

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 40 mg enzalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži 52,4 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Bijele do gotovo bijele duguljaste meke kapsule (približno 20 mm x 9 mm) s otisnutom oznakom "ENZ" crnom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xtandi je indiciran za:

- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su asimptomatski ili s blagim simptomima nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom, a u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1).
- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon terapije docetakselom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 160 mg enzalutamida (četiri kapsule od 40 mg) primijenjena kao jednokratna peroralna dnevna doza.

Farmakološku kastraciju analogom LHRH potrebno je nastaviti tijekom čitavog trajanja liječenja u bolesnika kod kojih nije izvršena kirurška kastracija.

Ako bolesnik propusti uzeti Xtandi u uobičajeno vrijeme, propisanu dozu treba uzeti čim bliže uobičajenom vremenu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu cijeli jedan dan, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Ako bolesnik razvije toksičnost stupnja ≥ 3 ili nepodnošljivu nuspojavu, uzimanje lijeka treba obustaviti na tjedan dana ili dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 2 , a zatim nastaviti istom ili sniženom dozom (120 mg ili 80 mg) ako je to opravdano.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP2C8

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu jakih inhibitora CYP2C8, ukoliko je to moguće. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, doza enzalutamida mora biti smanjena na 80 mg jedanput na dan. Ako se prekine istovremena primjena jakog inhibitora CYP2C8, dozu enzalutamida treba vratiti na razinu koja je primjenjivana prije početka primjene jakog inhibitora CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, odnosno C). Produljeni poluvijek lijeka bio je zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enzalutamida u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

Način primjene

Xtandi je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele s vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od napadaja

Potrebno je oprez kod primjene lijeka Xtandi u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druge predisponirajuće čimbenike uključujući, između ostaloga, ozljedu mozga u podlozi, moždani udar, primarni tumor mozga ili moždane metastaze ili alkoholizam. Osim toga, rizik od napadaja može biti povećan u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji snižavaju prag za napadaje. Odluku o nastavku liječenja u bolesnika kod kojih se pojave napadaji, potrebno je donijeti od slučaja do slučaja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod bolesnika koji su primali Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.8). PRES je rijetki, reverzibilni, neurološki poremećaj koji se može manifestirati simptomima koji se brzo ravnaju a koji uključuju napadaje, glavobolju, smetenost, sljepoću i druge poremećaje vida te neurološke poremećaje, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je oslikavanje mozga, po mogućnosti magnetska rezonancija (MRI). U bolesnika u kojih se razvije PRES, preporučuje se prekid terapije s lijekom Xtandi.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih često primjenjivanih lijekova (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Stoga je prilikom započinjanja liječenja enzalutamidom potrebno napraviti pregled svih lijekova koje bolesnik istovremeno uzima.

Istovremenu primjenu enzalutamida s lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5) potrebno je izbjegavati ukoliko je njihov terapijski učinak od

velike važnosti za bolesnika, a prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelotvornosti ili koncentracija u plazmi.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu s varfarinom i antikoagulansima sličnima kumarinu. Ako se Xtandi primjenjuje istovremeno s antikoagulansom koji se metabolizira putem CYP2C9 (kao što je varfarin ili acenokumarol), potrebno je dodatno pratiti INR (eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebna je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, jer enzalutamid nije ispitan u ovoj populaciji bolesnika.

Teško oštećenje funkcije jetre

Produljeni poluvijek lijeka koji je bio zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, može biti povezan s povećanom distribucijom u tkiva. Klinički značaj ovog nalaza za sada je nepoznat. Ipak, predviđeno je produljeno vrijeme do postizanja koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, a vrijeme do maksimalnog farmakološkog učinka kao i vrijeme za početak i prekid indukcije enzima (vidjeti dio 4.5) može biti produljeno.

Nedavna kardiovaskularna bolest

Ispitivanja faze III nisu uključivala bolesnike s nedavnim infarktom miokarda (u zadnjih 6 mjeseci) ili nestabilnom anginom (u zadnja 3 mjeseca), NYHA (eng. *New York Heart Association*) stadijem III ili IV srčanog zatajenja osim ako je ejekcijaska frakcija lijevog ventrikula (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $LVEF \geq 45\%$, bradikardijom ili nekontroliranom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je Xtandi propisan takvim bolesnicima.

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval

Kod bolesnika sa rizičnim faktorima za produljenje QT intervala u anamnezi i kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja lijeka Xtandi.

Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene lijeka Xtandi i citotoksične kemoterapije nije ustanovljena. Istovremena primjena enzalutamida nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (vidjeti dio 4.5); ipak, porast učestalosti neutropenije inducirane docetakselom ne može se isključiti.

Pomoćne tvari

Xtandi sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na, edem jezika, edem usnica i edem ždrijela koji su zabilježeni tijekom uzimanja enzalutamida (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori CYP2C8

CYP2C8 igra važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog djelatnog metabolita. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvaput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 326%, dok se C_{max} enzalutamida smanjio za 18%. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog aktivnog metabolita, AUC se povećao za 77%, dok se C_{max} smanjio za 19%. Jake inhibitore (npr. gemfibrozil) CYP2C8 treba izbjegavati ili primjenjivati s oprezom tijekom liječenja enzalutamidom. Ako se bolesnicima mora istovremeno

davati jaki inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida potrebno je smanjiti na 80 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP3A4 itakonazola (200 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 41% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC se povećao za 27%, dok je C_{max} opet ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s inhibitorima CYP3A4.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

Nakon peroralne primjene umjerenog CYP2C8 i snažnog CYP3A4 induktora rifampicina (600 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida i aktivnog metabolita smanjio se za 37% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s induktorima CYP2C8 ili CYP3A4.

Mogućnost utjecaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i povećava sintezu mnogih enzima i transportera, stoga je interakcija s mnogim često primjenjivanim lijekovima, koji su supstrati enzima ili transportera, očekivana. Smanjenje koncentracije u plazmi može biti značajno i može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog učinka. Prisutan je također i rizik od povećanog stvaranja djelatnih metabolita. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, te uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazu (UGT-glukuronid konjugacijski enzimi). Transportni protein P-gp također može biti induciran, a vjerojatno i ostale transportne molekule, npr. MRP2 (eng. *multidrug resistance-associated protein 2*), BCRP (eng. *breast cancer resistance protein*) te OATP1B1 (eng. *organic anion transporting polypeptide 1B1*).

Ispitivanja *in vivo* su pokazala da je enzalutamid jaki induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19. Istovremena primjena enzalutamida (160 mg jedanput na dan) uz jednokratne peroralne doze osjetljivih supstrata CYP u bolesnika s karcinomom prostate dovela je do smanjenja AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za 86%, smanjenje AUC S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 56% i smanjenja AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 70%. Postoji mogućnost da je bila inducirana i UGT1A1. U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, Xtandi (160 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (75 mg/m² u infuziji svaka 3 tjedna). AUC docetaksela smanjio se za 12% [omjer geometrijske srednje vrijednosti (eng. *geometric mean ratio - GMR*) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] dok se je C_{max} smanjio za 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Interakcije s određenim lijekovima koji se eliminiraju putem metabolizma ili aktivnog transporta su očekivane. Ukoliko je njihov terapijski učinak od velike važnosti za bolesnika, i prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelotvornosti ili koncentracija u plazmi, ove lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Smatra se da je rizik od jetrenog oštećenja nakon primjene paracetamola veći u bolesnika koji istovremeno uzimaju induktore enzima.

Skupine lijekova kod kojih može doći do interakcija uključuju, između ostalih, i sljedeće:

- analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin)
- antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- antipsihotike (npr. haloperidol)
- beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)

- blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčane glikozide (npr. digoksin)
- kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- antivirusne lijekove protiv HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statine koje metabolizira CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- hormone štitne žlijezde (npr. levotiroksin)

Puni induksijski potencijal enzalutamida ne mora nastupiti do približno 1 mjesec nakon početka liječenja, kad se postigne stanje dinamičke ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, iako se neki učinci indukcije mogu pojaviti i ranije. U bolesnika koji uzimaju lijekove koji su supstrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1 treba procijeniti mogući gubitak farmakoloških učinaka (ili pojačanja učinaka u slučajevima u kojima se stvaraju aktivni metaboliti) tijekom prvog mjeseca liječenja enzalutamidom i po potrebi razmotriti prilagodbu doze. S obzirom na dugi poluvijek enzalutamida (5,8 dana, vidjeti dio 5.2), učinci na enzime mogu trajati još mjesec dana ili dulje nakon prestanka primjene enzalutamida. Nakon prestanka liječenja enzalutamidom može biti potrebno postupno smanjivanje doze istovremeno primijenjivanog lijeka.

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jedanput na dan) nije prouzročio klinički važne promjene u AUC ili C_{max} kofeina (supstrat CYP1A2) ili pioglitazona (supstrat CYP2C8). AUC pioglitazona povećao se za 20%, dok se C_{max} snizio za 18%. AUC i C_{max} kofeina snizili su se za 11 odnosno 4 %. Nije indicirana prilagodba doze kad se supstrat CYP1A2 ili CYP2C8 primjenjuje istovremeno s lijekom Xtandi.

Supstrati P-glikoproteina

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid može inhibirati efluksni transporter P-gp. Učinak enzalutamida na supstrate P-gp nije procijenjen *in vivo*; međutim, u uvjetima kliničke primjene, enzalutamid može biti induktor P-gp putem aktivacije PXR (eng. *nuclear pregnane receptor*). Lijekove s uskim terapijskim rasponom koji su supstrati P-gp (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin) potrebno je davati s oprezom kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Xtandi i možda im bude potrebno prilagoditi dozu da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrati BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1

Na temelju podataka *in vitro* ne može se isključiti inhibicija BCRP i MRP2 (u crijevu), kao i OAT3 (eng. *organic anion transporter 3*) i OCT1 (eng. *organic cation transporter 1*) (sistemski). Teoretski je također moguća i indukcija tih transportera, ali je neto učinak trenutno nepoznat.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Obzirom da androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu lijeka Xtandi sa lijekovima za koje je poznato da mogu produljiti QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Učinak hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, Xtandi se primjenjivao bez obzira na hranu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Nema podataka o primjeni lijeka Xtandi tijekom trudnoće u ljudi jer ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

Ovaj lijek može štetiti nerođenom djetetu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda kod trudnica koje uzimaju lijek (vidjeti dio 5.3).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li enzalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u sjemenu. Ako bolesnik ima spolne odnose s trudnicom, treba upotrebljavati prezervative za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja enzalutamidom. Ako bolesnik ima spolne odnose sa ženom reproduktivne dobi, mora upotrebljavati prezervative i neki drugi oblik kontrole začeća za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Enzalutamid je kontraindiciran u trudnica ili žena koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Nije poznato izlučuje li se enzalutamid u majčinom mlijeku. Enzalutamid i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora (vidi dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je enzalutamid utjecao na reproduktivni sustav mužjaka štakora i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enzalutamid može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer su zabilježeni psihijatrijski i neurološki učinci, uključujući napadaje (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s anamnezom napadaja ili s drugim predisponirajućim čimbenicima (vidjeti dio 4.4) potrebno je obavijestiti o rizicima prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Nisu provedena ispitivanja kako bi se ustanovili učinci enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su astenija/umor, navale vrućine, glavobolja i hipertenzija. Ostale važne nuspojave uključuju padove, nepatološke prijelome, kognitivni poremećaj i neutropeniju.

Napadaji su se pojavili u 0,5% bolesnika liječenih enzalutamidom, 0,1% bolesnika koji su primali placebo i 0,3% bolesnika liječenih bikalutamidom.

Kod bolesnika koji su liječeni enzalutamidom prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su niže prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 1: Nuspojave identificirane u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: leukopenija, neutropenija nepoznata učestalost*: trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznata učestalost*: edem jezika, edem usnica, edem ždrijela
Opći poremećaji	vrlo često: astenija/umor
Psihijatrijski poremećaji	često: anksioznost manje često: vidne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često: glavobolja često: narušeno pamćenje, amnezija poremećaj pozornosti, sindrom nemirnih nogu manje često: kognitivni poremećaj, napadaji nepoznata učestalost*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	nepoznata učestalost*: produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često: ginekomastija
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	nepoznata učestalost*: mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: suha koža, pruritus nepoznata učestalost*: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često: prijelomi** nepoznata učestalost*: mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: padovi

* Spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet

** Uključuje sve prijelome osim patoloških prijeloma.

Opis odabranih nuspojava

Napadaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 10 bolesnika (0,5%) od 2051 liječenih dnevnom dozom od 160 mg enzalutamida imalo je napadaje, dok je napadaje imao jedan bolesnik (< 0,1%) koji je primao placebo i jedan bolesnik (0,3%) koji je primao bikalutamid. Čini se da je doza važan prediktor rizika od pojave napadaja, kako to pokazuju pretklinički podaci i podaci dobiveni ispitivanjem povećanja doze. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici koji su ranije imali napadaje ili su imali faktore rizika za pojavu napadaja.

U ispitivanju AFFIRM, napadaje je imalo sedam bolesnika (0,9%) od 800 njih koji su ranije primali kemoterapiju, liječenih dnevnom dozom enzalutamida od 160 mg, dok se napadaji nisu javili niti u jednog bolesnika koji je primao placebo. Čimbenici koji su mogli tome pridonijeti bili su prisutni u nekoliko tih bolesnika i mogli su neovisno povećati rizik od napadaja. U ispitivanju PREVAIL napadaji su se javili u jednog bolesnika (0,1%) od 871 bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju liječenih dnevnom dozom od 160 mg enzalutamida i u jednog bolesnika (0,1%) koji je primao placebo. U ispitivanju u kojem se kao kontrola koristio bikalutamid, napadaji su se javili u 3 bolesnika (0,8%) od 380 bolesnika liječenih enzalutamidom koji ranije nisu primali kemoterapiju i u jednog bolesnika (0,3%) od 387 bolesnika koji su primali bikalutamid.

U ispitivanju s jednom aktivnom skupinom bolesnika u kojem je cilj bio ocijeniti incidenciju napadaja u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za napadaje (gdje je 1,6 % bolesnika imalo napadaje u

anamnezi), kod 8 od 366 (2,2 %) bolesnika liječenih enzalutamidom su se razvili napadaji. Srednje trajanje liječenja bilo je 9,3 mjeseca.

Mehanizam kojim enzalutamid može sniziti prag napadaja nije poznat, ali može biti povezan s podacima iz ispitivanja *in vitro* koji su pokazali da se enzalutamid i njegov djelatni metabolit vežu za kloridni kanal GABA receptora i mogu inhibirati njegovu aktivnost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Ne postoji antidot za enzalutamid. U slučaju predoziranja liječenje enzalutamidom treba prekinuti i započeti s općim potpornim mjerama, uzimajući u obzir poluvijek od 5,8 dana. Bolesnici mogu imati povećan rizik od napadaja nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anti-androgeni, antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BB04

Mehanizam djelovanja

Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i odgovara na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Usprkos niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora i dalje potiče progresiju bolesti. Za stimulaciju rasta tumorskih stanica putem androgenih receptora potrebna je lokalizacija u jezgri i vezanje za DNK. Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgri i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju faze III (AFFIRM) u bolesnika u kojih prethodna kemoterapija docetakselom nije bila uspješna, razina PSA snizila se za najmanje 50% u odnosu na početnu u 54% bolesnika liječenih enzalutamidom naspram 1,5% bolesnika koji su primali placebo.

U drugom kliničkom ispitivanju faze III (PREVAIL) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika=74,5%, $p < 0,0001$).

