nyfødte rotter via mælk og efterfølgende elimineres.

Enzalutamid inducerede ikke mutationer i det mikrobielle mutagenese (Ames)-assay og var ikke klastogent i hverken det cytogenetiske *in vitro*-assay med muselymfomceller eller *in vivo*-musemikrokerneassayet. Der er ikke udført langvarige dyrestudier til evaluering af enzalutamids karcinogene potentiale. Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Hypromellose acetat succinat

Mikrokrystalinsk cellulose

Kolloid, vandfri silica

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Talkum

Macrogol (8000)

Titandioxid (E 171)

Jernoxid gul (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

40 mg filmovertrukne tabletter

Paptegnebog indeholdende en PVC/PCTFE/aluminium-blister med 28 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 112 filmovertrukne tabletter (4 tegnebøger).

80 mg filmovertrukne tabletter

Paptegnebog indeholdende en PVC/PCTFE/aluminium-blister med 14 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter (4 tegnebøger).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/846/002 (filmovertrukken tablet 40 mg)

EU/1/13/846/003 (filmovertrukken tablet 80 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 juni 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Xtandi findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg bløde kapsler
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E 420).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

112 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/846/001 112 bløde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 40 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEGNEBOG UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg bløde kapsler
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 40 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sorbitol (E 420).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 40 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/846/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/846/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEGNEBOG UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEGNEBOG UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xtandi 80 mg

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xtandi 40 mg bløde kapsler enzalutamid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xtandi
3. Sådan skal du tage Xtandi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xtandi indeholder det aktive stof enzalutamid. Xtandi anvendes til behandling af voksne mænd med prostatakræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen.

Sådan virker Xtandi

Xtandi er et lægemiddel, som virker ved at blokere aktiviteten af de hormoner, som kaldes androgener (såsom testosteron). Ved at blokere androgener standser enzalutamid prostatakræftcellers vækst og deling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xtandi

Tag ikke Xtandi:

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for enzalutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xtandi (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller i den fødedygtige alder (se "Graviditet, amning og frugtbarhed")

Advarsler og forsigtighedsregler

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 5 ud af hver 1.000 personer, der har fået Xtandi, og hos færre end én ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo (inaktivt middel) (se også "Brug af anden medicin sammen med Xtandi" i dette punkt og punkt 4, "Bivirkninger").

Nogle situationer, hvor du kan have større risiko for krampeanfald, omfatter:

- hvis du tidligere har haft episoder med krampeanfald
- hvis du har haft en alvorlig hovedskade eller har en forhistorie med hovedtraumer

- hvis du har haft visse former for slagtilfælde
- hvis du har haft en hjernesvulst eller cancer, der har spredt sig til hjernen
- hvis du drikker meget store mængder alkohol enten regelmæssigt eller engang imellem
- hvis du tager medicin, som kan forårsage krampeanfald eller som kan øge tilbøjeligheden til at få krampeanfald (se "Brug af anden medicin sammen med Xtandi" nedenfor)

Hvis du får et krampeanfald under behandlingen:

Hold op med at tage Xtandi og tag ikke flere kapsler. Kontakt lægen hurtigst muligt.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter om patienter i behandling med Xtandi, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge. (Se også punkt 4 "Bivirkninger").

Tal med lægen, inden du tager Xtandi

- hvis du tager medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. warfarin, acenocoumarol)
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer

Fortæl din læge, hvis du har noget af det følgende:

Hjerte- eller karsygdomme, inklusive problemer med hjerterytmen (arytmi), eller er i behandling med lægemidler for disse lidelser. Risikoen for problemer med hjerterytmen kan blive større, hvis du tager Xtandi.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker.

Børn og unge

Denne medicin er ikke beregnet til brug af børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xtandi

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal kende navnene på den medicin, du tager. Medbring en liste over den medicin, du tager, og vis den til lægen, når du får udskrevet ny medicin. Du bør ikke begynde på eller holde op med at tage anden medicin, før du har talt med lægen, der udskrev Xtandi til dig.