U kliničkom ispitivanju faze II (TERRAIN) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali bicalutamid, 82,1% naspram 20,9% (razlika=61,2%, $p < 0,0001$).

U ispitivanju s jednom aktivnom skupinom (9785-CL-0410) bolesnika prethodno liječenih abirateronom (i prednizonom) u trajanju od najmanje 24 tjedna, 22,4% ispitanika je imalo $\geq 50\%$

sniženje razina PSA u odnosu na početnu vrijednost. S obzirom na prethodnu kemoterapiju, ishod udjela bolesnika s $\geq 50\%$ smanjenjem razina PSA bili su 22,1% i 23,2%, za skupinu bolesnika koji nisu prethodno liječeni kemoterapijom odnosno skupinu bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost enzalutamida utvrđena je u dva randomizirana, placebo kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze III [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] na bolesnicima s progresivnim metastatskim karcinomom prostate kod kojih je liječenje androgenom deprivacijom bilo nuspuješno [analog hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) ili nakon bilateralne orhidektomije]. Ispitivanje PREVAIL uključivalo je bolesnike koji ranije nisu primali kemoterapiju; dok je ispitivanje AFFIRM uključivalo bolesnike koji su ranije primali docetaksel. Svi bolesnici nastavili su primati analog LHRH ili su prethodno bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji. U skupini s aktivnim liječenjem, Xtandi je primjenjivan peroralno u dozi od 160 mg na dan. U oba klinička ispitivanja, bolesnici u kontrolnoj skupini su primali placebo, te je bolesnicima bilo dopušteno, ali se to nije zahtijevalo, da uzimaju prednizon (dopuštena maksimalna dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili odgovarajućeg ekvivalenta).

Promjene serumske koncentracije PSA same po sebi ne predskazuju uvijek i kliničku korist od liječenja. Stoga je u oba ispitivanja preporučeno da bolesnici nastave uzimati ispitivani lijek sve dok se ne zadovolje kriteriji za prekid liječenja, kako je specificirano u nastavku za svako ispitivanje.

Ispitivanje MDV3100-03 (PREVAIL) (bolesnici koji ranije nisu primali kemoterapiju)

Ukupno 1717 asimptomatskih ili blago simptomatskih bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju randomizirano je u omjeru 1:1 za uzimanje ili enzalutamida peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 872) ili placebo peroralno jedanput na dan (N = 845). Bolesnici s visceralnom bolešću, bolesnici s blagim do umjerenim zatajenjem srca u anamnezi (prema NYHA klasifikaciji stupanj 1 ili 2) i bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se smatra da snižuju prag za napadaje smjeli su biti uključeni u ispitivanje. Bolesnici koji su imali napadaje u anamnezi ili stanje koje može predisponirati za pojavu napadaja te bolesnici s umjerenom ili jakom boli uzrokovanom karcinomom prostate isključeni su iz ispitivanja. Uzimanje ispitivanog lijeka nastavilo se sve do pojave progresije bolesti (dokaz radiografske progresije, pojava koštanog događaja ili klinička progresija) i započinjanja ili citotoksične kemoterapije ili nekog ispitivanog lijeka, ili do pojave znakova neprihvatljive toksičnosti.

Demografski podaci bolesnika i početne karakteristike bolesti bili su uravnoteženi između ispitivanih skupina. Medijan dobi iznosio je 71 godinu (u rasponu 42-93), a distribucija prema rasi bila je 77% bijele rase, 10% azijati, 2% crne i 11% druge ili nepoznate rase. Opće stanje šezdeset i osam posto (68%) bolesnika prema ECOG-skali ocijenjeno je statusom 0, a 32% bolesnika imalo je ECOG-status 1. Procjena boli na početku ispitivanja iznosila je 0-1 (asimptomatski) u 67% bolesnika, i 2-3 (blago simptomatski), u 32% bolesnika, kako je definirano Kratkim upitnikom o boli (engl. *Brief Pain Inventory Short Form*) (najjača bol tijekom zadnjih 24 sata na ljestvici od 0 do 10). Oko 45% bolesnika u trenutku uključivanja u ispitivanje imalo je mjerljivu bolest mekog tkiva, a 12% bolesnika imalo je visceralne metastaze (pluća i/ili jetra).

Mjere koprimarynih ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS prema engl. *radiographic progression-free survival*). Uz mjere koprimarynih ishoda, korist je ocjenjivana i pomoću vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije, najboljeg sveukupnog odgovora mekog tkiva, vremena do pojave prvog koštanog događaja, odgovora PSA (smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), vremena do progresije PSA i vremena do smanjenja ukupnog FACT-P rezultata (od engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*)

Radiografska progresija ocijenjena je pomoću ispitivanja sekvencijalnog oslikavanja, kako je to definirano kriterijima PCWG2 (od engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (za koštane lezije) i/ili kriterijima RECIST v 1.1 (od engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (za lezije mekih tkiva). U analizi rPFS koristio se centralni pregled radiografske procjene progresije.

U vrijeme unaprijed planirane interim analize ukupnog preživljenja nakon 540 smrti, liječenje enzalutamidom pokazalo je statistički značajno povećanje ukupnog preživljenja u usporedbi s placebom, sa smanjenjem rizika od smrti za 29,4% [HR = 0,706, (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Ažurirana analiza podataka o preživljenju provedena je nakon 784 smrti. Rezultati ove analize bili su konzistentni s onima iz interim analize (Tablica 2, Slika 1). U ažuriranoj analizi 52% bolesnika liječenih enzalutamidom i 81% bolesnika liječenih placebom primilo je naknadne terapije za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, koje mogu produžiti ukupno preživljenje.

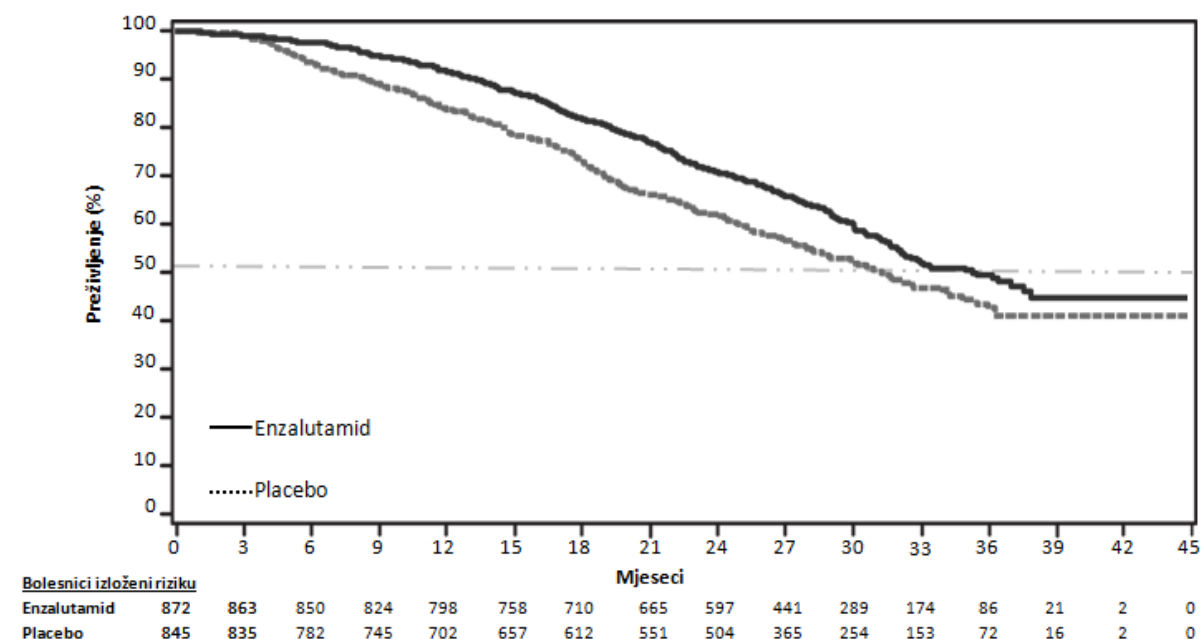
Tablica 2: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebom u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Unaprijed planirana interim analiza		
Broj smrti (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
P-vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Ažurirana analiza preživljenja		
Broj smrti (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,3 (32,2; ND)	31,3 (28,8; 34,2)
P-vrijednost ^a	0,0002	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

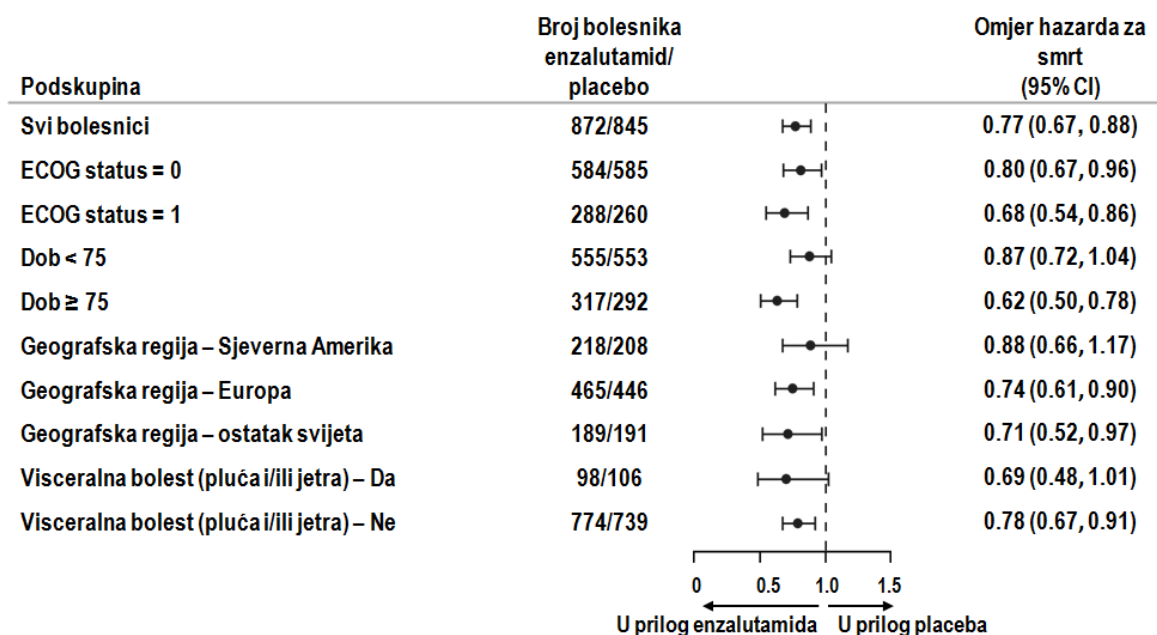
^a) P-vrijednost je dobivena pomoću nestratificiranog log-rank testa

^b) Omjer hazarda je dobiven pomoću nestratificiranog modela proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda <1 govori u prilog enzalutamida
ND: nije dostignut

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja na temelju ažurirane analize preživljenja u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

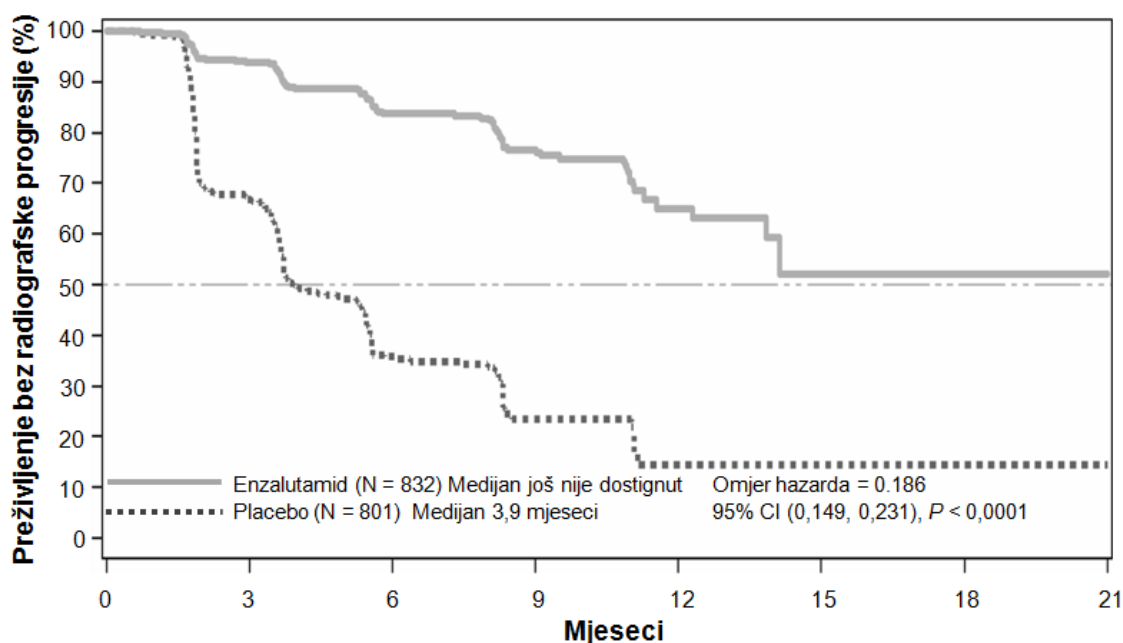


Slika 2: Ažurirana analiza ukupnog preživljenja po podskupinama: omjer hazarda i 95%-tni interval pouzdanosti u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



U unaprijed planiranoj analizi rPFS-a, pokazano je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina s 81,4%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti [HR = 0,186 (95% CI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. 118 (14%) bolesnika liječenih enzalutamidom i 321 (40%) bolesnik liječen placeboom imali su događaj. Medijan rPFS-a nije dostignut (95% CI: 13,8; nije dostignuto) u skupini liječenoj enzalutamidom i iznosio je 3,9 mjeseci (95% CI: 3,7; 5,4) u skupini liječenoj placeboom (Slika 3). Dosljedna korist u smislu rPFS-a primijećena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika (npr. dob, početni ECOG status, početna vrijednost PSA i LDH, Gleason zbroj u trenutku postavljanja dijagnoze i visceralne metastaze kod probira). Unaprijed planirana analiza praćenja rPFS-a temeljena na procjeni radiografske progresije od strane ispitivača pokazala je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina sa 69,3%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti [HR = 0,307 (95% CI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Medijan rPFS-a iznosio je 19,7 mjeseci u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,4 mjeseci u placebo skupini.

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



Bolesnici izloženi riziku

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

U vrijeme primarne analize randomizirano je 1633 bolesnika.

Osim mjera koprimarynih ishoda djelotvornosti, statistički značajna poboljšanja također su pokazana u sljedećim prospektivno definiranim mjerama ishoda.

Medijan vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije iznosio je 28,0 mjeseci u bolesnika koji su primali enzalutamid i 10,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,350, 95% CI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Udio bolesnika liječenih enzalutamidom s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja, koji su imali objektivni odgovor mekog tkiva na liječenje bio je 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) u odnosu na 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) bolesnika koji su primali placebo. Apsolutna razlika u objektivnom odgovoru mekog tkiva na liječenje između skupina liječenih enzalutamidom odnosno placeboom iznosila je 53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%, $p < 0,0001$). Potpuni odgovor zabilježen je u 19,7% bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s 1,0% bolesnika liječenih placeboom, a parcijalni odgovor zabilježen je u 39,1% bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na 3,9% bolesnika liječenih placeboom.

Enzalutamid je značajno smanjio rizik za pojavu prvog koštanog događaja za 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,610; 0,844) p -vrijednost $< 0,0001$]. Koštani događaj definiran je kao terapija zračenjem ili kirurški zahvat na kosti zbog karcinoma prostate, patološke frakture kosti, kompresija kralježnične moždine ili promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli. Analiza je uključila 587 koštanih događaja, od kojih je 389 (66,3%) bilo zračenje kosti, 79 (13,5%) kompresija kralježnične moždine, 70 (11,9%) patološka fraktura kosti, 45 (7,6%) promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli i 22 (3,7%) kirurški zahvati na kostima.

Bolesnici koji su primali enzalutamid pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definirano kao $\geq 50\%$ -tno smanjenje u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika = 74,5%, $p < 0,0001$).

Medijan vremena do progresije PSA prema kriterijima PCWG2 iznosio je 11,2 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,169, (95% CI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Liječenje enzalutamidom snizilo je rizik za smanjenje rezultata FACT-P za 37,5% u usporedbi s placebom ($p < 0,001$). Medijan vremena do smanjenja rezultata FACT-P iznosio je 11,3 mjeseca u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,6 mjeseci u skupini liječenoj placebom.

Ispitivanje 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolesnici koji ranije nisu primali kemoterapiju)

Ispitivanje TERRAIN uključivalo je 375 bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju niti antiandrogenu terapiju i koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 184) ili u skupinu koja je primala bicalutamid u dozi od 50 mg jednom dnevno (N = 191). Medijan PFS-a je bio 15,7 mjeseci za bolesnike na enzalutamidu naspram 5,8 mjeseci za bolesnike na bicalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Preživljenje bez progresije bolesti određivalo se na temelju objektivnog dokaza radiografske progresije bolesti procijenjenog neovisnim centralnim pregledom, koštanih događaja, započinjanja nove antineoplastične terapije ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi ranije. Dosljedna korist u smislu PFS-a primijećena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika.

Ispitivanje CRPC2 (AFFIRM) (bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju)

Djelotvornost i sigurnost enzalutamida bile su procijenjene u randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali docetaksel i uzimali analog hormona LHRH ili im je napravljena orhidektomija. Ukupno je bilo randomizirano 1199 bolesnika u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala enzalutamid peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 800) i skupinu koja je primala placebo jedanput na dan (N = 399). Bolesnici su smjeli, ali nisu morali uzimati prednizon (maksimalna dopuštena dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili ekvivalent). Bolesnici randomizirani u te skupine trebali su nastaviti s liječenjem sve do progresije bolesti (definirane kao potvrđena radiografska progresija ili pojava koštanog događaja) ili početka novog sistemskog antineoplastičkog liječenja, neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i značajke bolesti na početku bile su ravnomjerno raspoređene između terapijskih skupina. Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon 41-92), a rasna raspodjela bila je 93% bijelaca, 4% crnaca, 1% azijata i 2% drugih rasa. Ocjena općeg stanja prema ECOG-u iznosila je 0-1 u 91,5% bolesnika i 2 u 8,5% bolesnika; 28% bolesnika imalo je prosječnu ocjenu na Kratkom upitniku o boli ≥ 4 (prosječno najjača bol koju je bolesnik prijavio u prethodna 24 sata izračunata iz sedam dana prije randomizacije). Većina (91%) bolesnika imala je metastaze u kostima, dok su pluća i/ili jetra bili zahvaćeni u njih 23%. Pri uključanju u ispitivanje, 41% randomiziranih bolesnika imalo je progresiju bolesti samo po PSA, dok je 59% bolesnika imalo radiološke znakove progresije bolesti. Na početku je 51% bolesnika bilo na bisfosfonatima.

Ispitivanje AFFIRM isključilo je bolesnike sa zdravstvenim stanjima koja su mogla povećati mogućnost napadaja (vidjeti dio 4.8) i koji su uzimali lijekove za koje se zna da snižavaju prag za napadaje te one koji su imali klinički značajnu kardiovaskularnu bolest poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda ili nestabilne angine, zatajenja srca stupnja III ili IV prema New York Heart Association (osim ako je ejekcijska frakcija bila $\geq 45\%$), klinički značajne ventrikularne aritmije ili AV blok (bez trajnog elektrostimulatora srca).

Protokolom planirana prijevremena analiza nakon 520 smrti pokazala je statistički značajnu superiornost u ukupnom preživljenju bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s placebom (Tablica 3 i Slike 4 i 5).

Tablica 3: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebo u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

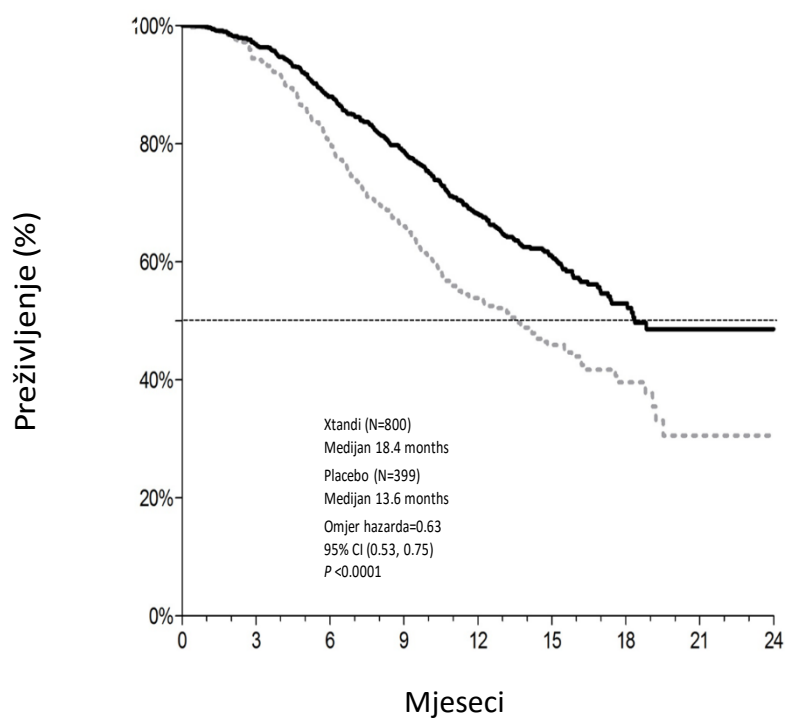
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrti (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,4 (17,3; ND)	13,6 (11,3; 15,8)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a P-vrijednost je dobivena pomoću log-rang testa stratificiranog prema ocjeni općeg stanja bolesnika po ECOG-u (0-1 naspram 2) i prosječnoj ocjeni boli (< 4 naspram ≥ 4)

^b Omjer hazarda je dobiven pomoću stratificiranog modela proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda < 1 u korist enzalutamida.

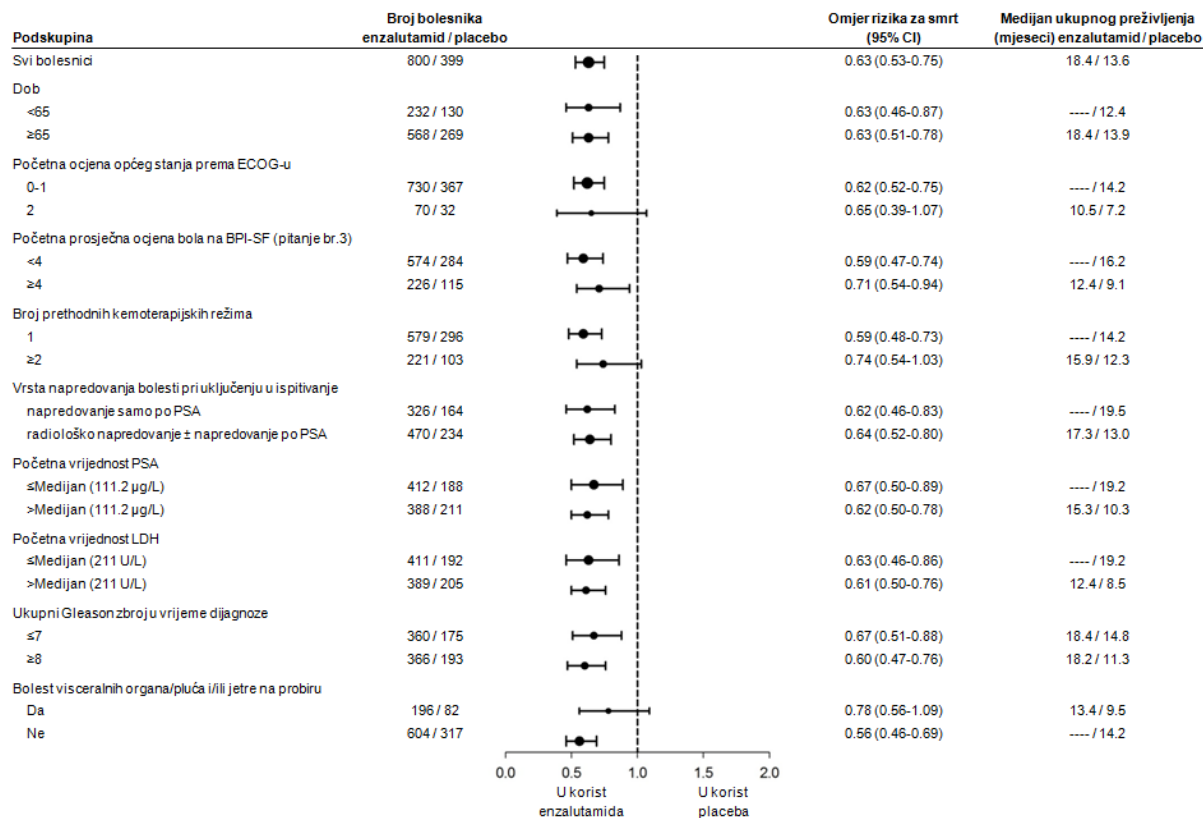
ND: nije dostignut

Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje općeg preživljenja u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



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

Slika 5: Ukupno preživljenje po podskupinama u ispitivanju AFFIRM – omjer hazarda i 95% interval pouzdanosti



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: prostata specifični antigen

Uz opaženo poboljšanje ukupnog preživljenja, ključne mjere sekundarnih ishoda (progresija bolesti prema PSA, preživljenje bez radiološke progresije bolesti i vrijeme do prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagodbe za višestruko testiranje.

Preživljenje bez radiološke progresije bolesti prema procjeni ispitivača pomoću RECIST kriterija verzija 1.1 za meko tkivo i pojave 2 ili više koštanih lezija na snimci kostiju iznosilo je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,9 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analiza je uključila 216 smrti bez dokumentirane progresije bolesti i 645 dokumentiranih progresija bolesti, među kojima se 303 (47%) odnosilo na progresiju bolesti u mekim tkivima, 268 (42%) na progresiju koštanih lezija, a 74 (11%) i na meka tkiva i na koštane lezije.

Potvrđeno sniženje PSA za 50% odnosno 90% bilo je prisutno u 54,0% odnosno 24,8% bolesnika liječenih enzalutamidom i u 1,5% odnosno 0,9% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,0001$). Medijan vremena do progresije bolesti prema PSA iznosio je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 3,0 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,248, 95% CI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Medijan vremena do prvog koštanog događaja iznosio je 16,7 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 13,3 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,688, 95% CI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Koštani događaj bio je definiran kao zračenje ili kirurško liječenje kosti, patološki prijelom kosti, kompresija leđne moždine ili promjena antineoplastičke terapije zbog liječenja koštane boli. Analiza je uključila 448 koštanih događaja, od kojih je 277 događaja (62%) bilo zračenje kosti, 95 događaja (21%) bili su kompresija leđne moždine, 47 događaja (10%) bili su patološki prijelomi kosti, 36 događaja (8%) bili su promjena antineoplastičke terapije za liječenje koštane boli i 7 događaja (2%) bili su kirurški zahvati na kosti.

9785-CL-0410 kliničko ispitivanje (enzalutamid nakon primjene abiraterona u bolesnika s metastatskim CRPC)

Kliničko ispitivanje uključivalo je jednu skupinu od 214 bolesnika s uznapredovalim metastatskim CRPC-om koji su liječeni enzalutamidom (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 tjedna liječenja abirateronacetatom i prednizonom. Medijan rPFS (preživljenje bez radiološke progresije, koje je mjera primarnog ishoda) bio je 8,1 mjeseci (95% CI: 6,1; 8,3). Medijan OS nije postignut. PSA odgovor (definiran kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) iznosio je 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Za 145 bolesnika koji su ranije primili kemoterapiju, medijan rPFS je bio 7,9 mjeseci (95% CI: 5,5; 10,8). PSA odgovor je bio 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9).

Za 69 bolesnika koji nisu ranije primili kemoterapiju, medijan rPFS je bio 8,1 mjeseci (95% CI: 5,7; 8,3). PSA odgovor je bio 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Iako je u nekih bolesnika odgovor na liječenje enzalutamidom nakon abiraterona bio ograničen, razlog tome trenutno je nepoznat. Dizajn ispitivanja nije mogao prepoznati bolesnike koji će vjerojatno imati koristi, kao niti redosljed kojim bi enzalutamid i abirateron trebali biti optimalno primjenjeni.

Starije osobe

Od 1671 bolesnika u ispitivanjima faze III koji su primili enzalutamid, 1261 bolesnika (75%) je bilo u dobi od 65 ili više godina, a 516 bolesnika (31%) u dobi od 75 ili više godina. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti primjene ili djelotvornosti između ovih bolesnika starije dobi i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka enzalutamida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Enzalutamid je loše topiv u vodi. U ovom lijeku je topivost enzalutamida poboljšana kaprilokaproil makrogolgliceridima koji djeluju kao emulgator/surfaktant. U prekliničkim je ispitivanjima apsorpcija enzalutamida bila povećana kada se rastopio u kaprilokaproil makrogolgliceridima.

Farmakokinetika enzalutamida procijenjena je u bolesnika s karcinomom prostate i u zdravih muških ispitanika. Srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 5,8 dana (raspon 2,8 do 10,2 dana), a stanje dinamičke ravnoteže postiže se za približno mjesec dana. Kod svakodnevne peroralne primjene, enzalutamid se nakuplja približno 8,3 puta više nego kod primjene jednokratne doze. Svakodnevne promjene koncentracije u plazmi su male (omjer najviše i najniže vrijednosti je 1,25). Klirens enzalutamida prvenstveno se odvija putem jetrenog metabolizma, stvaranjem djelatnog metabolita koji je jednako aktivan kao enzalutamid i cirkulira u približno istoj koncentraciji u plazmi kao i enzalutamid.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije enzalutamida u plazmi (C_{max}) bolesnika opažene su 1 do 2 sata nakon primjene. Na temelju ispitivanja masene bilance u ljudi, procijenjena apsorpcija enzalutamida nakon peroralne primjene iznosi najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efluksnih prijenosnika P-gp ili BCRP. U stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrijednost C_{max} enzalutamida je 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% koeficijent varijacije [CV]), a njegovog djelatnog metabolita 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije. U kliničkim je ispitivanjima Xtandi bio primjenjivan bez obzira na hranu.

Distribucija

Prosječni prividni volumen distribucije (V/F) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 110 l (29% CV). Volumen distribucije enzalutamida veći je od volumena ukupne vode u tijelu, što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Ispitivanja u glodavaca pokazuju da enzalutamid i njegov djelatni metabolit mogu prijeći krvno-moždanu barijeru.

Enzalutamid je 97% do 98% vezan za proteine plazme, prvenstveno albumin. Djelatni metabolit je 95% vezan za proteine plazme. *In vitro* nije primijećeno međusobno istiskivanje s proteina između enzalutamida i drugih lijekova s visokim afinitetom vezivanja (varfarin, ibuprofen i salicilatna kiselina).