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af følgende former for medicin. Når de samtidig tages med Xtandi, kan disse former for medicin øge risikoen for et krampeanfald:

- visse former for medicin, som anvendes til behandling af astma og andre luftvejssygdomme (f.eks. aminophyllin, theophyllin)
- medicin, som anvendes til behandling af visse psykiatiske lidelser, som f.eks. depression og skizofreni (f.eks. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- visse former for medicin til behandling af smerter (f.eks. pethidin)

Fortæl altid lægen, hvis du tager følgende former for medicin. Disse former for medicin kan påvirke virkningen af Xtandi, eller Xtandi kan påvirke virkningen af disse former for medicin:

Dette omfatter visse former for medicin, som anvendes til:

- sænkning af kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- smertebehandling (f.eks. fentanyl, tramadol)
- kræftbehandling (f.eks. cabazitaxel)
- epilepsibehandling (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)

- behandling af visse psykiatriske lidelser, som f.eks. svær angst eller skizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
- behandling af søvnproblemer (f.eks. zolpidem)
- behandling af hjertesygdomme eller sænkning af blodtryk (f.eks. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- behandling af alvorlig sygdom relateret til betændelse (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- behandling af HIV-infektion (f.eks. indinavir, ritonavir)
- behandling af bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)
- behandling af skjoldbruskkirtelsygdomme (f.eks. levothyroxin)
- behandling af urinsyrerigt (f.eks. colchicin)
- forebyggelse af hjertesygdomme eller slagtilfælde (dabigatran-etexilat)

Xtandi kan påvirke nogle lægemidler, som bruges til at behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol), og kan øge risikoen for hjerterytmeproblemer, når det bruges sammen med visse andre lægemidler (f.eks. methadon (anvendes til smertelindring og ved narkotika-afvænnning), moxifloxacin (et antibiotikum), antipsykotika, som anvendes til alvorlige psykiske lidelser).

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af ovennævnte former for medicin. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af Xtandi eller anden medicin, du tager.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- **Xtandi er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder.** Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller muligvis abort, hvis det tages af gravide kvinder. Det må ikke tages af gravide, kvinder i den fødedygtige alder eller kvinder, der ammer.
- Dette lægemiddel kan muligvis påvirke mænds frugtbarhed.
- Hvis du har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal du benytte kondom og en anden effektiv præventionsform under behandlingen og i 3 måneder efter behandling med dette lægemiddel. Hvis du har samleje med en gravid kvinde, skal du benytte kondom for at beskytte det ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan i moderat grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, da bivirkningerne for Xtandi omfatter krampeanfald. Hvis du har højere risiko for krampeanfald (se punkt 2), bør du kontakte lægen.

Xtandi indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (en form for sukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Xtandi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige dosis er 160 mg (fire kapsler), som tages på samme tidspunkt én gang dagligt.

Sådan tages Xtandi

- Synk kapslerne hele med vand.
- Kapslerne må ikke tygges, opløses eller åbnes, før de synkes.
- Xtandi kan tages med eller uden mad.

Din læge kan også ordinere anden medicin samtidig med, at du tager Xtandi.

Hvis du har taget for meget Xtandi

Hvis du har taget flere kapsler end foreskrevet, skal du holde op med at tage Xtandi og kontakte lægen. Du kan have øget risiko for krampeanfald eller andre bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Xtandi

- Hvis du har glemt at tage Xtandi på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis du har glemt at tage Xtandi en hel dag, skal du tage din sædvanlige dosis den følgende dag.
- Hvis du har glemt at tage Xtandi i mere end en dag, skal du straks kontakte lægen.
- **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xtandi

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 5 ud af hver 1.000 personer, der har fået Xtandi, og hos færre end én ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo.

Sandsynligheden for krampeanfald øges, hvis du tager mere end den anbefalede dosis af dette lægemiddel, hvis du tager visse andre lægemidler, eller hvis din risiko for krampeanfald er større end den sædvanlige risiko (se punkt 2).

Hvis du får et krampeanfald, skal du kontakte lægen hurtigst muligt. Tag ikke mere Xtandi.

Posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer) om patienter i behandling med Xtandi, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Træthed, hovedpine, hestigninger, højt blodtryk

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Fald, knoglebrud, ængstelse, tør hud, kløe, hukommelsesbesvær, brystforstørrelse hos mænd (gynækomasti), symptomer på ”restless legs”-syndrom eller uro i benene (en ukontrollabel trang til at bevæge en del af kroppen, sædvanligvis et ben), koncentrationsbesvær, glemsomhed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Hallucinationer, besvær med at tænke klart, lavt antal hvide blodlegemer

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Muskelsmerter, muskelsmerter, muskelsvaghed, rygmerter, ændringer i EKG (QT-forlængelse), maveproblemer herunder kvalme, udslæt, opkastning, hævelse af læber, tunge og/eller svælg, nedsat antal blodplader (hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker), diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på paptegnebog og den ydre karton af pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke en kapsel, som er utæt, beskadiget eller viser tegn på manipulation.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xtandi indeholder

- Aktivt stof: Enzalutamid. Hver kapsel indeholder 40 mg enzalutamid.
- Øvrige indholdsstoffer i kapslen: Caprylocaproyl macrogol-8-glycerider, butylhydroxyanisol (E 320) og butylhydroxytoluen (E 321).
- Indholdsstoffer i kapselskallen: Gelatine, sorbitol-sorbitan-opløsning (se punkt 2), glycerol, titandioxid (E 171) og rensset vand.
- Indholdsstoffer i blækket er jernoxidsort (E 172) og polyvinylacetatphthalat.