Biotransformacija

Enzalutamid se opsežno metabolizira. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-dezmetil enzalutamid (djelatni) i derivat karboksilne kiseline (nedjelatan). Enzalutamid metabolizira CYP2C8 i u manjoj mjeri CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5), od kojih oba igraju ulogu u stvaranju djelatnog metabolita. *In vitro* se N-desmetil enzalutamid metabolizira do metabolita karboksilatne kiseline pomoću karboksilesteraze 1, koja također ima manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do metabolita karboksilatne kiseline. N-desmetil enzalutamid nije bio metaboliziran enzimima CYP *in vitro*.

U uvjetima kliničke primjene, enzalutamid je jaki induktor CYP3A4, umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19 i nema klinički važan učinak na CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Prosječni prividni klirens (CL/F) enzalutamida u bolesnika kreće se u rasponu od 0,520 do 0,564 l/sat.

Nakon peroralne primjene ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% radioaktivnosti bude otkriveno do 77 dana nakon primjene doze: 71,0% otkrije se u mokraći (prvenstveno u obliku nedjelatnog metabolita, s time da su enzalutamid i djelatni metabolit prisutni u tragovima), a 13,6% otkrije se u stolici (0,39% doze u obliku neizmijenjenog enzalutamida).

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1; i N-desmetil enzalutamid nije supstrat za P-gp ili BCRP.

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid i njegovi glavni metaboliti ne inhibiraju sljedeće transportere u klinički važnim koncentracijama: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ili OAT1.

Linearnost

Nisu opažena nikakva velika odstupanja od proporcionalnosti dozi u rasponu doza od 40 do 160 mg. Vrijednosti C_{min} enzalutamida i njegovog djelatnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže kod pojedinih bolesnika ostale su konstantne tijekom više od godinu dana kronične terapije, što ukazuje na vremenski linearnu farmakokinetiku nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije završeno nijedno službeno ispitivanje enzalutamida kod oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici sa serumskim kreatininom > 177 μmol/l (2 mg/dl) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s vrijednostima izračunatog klirensa kreatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule). Enzalutamid nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) ili završnom fazom zatajenja bubrega i savjetuje se oprez kad se liječe ti bolesnici. Enzalutamid se najvjerojatnije neće ukloniti u značajnoj količini povremenom hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantom peritonejskom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo izražen učinak na ukupnu izloženost enzalutamidu ili njegovim aktivnim metabolitima. Poluvijek lijeka je bio udvostručen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (10,4 dana u usporedbi sa 4,7 dana), što može biti povezano s povećanom distribucijom u tkiva.

Farmakokinetika enzalutamida bila je provjerena u ispitanika s početnim blagim (N = 6), umjerenim (N = 8), ili teškim (N = 8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, odnosno C) i u 22 usklađena kontrolna ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon jednokratne peroralne doze enzalutamida od 160 mg, AUC i C_{max} enzalutamida povećali su se za 5% odnosno 24% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 29% a C_{max} smanjio za 11%, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 5% a C_{max} smanjio za 41%, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC i C_{max} su se u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre povećali za 14% odnosno 19%, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 14% a C_{max} smanjio za 17%, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 34% a C_{max} smanjio za 27%, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

Rasa

Većina bolesnika u kliničkim ispitivanjima (> 84%) bili su bijelci. Na temelju farmakokinetičkih podataka dobivenih tijekom ispitivanja na japanskim bolesnicima s karcinomom prostate, nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti između Japanaca i bijelaca. Nema dovoljno podataka za procjenu mogućih razlika u farmakokinetici enzalutamida u drugih rasa.

Starije osobe

Nije opažen klinički važan učinak dobi na farmakokinetiku enzalutamida u analizi populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Liječenje skotnih ženki miševa enzalutamidom rezultiralo je povećanom incidencijom embrio-fetalnih smrti, te vanjskim i skeletnim promjenama. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti enzalutamida, ali u ispitivanjima na štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana) zabilježeni su atrofija, aspermija/hipospermija i hipertrofija/hiperplazija reproduktivnog sustava, što je sukladno farmakološkom djelovanju enzalutamida. U ispitivanjima na miševima (4 tjedna), štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana), promjene u reproduktivnim organima povezane s enzalutamidom sastojale su se od smanjenja težine organa s atrofijom prostate i pasjemenika. Hipertrofija i/ili hiperplazija Leydigovih stanica primijećene su u miševa (4 tjedna) i pasa (39 tjedana). Dodatne promjene u reproduktivnim tkivima uključivale su hipertrofiju/hiperplaziju pituitarne žlijezde i atrofiju sjemenih mjehurića u štakora i testikularnu hipospermiju i degeneraciju sjemenovoda u pasa. Razlike s obzirom na spol bile su zabilježene u mliječnim žlijezdama štakora (atrofija kod mužjaka i lobularna hiperplazija kod ženki). Promjene u reproduktivnim organima u obje životinjske vrste bile su sukladne farmakološkom djelovanju enzalutamida i povukle su se potpuno ili djelomično nakon 8-tjednog razdoblja oporavka. Nije bilo drugih važnih promjena u kliničkoj patologiji ili patohistologiji drugih organskih sustava, uključujući jetru, niti u jedne od ove dvije životinjske vrste.

Ispitivanja u gravidnih ženki štakora su pokazala da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prelaze u fetuse. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida 14. dana graviditeta u ženki, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indicirane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost kod fetusa je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je niža nego ona u plazmi majke s omjerom tkivo/plazma 0,27. Radioaktivnost u fetusa se smanjila na 0,08 puta maksimalne koncentracije nakon 72 sata od primjene.

Ispitivanja kod ženki štakora u laktaciji, pokazala su da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida ženka štakora u laktaciji, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indicirane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost u mlijeku je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je do 3,54 puta viša u odnosu na plazmu ženke. Rezultati ispitivanja su također pokazali da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prenose putem mlijeka u tkivo novookočene mladunčadi te se naknadno eliminiraju.

Enzalutamid nije izazvao mutacije na testu mikrobiološke mutageneze (Amesov test) i nije bio klastogen ni u *in vitro* citogenetskom testu na stanicama mišjeg limfoma niti u *in vivo* mišjem mikronukleusnom testu. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenosti enzalutamida. Enzalutamid nije bio fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi
butilhidroksianizol (E320)
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule

želatina
otopina sorbitola sorbitana
glicerol
titanijev dioksid (E171)
pročišćena voda

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
poli(vinilacetat) ftalat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonski omot koji sadrži PVC/PCTFE/aluminijski blister s 28 mekih kapsula. Svaka kutija sadrži 4 omota (112 mekih kapsula).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/846/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete

Žute okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom E 40.

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete

Žute ovalne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom E 80.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xtandi je indiciran za:

- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC, engl. *castration-resistant prostate cancer*) koji su asimptomatski ili s blagim simptomima nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom, a u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1).
- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim CRPC-om u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon terapije docetakselom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 160 mg enzalutamida (četiri filmom obložene tablete od 40 mg ili dvije filmom obložene tablete od 80 mg) primijenjena kao jednokratna peroralna dnevna doza.

Farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) potrebno je nastaviti tijekom čitavog trajanja liječenja u bolesnika kod kojih nije izvršena kirurška kastracija.

Ako bolesnik propusti uzeti Xtandi u uobičajeno vrijeme, propisanu dozu treba uzeti čim bliže uobičajenom vremenu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu cijeli jedan dan, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Ako bolesnik razvije toksičnost stupnja ≥ 3 ili nepodnošljivu nuspojavu, uzimanje lijeka treba obustaviti na tjedan dana ili dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 2 , a zatim nastaviti istom ili sniženom dozom (120 mg ili 80 mg) ako je to opravdano.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP2C8

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu jakih inhibitora CYP2C8, ukoliko je to moguće. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, doza enzalutamida mora biti smanjena na 80 mg jedanput na dan. Ako se prekine istovremena primjena jakog inhibitora CYP2C8, dozu enzalutamida treba vratiti na razinu koja je primjenjivana prije početka primjene jakog inhibitora CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, odnosno C). Produljeni poluvijek enzalutamida bio je zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enzalutamida u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja odraslih muškaraca s metastatskim CRPC-om.

Način primjene

Xtandi je namijenjen za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od napadaja

Potreban je oprez kod primjene lijeka Xtandi u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druge predisponirajuće čimbenike uključujući, između ostaloga, ozljedu mozga u podlozi, moždani udar, primarni tumor mozga ili moždane metastaze ili alkoholizam. Osim toga, rizik od napadaja može biti povećan u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji snižavaju prag za napadaje. Odluku o nastavku liječenja u bolesnika kod kojih se pojave napadaji, potrebno je donijeti od slučaja do slučaja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod bolesnika koji su primali Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.8). PRES je rijetki, reverzibilni, neurološki poremećaj koji se može manifestirati simptomima koji se brzo razvijaju a koji uključuju napadaje, glavobolju, smetenost, sljepoću i druge poremećaje vida te neurološke poremećaje, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je oslikavanje mozga, po mogućnosti magnetska rezonancija (MRI). U bolesnika u kojih se razvije PRES, preporučuje se prekid terapije s lijekom Xtandi.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih često primjenjivanih lijekova (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Stoga je prilikom započinjanja liječenja enzalutamidom potrebno napraviti pregled svih lijekova koje bolesnik istovremeno uzima. Istovremenu primjenu enzalutamida s lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5) potrebno je izbjegavati ukoliko je njihov terapijski učinak od velike važnosti za bolesnika, a prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelotvornosti ili koncentracija u plazmi.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu s varfarinom i antikoagulansima sličnima kumarinu. Ako se Xtandi primjenjuje istovremeno s antikoagulansom koji se metabolizira putem CYP2C9 (kao što je varfarin ili acenokumarol), potrebno je dodatno pratiti INR (eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, jer enzalutamid nije ispitivan u ovoj populaciji bolesnika.

Teško oštećenje funkcije jetre

Produljeni poluvijek lijeka koji je bio zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, može biti povezan s povećanom distribucijom u tkiva. Klinički značaj ovog nalaza za sada je nepoznat. Ipak, predviđeno je produljeno vrijeme do postizanja koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, a vrijeme do maksimalnog farmakološkog učinka kao i vrijeme za početak i prekid indukcije enzima (vidjeti dio 4.5) može biti produljeno.

Teško oštećenje funkcije jetre

Produljeni poluvijek enzalutamida koji je bio zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, može biti povezan s povećanom distribucijom u tkiva. Klinički značaj ovog nalaza za sada je nepoznat. Ipak, predviđeno je produljeno vrijeme do postizanja koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, a vrijeme do maksimalnog farmakološkog učinka kao i vrijeme za početak i prekid indukcije enzima (vidjeti dio 4.5) može biti produljeno.

Nedavna kardiovaskularna bolest

Ispitivanja faze III nisu uključivala bolesnike s nedavnim infarktom miokarda (u zadnjih 6 mjeseci) ili nestabilnom anginom (u zadnja 3 mjeseca), NYHA (eng. *New York Heart Association*) stadijem III ili IV srčanog zatajenja osim ako je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $LVEF \geq 45\%$, bradikardijom ili nekontroliranom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je Xtandi propisan takvim bolesnicima.

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval

Kod bolesnika sa rizičnim faktorima za produljenje QT intervala u anamnezi i kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja lijeka Xtandi.

Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene lijeka Xtandi i citotoksične kemoterapije nije ustanovljena. Istovremena primjena enzalutamida nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (vidjeti dio 4.5); ipak, porast učestalosti neutropenije inducirane docetakselom ne može se isključiti.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na, edem jezika, edem usnica i edem ždrijela koji su zabilježeni tijekom uzimanja enzalutamida (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori CYP2C8

CYP2C8 igra važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog djelatnog metabolita. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvaput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 326%, dok se C_{max} enzalutamida smanjio za 18%. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog aktivnog metabolita, AUC se povećao za 77%, dok se C_{max} smanjio za 19%. Jake inhibitore (npr. gemfibrozil) CYP2C8 treba izbjegavati ili primjenjivati s oprezom tijekom liječenja enzalutamidom. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida potrebno je smanjiti na 80 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP3A4 itrakonazola (200 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 41% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC se povećao za 27%, dok je C_{max} opet ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s inhibitorima CYP3A4.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

Nakon peroralne primjene umjerenog CYP2C8 i snažnog CYP3A4 induktora rifampicina (600 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida i aktivnog metabolita smanjio se za 37% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s induktorima CYP2C8 ili CYP3A4.

Mogućnost utjecaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i povećava sintezu mnogih enzima i transportera, stoga je interakcija s mnogim često primjenjivanim lijekovima, koji su supstrati enzima ili transportera, očekivana. Smanjenje koncentracije u plazmi može biti značajno i može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog učinka. Prisutan je također i rizik od povećanog stvaranja djelatnih metabolita. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, te uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazu (UGT-glukuronid konjugacijski enzimi). Transportni protein P-gp također može biti induciran, a vjerojatno i ostale transportne molekule, npr. MRP2 (eng. *multidrug resistance-associated protein 2*), BCRP (eng. *breast cancer resistance protein*) te OATP1B1 (eng. *organic anion transporting polypeptide 1B1*).

Ispitivanja *in vivo* su pokazala da je enzalutamid jaki induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19. Istovremena primjena enzalutamida (160 mg jedanput na dan) uz jednokratne peroralne doze osjetljivih supstrata CYP u bolesnika s karcinomom prostate dovela je do smanjenja AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za 86%, smanjenje AUC S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 56% i smanjenja AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 70%. Postoji mogućnost da je bila inducirana i UGT1A1. U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, Xtandi (160 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (75 mg/m² u infuziji svaka 3 tjedna). AUC docetaksela smanjio se za 12% [omjer geometrijske srednje vrijednosti (eng. *geometric mean ratio - GMR*) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] dok se je C_{max} smanjio za 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Interakcije s određenim lijekovima koji se eliminiraju putem metabolizma ili aktivnog transporta su očekivane. Ukoliko je njihov terapijski učinak od velike važnosti za bolesnika, i prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelotvornosti ili koncentracija u plazmi, ove lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Smatra se da je rizik od jetrenog oštećenja nakon primjene paracetamola veći u bolesnika koji istovremeno uzimaju induktore enzima.

Skupine lijekova kod kojih može doći do interakcija uključuju, između ostalih, i sljedeće:

- analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin)
- antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- antipsihotike (npr. haloperidol)
- beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)
- blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčane glikozide (npr. digoksin)
- kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- antivirusne lijekove protiv HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statine koje metabolizira CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- hormone štitne žlijezde (npr. levotiroksin)

Puni induksijski potencijal enzalutamida ne mora nastupiti do približno 1 mjesec nakon početka liječenja, kad se postigne stanje dinamičke ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, iako se neki učinci indukcije mogu pojaviti i ranije. U bolesnika koji uzimaju lijekove koji su supstrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1 treba procijeniti mogući gubitak farmakoloških učinaka (ili pojačanja učinaka u slučajevima u kojima se stvaraju aktivni metaboliti) tijekom prvog mjeseca liječenja enzalutamidom i po potrebi razmotriti prilagodbu doze. S obzirom na dugi poluvijek enzalutamida (5,8 dana, vidjeti dio 5.2), učinci na enzime mogu trajati još mjesec dana ili dulje nakon prestanka primjene enzalutamida. Nakon prestanka liječenja enzalutamidom može biti potrebno postupno smanjivanje doze istovremeno primijenjivanog lijeka.

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jedanput na dan) nije prouzročio klinički važne promjene u AUC ili C_{max} kofeina (supstrat CYP1A2) ili pioglitazona (supstrat CYP2C8). AUC pioglitazona povećao se za 20%, dok se C_{max} snizio za 18%. AUC i C_{max} kofeina snizili su se za 11 odnosno 4 %. Nije indicirana prilagodba doze kad se supstrat CYP1A2 ili CYP2C8 primjenjuje istovremeno s lijekom Xtandi.

Supstrati P-glikoproteina

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid može inhibirati efluksni transporter P-gp. Učinak enzalutamida na supstrate P-gp nije procijenjen *in vivo*; međutim, u uvjetima kliničke primjene, enzalutamid može biti induktor P-gp putem aktivacije PXR (eng. *nuclear pregnane receptor*). Lijekove s uskim terapijskim rasponom koji su supstrati P-gp (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin) potrebno je davati s oprezom kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Xtandi i možda im bude potrebno prilagoditi dozu da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrati BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1

Na temelju podataka *in vitro* ne može se isključiti inhibicija BCRP i MRP2 (u crijevu), kao i OAT3 (eng. *organic anion transporter 3*) i OCT1 (eng. *organic cation transporter 1*) (sistemski). Teoretski je također moguća i indukcija tih transportera, ali je neto učinak trenutno nepoznat.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Obzirom da androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu lijeka Xtandi sa lijekovima za koje je poznato da mogu produljiti QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Učinak hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, Xtandi se primjenjivao bez obzira na hranu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Nema podataka o primjeni lijeka Xtandi tijekom trudnoće u ljudi jer ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

Ovaj lijek može štetiti nerođenom djetetu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda kod trudnica koje uzimaju lijek (vidjeti dio 5.3).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li enzalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u sjemenu. Ako bolesnik ima spolne odnose s trudnicom, treba upotrebljavati prezervative za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja enzalutamidom. Ako bolesnik ima spolne odnose sa ženom reproduktivne dobi, mora upotrebljavati prezervative i neki drugi oblik kontrole začeća za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Enzalutamid je kontraindiciran u trudnica ili žena koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Nije poznato izlučuje li se enzalutamid u majčinom mlijeku. Enzalutamid i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora (vidi dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je enzalutamid utjecao na reproduktivni sustav mužjaka štakora i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enzalutamid umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer su zabilježeni psihijatrijski i neurološki učinci, uključujući napadaje (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s anamnezom napadaja ili s drugim predisponirajućim čimbenicima (vidjeti dio 4.4) potrebno je obavijestiti o rizicima prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja kako bi se ustanovili učinci enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su astenija/umor, navale vrućine, glavobolja i hipertenzija. Ostale važne nuspojave uključuju padove, nepatološke prijelome, kognitivni poremećaj i neutropeniju.

Napadaji su se pojavili u 0,5% bolesnika liječenih enzalutamidom, 0,1% bolesnika koji su primali placebo i 0,3% bolesnika liječenih bikalutamidom.

Kod bolesnika koji su liječeni enzalutamidom prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su niže prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1: Nuspojave identificirane u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: leukopenija, neutropenija nepoznata učestalost*: trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznata učestalost*: edem jezika, edem usnica, edem ždrijela
Psihijatrijski poremećaji	često: anksioznost manje često: vidne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često: glavobolja često: narušeno pamćenje, amnezija, poremećaj pozornosti, sindrom nemirnih nogu manje često: kognitivni poremećaj, napadaji nepoznata učestalost*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	nepoznata učestalost*: produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	nepoznata učestalost*: mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: suha koža, pruritus nepoznata učestalost*: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često: prijelomi** nepoznata učestalost*: mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često: ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: astenija/umor
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: padovi

* Spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet

** Uključuje sve prijelome osim patoloških prijeloma.

Opis odabranih nuspojava

Napadaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 10 bolesnika (0,5%) od 2051 liječenih dnevnom dozom od 160 mg enzalutamida imalo je napadaje, dok je napadaje imao jedan bolesnik (< 0,1%) koji je primao placebo i jedan bolesnik (0,3%) koji je primao bikalutamid. Čini se da je doza važan prediktor rizika od pojave napadaja, kako to pokazuju pretklinički podaci i podaci dobiveni ispitivanjem povećanja doze. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici koji su ranije imali napadaje ili su imali faktore rizika za pojavu napadaja.

U ispitivanju AFFIRM, napadaje je imalo sedam bolesnika (0,9%) od 800 njih koji su ranije primali kemoterapiju, liječenih dnevnom dozom enzalutamida od 160 mg, dok se napadaji nisu javili niti u jednog bolesnika koji je primao placebo. Čimbenici koji su mogli tome pridonijeti bili su prisutni u nekoliko tih bolesnika i mogli su neovisno povećati rizik od napadaja. U ispitivanju PREVAIL napadaji su se javili u jednog bolesnika (0,1%) od 871 bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju liječenih dnevnom dozom od 160 mg enzalutamida i u jednog bolesnika (0,1%) koji je primao placebo. U ispitivanju u kojem se kao kontrola koristio bikalutamid, napadaji su se javili u 3 bolesnika (0,8%) od 380 bolesnika liječenih enzalutamidom koji ranije nisu primali kemoterapiju i u jednog bolesnika (0,3%) od 387 bolesnika koji su primali bikalutamid.

U ispitivanju s jednom aktivnom skupinom bolesnika u kojem je cilj bio ocijeniti incidenciju napadaja u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za napadaje (gdje je 1,6 % bolesnika imalo napadaje u

anamnezi), kod 8 od 366 (2,2 %) bolesnika liječenih enzalutamidom su se razvili napadaji. Srednje trajanje liječenja bilo je 9,3 mjeseca.

Mehanizam kojim enzalutamid može sniziti prag napadaja nije poznat, ali može biti povezan s podacima iz ispitivanja *in vitro* koji su pokazali da se enzalutamid i njegov djelatni metabolit vežu za kloridni kanal GABA receptora i mogu inhibirati njegovu aktivnost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji antidot za enzalutamid. U slučaju predoziranja liječenje enzalutamidom treba prekinuti i započeti s općim potpornim mjerama, uzimajući u obzir poluvijek od 5,8 dana. Bolesnici mogu imati povećan rizik od napadaja nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anti-androgeni, antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BB04.

Mehanizam djelovanja

Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i odgovara na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Usprkos niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora i dalje potiče progresiju bolesti. Za stimulaciju rasta tumorskih stanica putem androgenih receptora potrebna je lokalizacija u jezgri i vezanje za DNK. Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgri i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju faze III (AFFIRM) u bolesnika u kojih prethodna kemoterapija docetakselom nije bila uspješna, razina PSA snizila se za najmanje 50% u odnosu na početnu u 54% bolesnika liječenih enzalutamidom naspram 1,5% bolesnika koji su primali placebo.

U drugom kliničkom ispitivanju faze III (PREVAIL) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika=74,5%, $p < 0,0001$).

U kliničkom ispitivanju faze II (TERRAIN) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali bikalutamid, 82,1% naspram 20,9% (razlika=61,2%, $p < 0,0001$).

U ispitivanju s jednom aktivnom skupinom (9785-CL-0410) bolesnika prethodno liječenih abirateronom (i prednizonom) u trajanju od najmanje 24 tjedna, 22,4% ispitanika je imalo $\geq 50\%$

sniženje razina PSA u odnosu na početnu vrijednost. S obzirom na prethodnu kemoterapiju, ishodni udjela bolesnika s $\geq 50\%$ smanjenjem razina PSA bili su 22,1% i 23,2%, za skupinu bolesnika koji nisu prethodno liječeni kemoterapijom odnosno skupinu bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost enzalutamida utvrđena je u dva randomizirana, placebo kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze III [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] na bolesnicima s progresivnim metastatskim karcinomom prostate kod kojih je liječenje androgenom deprivacijom bilo neuspješno [analog LHRH ili nakon bilateralne orhidektomije]. Ispitivanje PREVAIL uključivalo je bolesnike koji ranije nisu primali kemoterapiju; dok je ispitivanje AFFIRM uključivalo bolesnike koji su ranije primali docetaksel. Svi bolesnici nastavili su primati analog LHRH ili su prethodno bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji. U skupini s aktivnim liječenjem, Xtandi je primjenjivan peroralno u dozi od 160 mg na dan. U oba klinička ispitivanja, bolesnici u kontrolnoj skupini su primali placebo, te je bolesnicima bilo dopušteno, ali se to nije zahtijevalo, da uzimaju prednizon (dopuštena maksimalna dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili odgovarajućeg ekvivalenta).

Promjene serumske koncentracije PSA same po sebi ne predskazuju uvijek i kliničku korist od liječenja. Stoga je u oba ispitivanja preporučeno da bolesnici nastave uzimati ispitivani lijek sve dok se ne zadovolje kriteriji za prekid liječenja, kako je specificirano u nastavku za svako ispitivanje.

Ispitivanje MDV3100-03 (PREVAIL) (bolesnici koji ranije nisu primali kemoterapiju)

Ukupno 1717 asimptomatskih ili blago simptomatskih bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju randomizirano je u omjeru 1:1 za uzimanje ili enzalutamida peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 872) ili placebo peroralno jedanput na dan (N = 845). Bolesnici s visceralnom bolešću, bolesnici s blagim do umjerenim zatajenjem srca u anamnezi (prema NYHA klasifikaciji stupanj 1 ili 2) i bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se smatra da snižuju prag za napadaje smjeli su biti uključeni u ispitivanje. Bolesnici koji su imali napadaje u anamnezi ili stanje koje može predisponirati za pojavu napadaja te bolesnici s umjerenom ili jakom boli uzrokovanom karcinomom prostate isključeni su iz ispitivanja. Uzimanje ispitivanog lijeka nastavilo se sve do pojave progresije bolesti (dokaz radiografske progresije, pojava koštanog događaja ili klinička progresija) i započinjanja ili citotoksične kemoterapije ili nekog ispitivanog lijeka, ili do pojave znakova neprihvatljive toksičnosti.

Demografski podaci bolesnika i početne karakteristike bolesti bili su uravnoteženi između ispitivanih skupina. Medijan dobi iznosio je 71 godinu (u rasponu 42-93), a distribucija prema rasi bila je 77% bijele rase, 10% azijati, 2% crne i 11% druge ili nepoznate rase. Opće stanje šezdeset i osam posto (68%) bolesnika prema ECOG-skali ocijenjeno je statusom 0, a 32% bolesnika imalo je ECOG-status 1. Procjena boli na početku ispitivanja iznosila je 0-1 (asimptomatski) u 67% bolesnika, i 2-3 (blago simptomatski), u 32% bolesnika, kako je definirano Kratkim upitnikom o boli (engl. *Brief Pain Inventory Short Form*) (najjača bol tijekom zadnjih 24 sata na ljestvici od 0 do 10). Oko 45% bolesnika u trenutku uključivanja u ispitivanje imalo je mjerljivu bolest mekog tkiva, a 12% bolesnika imalo je visceralne metastaze (pluća i/ili jetra).

Mjere koprimarynih ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS prema engl. *radiographic progression-free survival*). Uz mjere koprimarynih ishoda, korist je ocjenjivana i pomoću vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije, najboljeg sveukupnog odgovora mekog tkiva, vremena do pojave prvog koštanog događaja, odgovora PSA (smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), vremena do progresije PSA i vremena do smanjenja ukupnog FACT-P rezultata (od engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*)

Radiografska progresija ocijenjena je pomoću ispitivanja sekvencijalnog oslikavanja, kako je to definirano kriterijima PCWG2 (od engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (za koštane lezije) i/ili kriterijima RECIST v 1.1 (od engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (za lezije mekih tkiva). U analizi rPFS koristio se centralni pregled radiografske procjene progresije.

U vrijeme unaprijed planirane interim analize ukupnog preživljenja nakon 540 smrti, liječenje enzalutamidom pokazalo je statistički značajno povećanje ukupnog preživljenja u usporedbi s placebom, sa smanjenjem rizika od smrti za 29,4% [omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] = 0,706, (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Ažurirana analiza podataka o preživljenju provedena je nakon 784 smrti. Rezultati ove analize bili su konzistentni s onima iz interim analize (Tablica 2, Slika 1). U ažuriranoj analizi 52% bolesnika liječenih enzalutamidom i 81% bolesnika liječenih placebom primilo je naknadne terapije za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, koje mogu produljiti ukupno preživljenje.

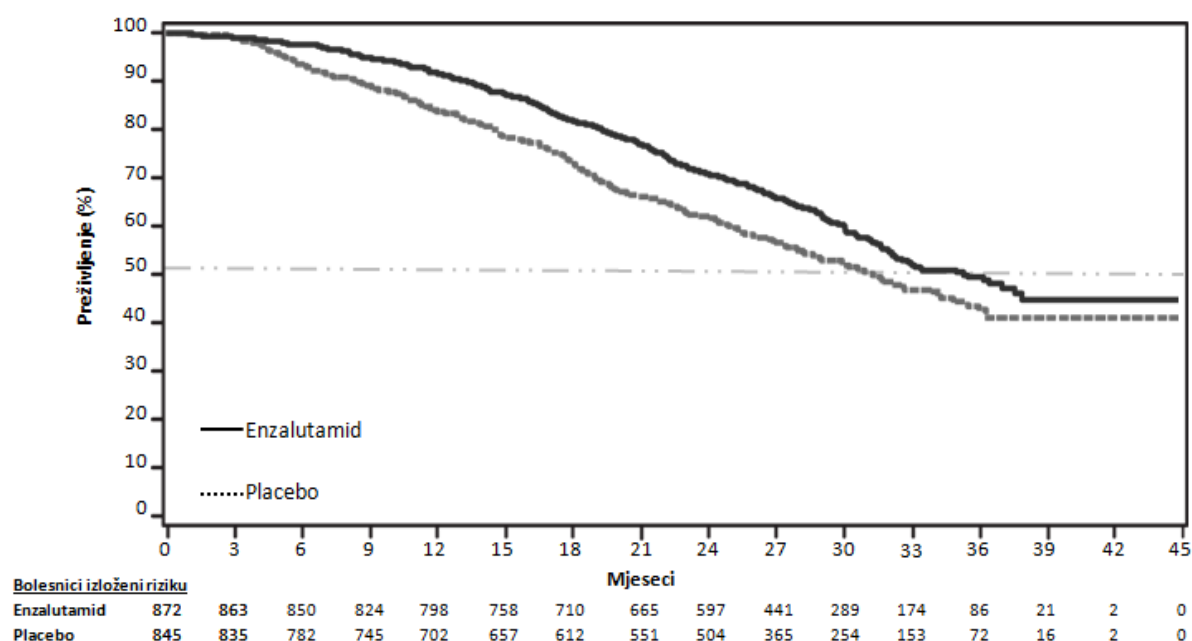
Tablica 2: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebom u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Unaprijed planirana interim analiza		
Broj smrti (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
P-vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Ažurirana analiza preživljenja		
Broj smrti (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,3 (32,2; ND)	31,3 (28,8; 34,2)
P-vrijednost ^a	0,0002	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