Udseende og pakningsstørrelser

- Xtandi-kapsler er hvide til offwhite, aflange, bløde kapsler (ca. 20 mm x 9 mm) præget med "ENZ" på den ene side.
- Hver karton indeholder 112 kapsler i 4 blistertegnebøger a 28 kapsler hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 4343 0355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter
Xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xtandi
3. Sådan skal du tage Xtandi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xtandi indeholder det aktive stof enzalutamid. Xtandi anvendes til behandling af voksne mænd med prostatakræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen.

Sådan virker Xtandi

Xtandi er et lægemiddel, som virker ved at blokere aktiviteten af de hormoner, som kaldes androgener (såsom testosteron). Ved at blokere androgener standser enzalutamid prostatakræftcellers vækst og deling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xtandi

Tag ikke Xtandi:

- hvis du er allergisk over for enzalutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xtandi (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller i den fødedygtige alder (se "Graviditet, amning og frugtbarhed")

Advarsler og forsigtighedsregler

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 5 ud af hver 1.000 personer, der har fået Xtandi, og hos færre end én ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo (inaktivt middel) (se også "Brug af anden medicin sammen med Xtandi" i det følgende og punkt 4, "Bivirkninger").

Nogle situationer, hvor du kan have større risiko for krampeanfald, omfatter:

- hvis du tidligere har haft episoder med krampeanfald

- hvis du har haft en alvorlig hovedskade eller har en forhistorie med hovedtraumer
- hvis du har haft visse former for slagtilfælde
- hvis du har haft en hjernesvulst eller cancer, der har spredt sig til hjernen
- hvis du drikker meget store mængder alkohol enten regelmæssigt eller engang imellem
- hvis du tager medicin, som kan forårsage krampeanfald eller som kan øge tilbøjeligheden til at få krampeanfald (se "Brug af anden medicin sammen med Xtandi" nedenfor)

Hvis du får et krampeanfald under behandlingen:

Hold op med at tage Xtandi og tag ikke flere tabletter. Kontakt lægen hurtigst muligt.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter om patienter i behandling med Xtandi, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge. (Se også punkt 4 "Bivirkninger").

Tal med lægen, inden du tager Xtandi

- hvis du tager medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. warfarin, acenocoumarol)
- hvis du får kemoterapi som f.eks. docetaxel
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer

Fortæl din læge, hvis du har noget af det følgende:

Hjerte- eller karsygdomme, inklusive problemer med hjerterytmen (arytmi), eller er i behandling med lægemidler for disse lidelser. Risikoen for problemer med hjerterytmen kan blive større, hvis du tager Xtandi.

Hvis du er allergisk over for enzalutamid, kan det medføre hævelse af tungen, læberne eller svælg. Hvis du er allergisk over for enzalutamid eller nogle af indholdsstofferne, må du ikke tage Xtandi.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker.

Børn og unge

Denne medicin er ikke beregnet til brug af børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xtandi

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Du skal kende navnene på den medicin, du tager. Medbring en liste over den medicin, du tager, og vis den til lægen, når du får udskrevet ny medicin. Du bør ikke begynde på eller holde op med at tage anden medicin, før du har talt med lægen, der udskrev Xtandi til dig.

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af følgende former for medicin. Når de samtidig tages med Xtandi, kan disse former for medicin øge risikoen for et krampeanfald:

- visse former for medicin, som anvendes til behandling af astma og andre luftvejssygdomme (f.eks. aminophyllin, theophyllin)
- medicin, som anvendes til behandling af visse psykiatriske lidelser, som f.eks. depression og skizofreni (f.eks. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- visse former for medicin til behandling af smerter (f.eks. pethidin)

Fortæl altid lægen, hvis du tager følgende former for medicin. Disse former for medicin kan påvirke virkningen af Xtandi, eller Xtandi kan påvirke virkningen af disse former for medicin:

Dette omfatter visse former for medicin, som anvendes til:

- sænkning af kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- smertebehandling (f.eks. fentanyl, tramadol)
- kræftbehandling (f.eks. cabazitaxel)
- epilepsibehandling (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)
- behandling af visse psykiatriske lidelser, som f.eks. svær angst eller skizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
- behandling af søvnproblemer (f.eks. zolpidem)
- behandling af hjertesygdomme eller sænkning af blodtryk (f.eks. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- behandling af alvorlig sygdom relateret til betændelse (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- behandling af HIV-infektion (f.eks. indinavir, ritonavir)
- behandling af bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)
- behandling af skjoldbruskkirtelsygdomme (f.eks. levothyroxin)
- behandling af urinsyreigt (f.eks. colchicin)
- forebyggelse af hjertesygdomme eller slagtilfælde (dabigatran-etexilat)

Xtandi kan påvirke nogle lægemidler, som bruges til at behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol), og kan øge risikoen for hjerterytmeproblemer, når det bruges sammen med visse andre lægemidler (f.eks. methadon (anvendes til smertelindring og ved narkotika-afvænning), moxifloxacin (et antibiotikum), antipsykotika, som anvendes til alvorlige psykiske lidelser).