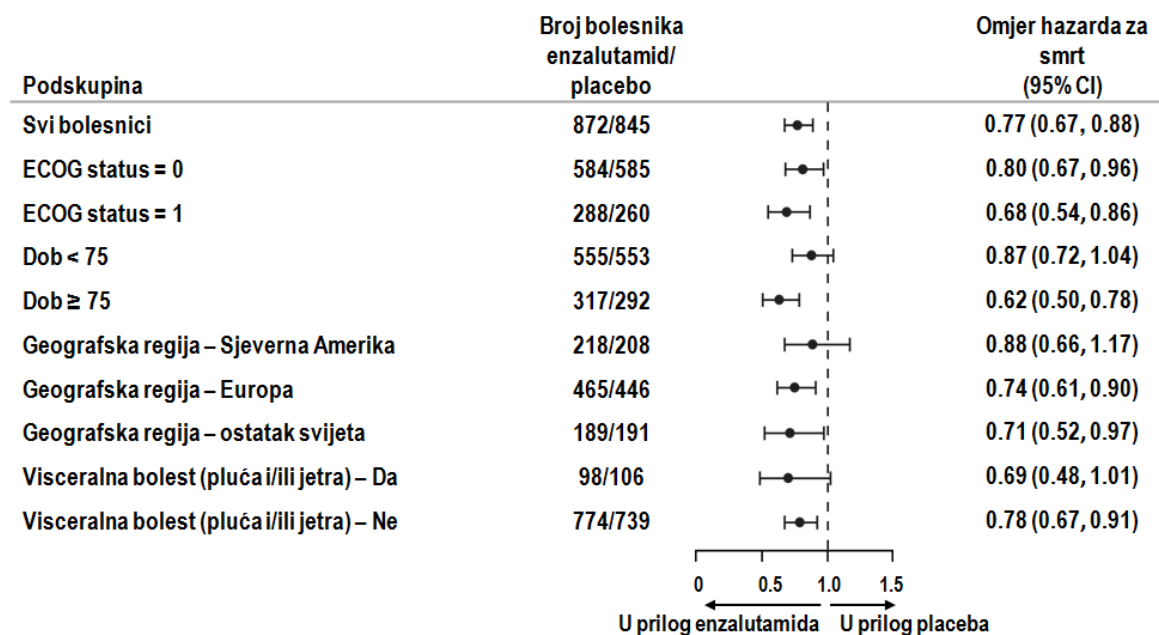
^a) P-vrijednost je dobivena pomoću nestratificiranog log-rank testa

^b) Omjer hazarda je dobiven pomoću nestratificiranog modela proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda <1 govori u prilog enzalutamida
ND: nije dostignut

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja na temelju ažurirane analize preživljenja u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

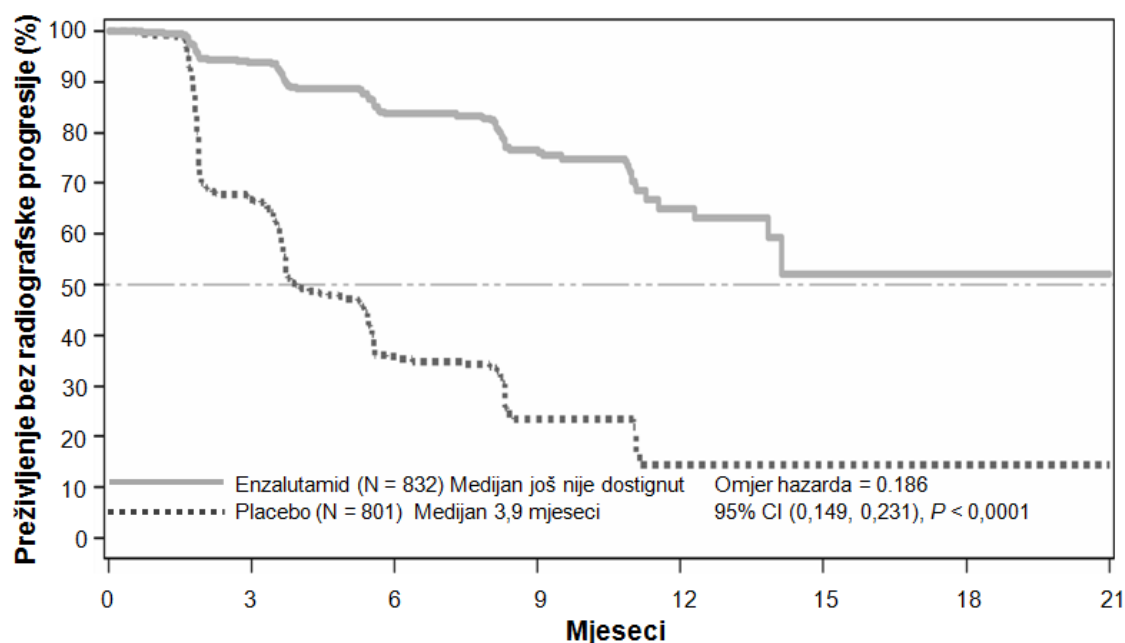


Slika 2: Ažurirana analiza ukupnog preživljenja po podskupinama: omjer hazarda i 95%-tni interval pouzdanosti u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



U unaprijed planiranoj analizi rPFS-a, pokazano je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina s 81,4%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti HR = 0,186 (95% CI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. 118 (14%) bolesnika liječenih enzalutamidom i 321 (40%) bolesnik liječen placeboom imali su događaj. Medijan rPFS-a nije dostignut (95% CI: 13,8; nije dostignuto) u skupini liječenoj enzalutamidom i iznosio je 3,9 mjeseci (95% CI: 3,7; 5,4) u skupini liječenoj placeboom (Slika 3). Dosljedna korist u smislu rPFS-a primijećena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika (npr. dob, početni ECOG status, početna vrijednost PSA i LDH, Gleason zbroj u trenutku postavljanja dijagnoze i visceralne metastaze kod probira). Unaprijed planirana analiza praćenja rPFS-a temeljena na procjeni radiografske progresije od strane ispitivača pokazala je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina sa 69,3%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti [HR = 0,307 (95% CI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Medijan rPFS-a iznosio je 19,7 mjeseci u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,4 mjeseci u placebo skupini.

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



Bolesnici izloženi riziku

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

U vrijeme primarne analize randomizirano je 1633 bolesnika.

Osim mjera koprimarynih ishoda djelotvornosti, statistički značajna poboljšanja također su pokazana u sljedećim prospektivno definiranim mjerama ishoda.

Medijan vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije iznosio je 28,0 mjeseci u bolesnika koji su primali enzalutamid i 10,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR = 0,350, 95% CI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Udio bolesnika liječenih enzalutamidom s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja, koji su imali objektivni odgovor mekog tkiva na liječenje bio je 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) u odnosu na 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) bolesnika koji su primali placebo. Apsolutna razlika u objektivnom odgovoru mekog tkiva na liječenje između skupina liječenih enzalutamidom odnosno placebo iznosila je 53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%, $p < 0,0001$). Potpuni odgovor zabilježen je u 19,7% bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s 1,0% bolesnika liječenih placebo, a parcijalni odgovor zabilježen je u 39,1% bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na 3,9% bolesnika liječenih placebo.

Enzalutamid je značajno smanjio rizik za pojavu prvog koštanog događaja za 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,610; 0,844) p -vrijednost $< 0,0001$]. Koštani događaj definiran je kao terapija zračenjem ili kirurški zahvat na kosti zbog karcinoma prostate, patološke frakture kosti, kompresija kralježnične moždine ili promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli. Analiza je uključila 587 koštanih događaja, od kojih je 389 (66,3%) bilo zračenje kosti, 79 (13,5%) kompresija kralježnične moždine, 70 (11,9%) patološka fraktura kosti, 45 (7,6%) promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli i 22 (3,7%) kirurški zahvati na kostima.

Bolesnici koji su primali enzalutamid pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definirano kao $\geq 50\%$ -tno smanjenje u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika = 74,5%, $p < 0,0001$).

Medijan vremena do progresije PSA prema kriterijima PCWG2 iznosio je 11,2 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,169, (95% CI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Liječenje enzalutamidom snizilo je rizik za smanjenje rezultata FACT-P za 37,5% u usporedbi s placebom ($p < 0,001$). Medijan vremena do smanjenja rezultata FACT-P iznosio je 11,3 mjeseca u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,6 mjeseci u skupini liječenoj placebom.

Ispitivanje 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolesnici koji ranije nisu primali kemoterapiju)

Ispitivanje TERRAIN uključivalo je 375 bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju niti antiandrogenu terapiju i koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 184) ili u skupinu koja je primala bikalutamid u dozi od 50 mg jednom dnevno (N = 191). Medijan PFS-a je bio 15,7 mjeseci za bolesnike na enzalutamidu naspram 5,8 mjeseci za bolesnike na bikalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Preživljenje bez progresije bolesti određivalo se na temelju objektivnog dokaza radiografske progresije bolesti procijenjenog neovisnim centralnim pregledom, koštanih događaja, započinjanja nove antineoplastične terapije ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god se dogodi ranije. Dosljedna korist u smislu PFS-a primijećena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika.

Ispitivanje CRPC2 (AFFIRM) (bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju)

Djelotvornost i sigurnost enzalutamida bile su procijenjene u randomiziranom, placebom kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s metastatskim CRPC-om koji su primali docetaksel i uzimali analog hormona LHRH ili im je napravljena orhidektomija. Ukupno je bilo randomizirano 1199 bolesnika u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala enzalutamid peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 800) i skupinu koja je primala placebo jedanput na dan (N = 399). Bolesnici su smjeli, ali nisu morali uzimati prednizon (maksimalna dopuštena dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili ekvivalent). Bolesnici randomizirani u te skupine trebali su nastaviti s liječenjem sve do progresije bolesti (definirane kao potvrđena radiografska progresija ili pojava koštanog događaja) ili početka novog sistemskog antineoplastičkog liječenja, neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja.

Sljedeće demografske značajke bolesnika i značajke bolesti na početku bile su ravnomjerno raspoređene između terapijskih skupina. Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon 41-92), a rasna raspodjela bila je 93% bijelaca, 4% crnaca, 1% azijata i 2% drugih rasa. Ocjena općeg stanja prema ECOG-u iznosila je 0-1 u 91,5% bolesnika i 2 u 8,5% bolesnika; 28% bolesnika imalo je prosječnu ocjenu na Kratkom upitniku o boli ≥ 4 (prosječno najjača bol koju je bolesnik prijavio u prethodna 24 sata izračunata iz sedam dana prije randomizacije). Većina (91%) bolesnika imala je metastaze u kostima, dok su pluća i/ili jetra bili zahvaćeni u njih 23%. Pri uključanju u ispitivanje, 41% randomiziranih bolesnika imalo je progresiju bolesti samo po PSA, dok je 59% bolesnika imalo radiološke znakove progresije bolesti. Na početku je 51% bolesnika bilo na bisfosfonatima.

Ispitivanje AFFIRM isključilo je bolesnike sa zdravstvenim stanjima koja su mogla povećati mogućnost napadaja (vidjeti dio 4.8) i koji su uzimali lijekove za koje se zna da snižavaju prag za napadaje te one koji su imali klinički značajnu kardiovaskularnu bolest poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda ili nestabilne angine, zatajenja srca stupnja III ili IV prema New York Heart Association (osim ako je ejekcijska frakcija bila $\geq 45\%$), klinički značajne ventrikularne aritmije ili AV blok (bez trajnog elektrostimulatora srca).

Protokolom planirana prijevremena analiza nakon 520 smrti pokazala je statistički značajnu superiornost u ukupnom preživljenju bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s placebom (Tablica 3 i Slike 4 i 5).

Tablica 3: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebo u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

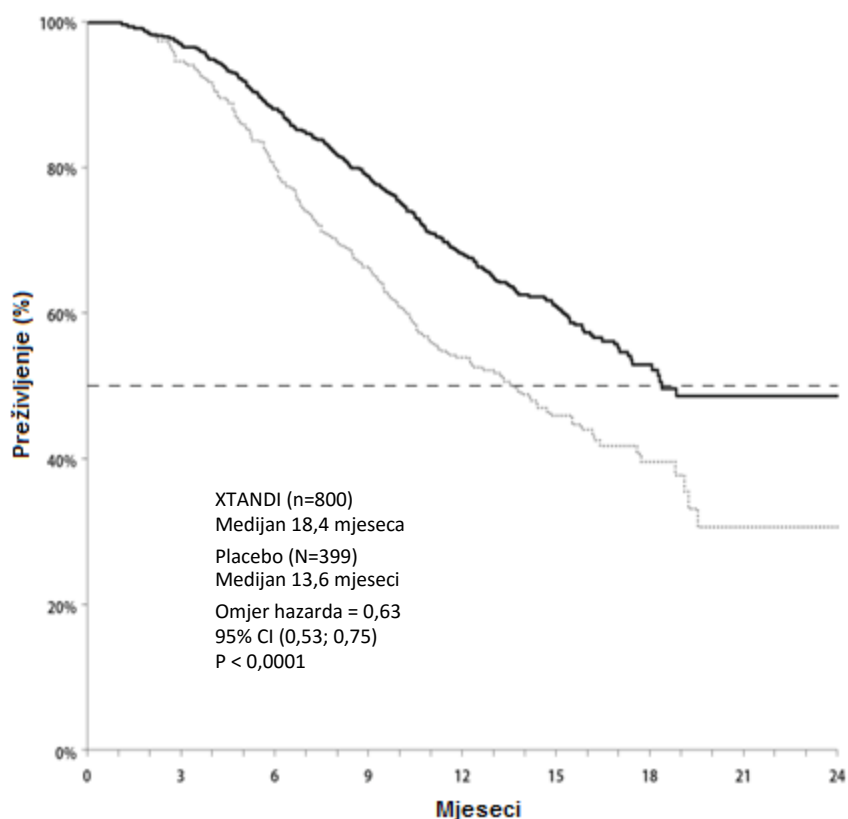
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrti (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,4 (17,3; ND)	13,6 (11,3; 15,8)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a P-vrijednost je dobivena pomoću log-rang testa stratificiranog prema ocjeni općeg stanja bolesnika po ECOG-u (0-1 naspram 2) i prosječnoj ocjeni boli (< 4 naspram ≥ 4)

^b Omjer hazarda je dobiven pomoću stratificiranog modela proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda < 1 u korist enzalutamida.

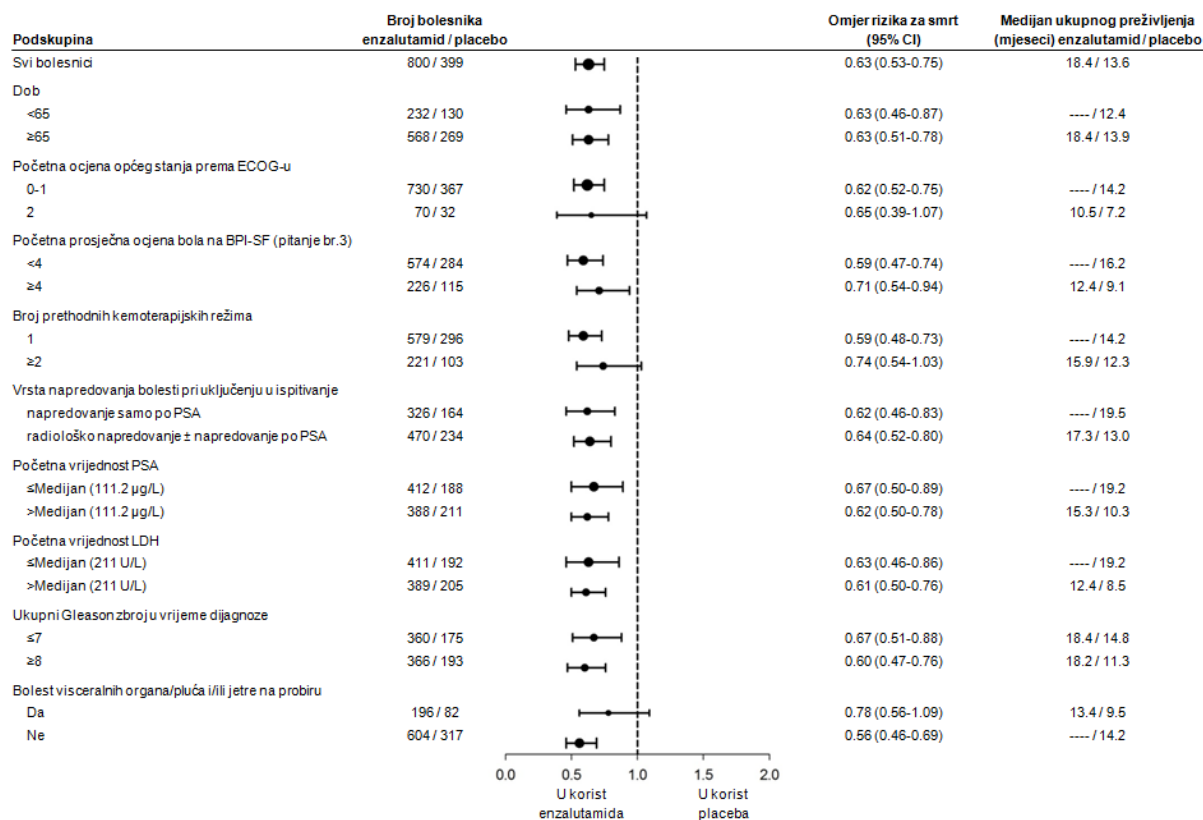
ND: nije dostignut

Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje općeg preživljenja u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)



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

Slika 5: Ukupno preživljenje po podskupinama u ispitivanju AFFIRM – omjer hazarda i 95% interval pouzdanosti



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: prostata specifični antigen

Uz opaženo poboljšanje ukupnog preživljenja, ključne mjere sekundarnih ishoda (progresija bolesti prema PSA, preživljenje bez radiološke progresije bolesti i vrijeme do prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagodbe za višestruko testiranje.

Preživljenje bez radiološke progresije bolesti prema procjeni ispitivača pomoću RECIST kriterija verzija 1.1 za meko tkivo i pojave 2 ili više koštanih lezija na snimci kostiju iznosilo je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,9 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analiza je uključila 216 smrti bez dokumentirane progresije bolesti i 645 dokumentiranih progresija bolesti, među kojima se 303 (47%) odnosilo na progresiju bolesti u mekim tkivima, 268 (42%) na progresiju koštanih lezija, a 74 (11%) i na meka tkiva i na koštane lezije.

Potvrđeno sniženje PSA za 50% odnosno 90% bilo je prisutno u 54,0% odnosno 24,8% bolesnika liječenih enzalutamidom i u 1,5% odnosno 0,9% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,0001$). Medijan vremena do progresije bolesti prema PSA iznosio je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 3,0 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,248, 95% CI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Medijan vremena do prvog koštanog događaja iznosio je 16,7 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 13,3 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo (omjer hazarda = 0,688, 95% CI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Koštani događaj bio je definiran kao zračenje ili kirurško liječenje kosti, patološki prijelom kosti, kompresija leđne moždine ili promjena antineoplastičke terapije zbog liječenja koštane boli. Analiza je uključila 448 koštanih događaja, od kojih je 277 događaja (62%) bilo zračenje kosti, 95 događaja (21%) bili su kompresija leđne moždine, 47 događaja (10%) bili su patološki prijelomi kosti, 36 događaja (8%) bili su promjena antineoplastičke terapije za liječenje koštane boli i 7 događaja (2%) bili su kirurški zahvati na kosti.

9785-CL-0410 kliničko ispitivanje (enzalutamid nakon primjene abiraterona u bolesnika s metastatskim CRPC-om)

Kliničko ispitivanje uključivalo je jednu skupinu od 214 bolesnika s uznapredovalim metastatskim CRPC-om koji su liječeni enzalutamidom (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 tjedna liječenja abirateronacetatom i prednizonom. Medijan rPFS (preživljenje bez radiološke progresije, koje je mjera primarnog ishoda) bio je 8,1 mjeseci (95% CI: 6,1; 8,3). Medijan OS nije postignut. PSA odgovor (definiran kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) iznosio je 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Za 145 bolesnika koji su ranije primili kemoterapiju, medijan rPFS je bio 7,9 mjeseci (95% CI: 5,5; 10,8). PSA odgovor je bio 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9).

Za 69 bolesnika koji nisu ranije primili kemoterapiju, medijan rPFS je bio 8,1 mjeseci (95% CI: 5,7; 8,3). PSA odgovor je bio 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Iako je u nekih bolesnika odgovor na liječenje enzalutamidom nakon abiraterona bio ograničen, razlog tome trenutno je nepoznat. Dizajn ispitivanja nije mogao prepoznati bolesnike koji će vjerojatno imati koristi, kao niti redoslijed kojim bi enzalutamid i abirateron trebali biti optimalno primijenjeni.

Starije osobe

Od 1671 bolesnika u ispitivanjima faze III koji su primili enzalutamid, 1261 bolesnika (75%) je bilo u dobi od 65 ili više godina, a 516 bolesnika (31%) u dobi od 75 ili više godina. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti primjene ili djelotvornosti između ovih bolesnika starije dobi i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja enzalutamida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Enzalutamid je loše topiv u vodi. Topivost enzalutamida je poboljšana kaprilokaproil makrogolgliceridima koji djeluju kao emulgator/surfaktant. U pretkliničkim je ispitivanjima apsorpcija enzalutamida bila povećana kada se rastopio u kaprilokaproil makrogolgliceridima.

Farmakokinetika enzalutamida procijenjena je u bolesnika s karcinomom prostate i u zdravih muških ispitanika. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 5,8 dana (raspon 2,8 do 10,2 dana), a stanje dinamičke ravnoteže postiže se za približno mjesec dana. Kod svakodnevne peroralne primjene, enzalutamid se nakuplja približno 8,3 puta više nego kod primjene jednokratne doze. Svakodnevne promjene koncentracije u plazmi su male (omjer najviše i najniže vrijednosti je 1,25). Klirens enzalutamida prvenstveno se odvija putem jetrenog metabolizma, stvaranjem djelatnog metabolita koji je jednako aktivan kao enzalutamid i cirkulira u približno istoj koncentraciji u plazmi kao i enzalutamid.

Apsorpcija

Apsorpcija enzalutamida nakon peroralne primjene tableta ocjenjivala se u zdravih dobrovoljaca muškog spola nakon jedne doze Xtandi filmom obloženih tableta od 160 mg, a za predviđanje farmakokinetičkog profila u stanju dinamičke ravnoteže koristili su se farmakokinetičko modeliranje i simulacija. Na temelju tih predviđanja, kao i drugih potpornih podataka, medijan vremena do postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija enzalutamida (C_{max}) iznosi 2 sata (raspon: 0,5 - 6 sati), a farmakokinetički profili enzalutamida i njegovog djelatnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže slični su kod primjene tableta i kod primjene Xtandi mekih kapsula. Nakon peroralne primjene kapsula (Xtandi u dozi od 160 mg na dan) u bolesnika s metastatskim CRPC-om, srednja plazmatska vrijednost C_{max} enzalutamida i njegovog djelatnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% koeficijent varijacije, CV) odnosno 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Na temelju ispitivanja masene bilance u ljudi, procijenjena apsorpcija enzalutamida nakon peroralne primjene iznosi najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efluksnih prijenosnika P-gp ili BCRP.

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije. U kliničkim je ispitivanjima Xtandi bio primjenjivan bez obzira na hranu.

Distribucija

Prosječni prividni volumen distribucije (V/F) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 110 l (29% CV). Volumen distribucije enzalutamida veći je od volumena ukupne vode u tijelu, što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Ispitivanja u glodavaca pokazuju da enzalutamid i njegov djelatni metabolit mogu prijeći krvno-moždanu barijeru.

Enzalutamid je 97% do 98% vezan za proteine plazme, prvenstveno albumin. Djelatni metabolit je 95% vezan za proteine plazme. *In vitro* nije primijećeno međusobno istiskivanje s proteina između enzalutamida i drugih lijekova s visokim afinitetom vezivanja (varfarin, ibuprofen i salicilatna kiselina).

Biotransformacija

Enzalutamid se opsežno metabolizira. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-desmetil enzalutamid (djelatni) i derivat karboksilne kiseline (nedjelatan). Enzalutamid metabolizira CYP2C8 i u manjoj mjeri CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5), od kojih oba igraju ulogu u stvaranju djelatnog metabolita. *In vitro* se N-desmetil enzalutamid metabolizira do metabolita karboksilatne kiseline pomoću karboksilesteraze 1, koja također ima manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do metabolita karboksilatne kiseline. N-desmetil enzalutamid nije bio metaboliziran enzimima CYP *in vitro*.

U uvjetima kliničke primjene, enzalutamid je jaki induktor CYP3A4, umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19 i nema klinički važan učinak na CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Prosječni prividni klirens (CL/F) enzalutamida u bolesnika kreće se u rasponu od 0,520 do 0,564 l/sat.

Nakon peroralne primjene ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% radioaktivnosti bude otkriveno do 77 dana nakon primjene doze: 71,0% otkrije se u mokraći (prvenstveno u obliku nedjelatnog metabolita, s time da su enzalutamid i djelatni metabolit prisutni u tragovima), a 13,6% otkrije se u stolici (0,39% doze u obliku neizmijenjenog enzalutamida).

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1; i N-desmetil enzalutamid nije supstrat za P-gp ili BCRP.

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid i njegovi glavni metaboliti ne inhibiraju sljedeće transportere u klinički važnim koncentracijama: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ili OAT1.

Linearnost

Nisu opažena nikakva velika odstupanja od proporcionalnosti dozi u rasponu doza od 40 do 160 mg. Vrijednosti C_{min} enzalutamida i njegovog djelatnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže kod pojedinih bolesnika ostale su konstantne tijekom više od godinu dana kronične terapije, što ukazuje na vremenski linearnu farmakokinetiku nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije završeno nijedno službeno ispitivanje enzalutamida kod oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici sa serumskim kreatininom > 177 μmol/l (2 mg/dl) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s vrijednostima izračunatog klirensa kreatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule). Enzalutamid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) ili završnom fazom zatajenja bubrega i savjetuje se oprez kad se liječe ti bolesnici. Enzalutamid se

najvjerojatnije neće ukloniti u značajnoj količini povremenom hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantom peritonejskom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo izražen učinak na ukupnu izloženost enzalutamidu ili njegovim aktivnim metabolitima. Poluvijek enzalutamida je bio udvostručen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (10,4 dana u usporedbi sa 4,7 dana), što može biti povezano s povećanom distribucijom u tkiva.

Farmakokinetika enzalutamida bila je provjerena u ispitanika s početnim blagim (N = 6), umjerenim (N = 8), ili teškim (N = 8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, odnosno C) i u 22 usklađena kontrolna ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon jednokratne peroralne doze enzalutamida od 160 mg, AUC i C_{max} enzalutamida povećali su se za 5% odnosno 24% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 29% a C_{max} smanjio za 11%, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 5% a C_{max} smanjio za 41%, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC i C_{max} su se u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre povećali za 14% odnosno 19%, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 14% a C_{max} smanjio za 17%, a u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 34% a C_{max} smanjio za 27%, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

Rasa

Većina bolesnika u kliničkim ispitivanjima (> 84%) bili su bijelci. Na temelju farmakokinetičkih podataka dobivenih tijekom ispitivanja na japanskim bolesnicima s karcinomom prostate, nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti između Japanaca i bijelaca. Nema dovoljno podataka za procjenu mogućih razlika u farmakokinetici enzalutamida u drugih rasa.

Starije osobe

Nije opažen klinički važan učinak dobi na farmakokinetiku enzalutamida u analizi populacijske farmakokinetike u starijih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Liječenje skotnih ženki miševa enzalutamidom rezultiralo je povećanom incidencijom embrio-fetalnih smrti, te vanjskim i skeletnim promjenama. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti enzalutamida, ali u ispitivanjima na štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana) zabilježeni su atrofija, aspermija/hipospermija i hipertrofija/hiperplazija reproduktivnog sustava, što je sukladno farmakološkom djelovanju enzalutamida. U ispitivanjima na miševima (4 tjedna), štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana), promjene u reproduktivnim organima povezane s enzalutamidom sastojale su se od smanjenja težine organa s atrofijom prostate i pasjemenika. Hipertrofija i/ili hiperplazija Leydigovih stanica primijećene su u miševa (4 tjedna) i pasa (39 tjedana). Dodatne promjene u reproduktivnim tkivima uključivale su hipertrofiju/hiperplaziju pituitarne žlijezde i atrofijsku sjemenih mjehurića u štakora i testikularnu hipospermiju i degeneraciju sjemenovoda u pasa. Razlike s obzirom na spol bile su zabilježene u mliječnim žlijezdama štakora (atrofija kod mužjaka i lobularna hiperplazija kod ženki). Promjene u reproduktivnim organima u obje životinjske vrste bile su sukladne farmakološkom djelovanju enzalutamida i povukle su se potpuno ili djelomično nakon 8-tjednog razdoblja oporavka. Nije bilo drugih važnih promjena u kliničkoj patologiji ili patohistologiji drugih organskih sustava, uključujući jetru, niti u jedne od ove dvije životinjske vrste.

Ispitivanja u gravidnih ženki štakora su pokazala da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prelaze u fetus. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida 14. dana graviditeta u ženki, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indicirane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost kod fetusa je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je niža nego ona u plazmi majke s omjerom tkivo/plazma 0,27. Radioaktivnost u fetusa se smanjila na 0,08 puta maksimalne koncentracije nakon 72 sata od primjene.

Ispitivanja kod ženki štakora u laktaciji, pokazala su da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida ženka štakora u laktaciji, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indicirane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost u mlijeku je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je do 3,54 puta viša u odnosu na plazmu ženke. Rezultati ispitivanja su također pokazali da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prenose putem mlijeka u tkivo novookočene mladunčadi te se naknadno eliminiraju.

Enzalutamid nije izazvao mutacije na testu mikrobiološke mutageneze (Amesov test) i nije bio klastogen ni u *in vitro* citogenetskom testu na stanicama mišjeg limfoma niti u *in vivo* mišjem mikronukleusnom testu. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama za procjenu kancerogenosti enzalutamida. Enzalutamid nije bio fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hipromelozaacetat sukcinat
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
talk
makrogol (8000)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete od 40 mg

Kartonski omot koji sadrži PVC/PCTFE/aluminijski blister s 28 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 112 filmom obloženih tableta (4 omota).

Filmom obložene tablete od 80 mg

Kartonski omot koji sadrži PVC/PCTFE/aluminijski blister s 14 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 56 filmom obloženih tableta (4 omota).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/846/002 (filmom obložena tableta 40 mg)
EU/1/13/846/003 (filmom obložena tableta 80 mg)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg meke kapsule
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 40 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

112 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/846/001 112 mekih kapsula

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xtandi 40 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OMOT BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg meke kapsule
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 40 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sorbitol (E420).
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xtandi 40 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/846/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xtandi 40 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/846/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xtandi 80 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OMOT BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xtandi 40 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OMOT BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete
enzalutamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

ponedjeljak
utorak
srijeda
četvrtak
petak
subota
nedjelja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

xtandi 80 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 40 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Xtandi 80 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Xtandi 40 mg meke kapsule enzalutamid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu ovu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xtandi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xtandi
3. Kako uzimati Xtandi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xtandi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xtandi i za što se koristi

Xtandi sadrži djelatnu tvar enzalutamid. Xtandi se primjenjuje za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate koji se proširio na druge dijelove tijela.