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af ovennævnte former for medicin. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af Xtandi eller anden medicin, du tager.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- **Xtandi er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder.** Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller muligvis abort, hvis det tages af gravide kvinder. Det må ikke tages af gravide, kvinder i den fødedygtige alder eller kvinder, der ammer.
- Dette lægemiddel kan muligvis påvirke mænds frugtbarhed.
- Hvis du har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal du benytte kondom og en anden effektiv præventionsform under behandlingen og i 3 måneder efter behandling med dette lægemiddel. Hvis du har samleje med en gravid kvinde, skal du benytte kondom for at beskytte det ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan i moderat grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, da bivirkningerne for Xtandi omfatter krampeanfald. Hvis du har højere risiko for krampeanfald (se punkt 2 ”Advarsler og forsigtighedsregler”), bør du kontakte lægen.

3. Sådan skal du tage Xtandi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige dosis er 160 mg (fire 40 mg filmovertrukne tabletter eller to 80 mg filmovertrukne tabletter), som tages på samme tidspunkt én gang dagligt.

Sådan tages Xtandi

- Synk tabletterne hele med vand.
- Tabletterne må ikke tygges eller opløses, før de synkes.
- Xtandi kan tages med eller uden mad.

Din læge kan også ordinere anden medicin samtidig med, at du tager Xtandi.

Hvis du har taget for meget Xtandi

Hvis du har taget flere tabletter end foreskrevet, skal du holde op med at tage Xtandi og kontakte lægen. Du kan have øget risiko for krampeanfald eller andre bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Xtandi

- Hvis du har glemt at tage Xtandi på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis du har glemt at tage Xtandi en hel dag, skal du tage din sædvanlige dosis den følgende dag.
- Hvis du har glemt at tage Xtandi i mere end en dag, skal du straks kontakte lægen.
- **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xtandi

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 5 ud af hver 1.000 personer, der har fået Xtandi, og hos færre end én ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo.

Sandsynligheden for krampeanfald øges, hvis du tager mere end den anbefalede dosis af dette lægemiddel, hvis du tager visse andre lægemidler, eller hvis din risiko for krampeanfald er større end den sædvanlige risiko (se punkt 2).

Hvis du får et krampeanfald, skal du kontakte lægen hurtigst muligt. Tag ikke mere Xtandi.

Posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer) om patienter i behandling med Xtandi, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Træthed, hovedpine, hestigninger, højt blodtryk

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Fald, knoglebrud, ængstelse, tør hud, kløe, hukommelsesbesvær, brystforstørrelse hos mænd (gynækomasti), symptomer på ”restless legs”-syndrom eller uro i benene (en ukontrollabel trang til at bevæge en del af kroppen, sædvanligvis et ben), koncentrationsbesvær, glemsomhed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Hallucinationer, besvær med at tænke klart, lavt antal hvide blodlegemer

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Muskelsmerter, muskelkramper, muskelsvaghed, rygsmerter, ændringer i EKG (QT-forlængelse), maveproblemer herunder kvalme, udslæt, opkastning, hævelse af læber, tunge og/eller svælg, nedsat antal blodplader (hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker), diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på paptegnebog og den ydre karton af pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xtandi indeholder

Aktivt stof: Enzalutamid.

Hver Xtandi 40 mg filmovertrukken tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

Hver Xtandi 80 mg filmovertrukken tablet indeholder 80 mg enzalutamid..

Øvrige indholdsstoffer i de filmovertrukne tabletter:

- Tabletterne: Hypromellose acetat succinat, mikrokrytalinsk cellulose, kolloid, vandfri silica, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat
- Filmovertræk: Hypromellose, talkum, macrogol 8000, titandioxid (E 171,), gul jernoxid (E 172)

Udseende og pakningsstørrelser

Xtandi 40 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde, filmovertrukne tabletter, præget med E 40. Hver karton indeholder 112 tabletter i 4 blistertegnebøger a 28 tabletter hver.

Xtandi 80 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med E 80 Hver karton indeholder 56 tabletter i 4 blistertegnebøger a 14 tabletter hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 4343 0355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.