Kako Xtandi djeluje

Xtandi je lijek koji djeluje blokiranjem djelovanja hormona koji se zovu androgeni (kao što je testosteron). Blokiranjem androgena, enzalutamid zaustavlja rast i diobu stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xtandi

Nemojte uzimati Xtandi:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na enzalutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili možete zatrudnjeti (vidjeti 'Trudnoća, dojenje i plodnost').

Upozorenja i mjere opreza

Napadaji

Napadaji su zabilježeni u 5 na svakih 1000 osoba koje su uzimale Xtandi i kod manje od jedne na svakih 1000 osoba koje su uzimale placebo (vidjeti također 'Drugi lijekovi i Xtandi' u ovom dijelu i dio 4, 'Moguće nuspojave').

Neke situacije u kojima možete imati povišen rizik od napadaja uključuju:

- ako ste prije imali epizode napadaja
- ako ste nekada imali ozbiljnu ozljedu glave ili traumu glave
- ako ste imali određenu vrstu moždanog udara
- ako ste imali tumor mozga ili rak koji se je proširio na mozak
- ako redovito ili povremeno pijete jako velike količine alkohola
- ako uzimate lijek koji može izazvati napadaje ili povećati osjetljivost na nastanak napadaja

(vidjeti 'Drugi lijekovi i Xtandi', niže)

Ako doživite napadaj tijekom liječenja:

Prestanite uzimati Xtandi i nemojte više uzimati kapsule. Čim prije posjetite liječnika.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod bolesnika liječenih lijekom Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi PRES-a, rijetkog, reverzibilnog stanja koje uključuje mozak. Ako imate napadaj, glavobolju koja se pojačava, smetenost, sljepoću ili druge probleme s vidom, obratite se što prije Vašem liječniku. (Također vidjeti dio 4 'Moguće nuspojave').

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Xtandija

- ako uzimate neke lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, acenokumarol)
- ako imate tegobe s jetrom
- ako imate tegobe s bubrezima

Obavijestite Vašeg liječnika ukoliko imate:

Bilo kakav poremećaj srca ili krvnih žila, uključujući poremećaje srčanog ritma (aritmija), ili uzimate lijekove za navedene poremećaje. Rizik od poremećaja srčanog ritma može biti povišen prilikom uzimanja lijeka Xtandi.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Xtandi

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Morate znati imena lijekova koje uzimate. Imajte sa sobom popis tih lijekova kako biste ga mogli pokazati liječniku kad Vam propisuje novi lijek. Ne smijete početi ili prestati uzimati neki lijek prije nego što o tome razgovarate s liječnikom koji je propisao Xtandi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Kad se uzimaju istovremeno s lijekom Xtandi, ovi lijekovi mogu povećati rizik od napadaja:

- određeni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje astme i bolesti dišnog sustava (npr. aminofilin, teofilin)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje određenih psihijatrijskih poremećaja kao što su depresija i shizofrenija (npr. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litij, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptilin, desipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- određeni lijekovi za liječenje boli (npr. petidin)

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeće lijekove. Ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Xtandi ili Xtandi može utjecati na učinak tih lijekova.

To uključuje određene lijekove koji se primjenjuju za:

- snižavanje kolesterola (npr. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- liječenje boli (npr. fentanil, tramadol)
- liječenje raka (npr. kabazitaksel)
- liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- liječenje određenih psihijatrijskih poremećaja kao što su jaka tjeskoba ili shizofrenija (npr. diazepam, midazolam, haloperidol)
- liječenje poremećaja spavanja (npr. zolpidem)
- liječenje srčanih bolesti ili snižavanje krvnog tlaka (npr. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- liječenje ozbiljnih bolesti povezanih s upalom (npr. deksametazon, prednizolon)

- liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, ritonavir)
- liječenje bakterijskih infekcija (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- liječenje poremećaja štitne žlijezde (npr. levotiroksin)
- liječenje gihta (npr. kolhicin)
- sprječavanje srčanih bolesti ili moždanog udara (dabigatran eteksilat)

Xtandi može interferirati sa određenim lijekovima za liječenje poremećaja srčanog ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol) ili može povisiti rizik za poremećaj srčanog ritma kada se primjenjuje istovremeno s nekim drugim lijekovima (npr. metadon (koristi se za smanjenje bolova i kao dio detoksikacije ovisnika), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotici koji se koriste za liječenje ozbiljnih mentalnih bolesti).

Obavijestite liječnika ako uzimate neki od gore navedenih lijekova. Možda će Vam trebati promijeniti dozu lijeka Xtandi ili nekog drugog lijeka koji uzimate.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- **Xtandi nije za primjenu u žena.** Ovaj lijek može štetiti nerođenom djetetu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda ako ga uzimaju trudnice. Žene koje su trudne, koje mogu zatrudnjeti ili koje doje ne smiju uzimati ovaj lijek.
- Ovaj bi lijek mogao utjecati na plodnost u muškarca.
- Ako imate spolne odnose sa ženom koja može zatrudnjeti, koristite prezervativ i drugu učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon liječenja ovim lijekom. Ako imate spolne odnose s trudnicom, koristite prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može umjereno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima ili strojevima s obzirom da nuspojave koje se mogu javiti kod primjene lijeka Xtandi uključuju napadaje. Ako imate povećan rizik za napadaje (vidjeti dio 2.), trebate se obratiti liječniku.

Xtandi sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite se liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Xtandi

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je 160 mg (četiri kapsule) i uzima se jedanput na dan u isto vrijeme.

Uzimanje lijeka Xtandi

- Kapsule progutajte cijele s vodom.
- Nemojte žvakati, otapati niti otvarati kapsule prije gutanja.
- Xtandi se može uzimati s hranom ili bez nje.

Dok uzimate Xtandi Vaš liječnik Vam može propisati i druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka Xtandi nego što trebate

Ako uzmete više kapsula nego što je propisano, prestanite uzimati Xtandi i obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od napadaja ili drugih nuspojava.

Ako zaboravite uzeti Xtandi

- Ako zaboravite uzeti Xtandi u uobičajeno vrijeme, uzmite svoju uobičajenu dozu čim se sjetite.
- Ako zaboravite uzeti Xtandi cijeli dan, uzmite uobičajenu dozu sljedećeg dana.
- Ako zaboravite uzeti Xtandi dulje od jednog dana, odmah se obratite liječniku.
- **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xtandi

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Napadaji

Napadaji su zabilježeni u 5 na svakih 1000 osoba koje su uzimale Xtandi i kod manje od jedne na svakih 1000 osoba koje su uzimale placebo.

Vjerojatnost nastanka napadaja je veća ako ovaj lijek uzmete u dozi višoj od preporučene, ako uzimate određene druge lijekove ili ako Vam je rizik za napadaje veći od uobičajenog (vidjeti dio 2).

Ako doživite napadaj, čim prije posjetite liječnika. Nemojte više uzimati Xtandi.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod bolesnika liječenih lijekom Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi PRES-a (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba), rijetkog, reverzibilnog stanja koje uključuje mozak. Ako imate napadaj, glavobolju koja se pojačava, smetenost, sljepoću ili druge probleme s vidom, obratite se što prije Vašem liječniku.

Druge moguće nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Umor, glavobolja, navale vrućine, visoki krvni tlak

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Padovi, prijelomi kostiju, osjećaj tjeskobe, suha koža, svrbež, otežano pamćenje, povećanje dojki u muškaraca (ginekomastija), simptomi sindroma nemirnih nogu (potreba pokretanja dijelova tijela, obično nogu, koja se ne može kontrolirati), smanjena koncentracija, zaboravljivost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Halucinacije, otežano prosuđivanje, nizak broj bijelih krvnih stanica

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Mišićna bol, grčevi mišića, mišićna slabost, bol u leđima, promjene u EKG-u (QT produljenje), nadražen želudac uključujući mučninu, osip, povraćanje, oticanje usana, jezika i/ili grla, smanjenje broja krvnih pločica (što može povećati rizik od krvarenja ili modrica na koži), proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xtandi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskom omotu i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte uzeti kapsule koje propuštaju, koje su oštećene ili pokazuju znakove nestručnog rukovanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xtandi sadrži

- Djelatna tvar je enzalutamid. Jedna kapsula sadrži 40 mg enzalutamida.
- Drugi sastojci kapsule su kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi, butilhidroksianizol (E320) i butilhidroksitoluen (E321).
- Sastojci ovojnice kapsule su želatina, otopina sorbitol sorbitana (vidjeti dio 2.), glicerol, titanijev dioksid (E171) i pročišćena voda.
- Sastojci tinte su crni željezov oksid (E172) i poli(vinilacetat) ftalat.

Kako Xtandi izgleda i sadržaj pakiranja

- Xtandi kapsule su bijele do gotovo bijele, duguljaste meke kapsule (približno 20 mm puta 9 mm) s oznakom "ENZ" otisnutom na jednoj strani.
- Jedna kutija sadrži 112 kapsula u 4 omota po 28 kapsula u svakom omotu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete

enzalutamid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu ovu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xtandi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xtandi
3. Kako uzimati Xtandi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xtandi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xtandi i za što se koristi

Xtandi sadrži djelatnu tvar enzalutamid. Xtandi se primjenjuje za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate koji se proširio na druge dijelove tijela.

Kako Xtandi djeluje

Xtandi je lijek koji djeluje blokiranjem djelovanja hormona koji se zovu androgeni (kao što je testosteron). Blokiranjem androgena, enzalutamid zaustavlja rast i diobu stanica raka prostate.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xtandi

Nemojte uzimati Xtandi:

- ako ste alergični na enzalutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni ili možete zatrudnjeti (vidjeti 'Trudnoća, dojenje i plodnost').

Upozorenja i mjere opreza

Napadaji

Napadaji su zabilježeni u 5 na svakih 1000 osoba koje su uzimale Xtandi i kod manje od jedne na svakih 1000 osoba koje su uzimale placebo (vidjeti također 'Drugi lijekovi i Xtandi' u nastavku i dio 4, 'Moguće nuspojave').

Neke situacije u kojima možete imati povišen rizik od napadaja uključuju:

- ako ste prije imali epizode napadaja
- ako ste nekada imali ozbiljnu ozljedu glave ili traumu glave
- ako ste imali određenu vrstu moždanog udara
- ako ste imali tumor mozga ili rak koji se je proširio na mozak
- ako redovito ili povremeno pijete jako velike količine alkohola

- ako uzimate lijek koji može izazvati napadaje ili povećati osjetljivost na nastanak napadaja (vidjeti 'Drugi lijekovi i Xtandi', niže)

Ako doživite napadaj tijekom liječenja:

Prestanite uzimati Xtandi i nemojte više uzimati tablete. Čim prije posjetite liječnika.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod bolesnika liječenih lijekom Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi PRES-a, rijetkog, reverzibilnog stanja koje uključuje mozak. Ako imate napadaj, glavobolju koja se pojačava, smetenost, sljepoću ili druge probleme s vidom, obratite se što prije Vašem liječniku. (Također vidjeti dio 4 'Moguće nuspojave').

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Xtandija

- ako uzimate neke lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi (npr. varfarin, acenokumarol)
- ako primate kemoterapiju poput docetaksela
- ako imate tegobe s jetrom
- ako imate tegobe s bubrezima

Obavijestite Vašeg liječnika ukoliko imate:

Bilo kakav poremećaj srca ili krvnih žila, uključujući poremećaje srčanog ritma (aritmija), ili uzimate lijekove za navedene poremećaje. Rizik od poremećaja srčanog ritma može biti povišen prilikom uzimanja lijeka Xtandi.

Ako ste alergični na enzalutamid, to može dovesti do oticanja jezika, usana ili grla. Ako ste alergični na enzalutamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka, nemojte uzeti Xtandi.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Xtandi

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Morate znati imena lijekova koje uzimate. Imajte sa sobom popis tih lijekova kako biste ga mogli pokazati liječniku kad Vam propisuje novi lijek. Ne smijete početi ili prestati uzimati neki lijek prije nego što o tome razgovarate s liječnikom koji je propisao Xtandi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova. Kad se uzimaju istovremeno s lijekom Xtandi, ovi lijekovi mogu povećati rizik od napadaja:

- određeni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje astme i bolesti dišnog sustava (npr. aminofilin, teofilin)
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje određenih psihijatrijskih poremećaja kao što su depresija i shizofrenija (npr. klopazin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litij, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptilin, desipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- određeni lijekovi za liječenje boli (npr. petidin)

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeće lijekove. Ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Xtandi ili Xtandi može utjecati na učinak tih lijekova.

To uključuje određene lijekove koji se primjenjuju za:

- snižavanje kolesterola (npr. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- liječenje boli (npr. fentanil, tramadol)
- liječenje raka (npr. kabazitaksel)
- liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- liječenje određenih psihijatrijskih poremećaja kao što su jaka tjeskoba ili shizofrenija (npr. diazepam, midazolam, haloperidol)

- liječenje poremećaja spavanja (npr. zolpidem)
- liječenje srčanih bolesti ili snižavanje krvnog tlaka (npr. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- liječenje ozbiljnih bolesti povezanih s upalom (npr. deksametazon, prednizolon)
- liječenje HIV-infekcije (npr. indinavir, ritonavir)
- liječenje bakterijskih infekcija (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- liječenje poremećaja štitne žlijezde (npr. levotiroksin)
- liječenje gihta (npr. kolhicin)
- sprječavanje srčanih bolesti ili moždanog udara (dabigatran eteksilat)

Xtandi može interferirati sa određenim lijekovima za liječenje poremećaja srčanog ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol) ili može povisiti rizik za poremećaj srčanog ritma kada se primjenjuje istovremeno s nekim drugim lijekovima (npr. metadon (koristi se za smanjenje bolova i kao dio detoksikacije ovisnika), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotici koji se koriste za liječenje ozbiljnih mentalnih bolesti).

Obavijestite liječnika ako uzimate neki od gore navedenih lijekova. Možda će Vam trebati promijeniti dozu lijeka Xtandi ili nekog drugog lijeka koji uzimate.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- **Xtandi nije za primjenu u žena.** Ovaj lijek može štetiti nerođenom djetetu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda ako ga uzimaju trudnice. Žene koje su trudne, koje mogu zatrudnjeti ili koje doje ne smiju uzimati ovaj lijek.
- Ovaj bi lijek mogao utjecati na plodnost u muškarca.
- Ako imate spolne odnose sa ženom koja može zatrudnjeti, koristite prezervativ i drugu učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom liječenja i 3 mjeseca nakon liječenja ovim lijekom. Ako imate spolne odnose s trudnicom, koristite prezervativ kako biste zaštitili nerođeno dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može umjereno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja alatima ili strojevima s obzirom da nuspojave koje se mogu javiti kod primjene lijeka Xtandi uključuju napadaje. Ako imate povećan rizik za napadaje (vidjeti odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u dijelu 2.), trebate se obratiti liječniku.

3. Kako uzimati Xtandi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je 160 mg (četiri filmom obložene tablete od 40 mg ili dvije filmom obložene tablete od 80 mg) i uzima se jedanput na dan u isto vrijeme.

Uzimanje lijeka Xtandi

- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Nemojte žvakati niti otapati tablete prije gutanja.
- Xtandi se može uzimati s hranom ili bez nje.

Dok uzimate Xtandi Vaš liječnik Vam može propisati i druge lijekove.

Ako uzmete više lijeka Xtandi nego što trebate

Ako uzmete više tableta nego što je propisano, prestanite uzimati Xtandi i obratite se svom liječniku. Možete imati povećan rizik od napadaja ili drugih nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti Xtandi

- Ako zaboravite uzeti Xtandi u uobičajeno vrijeme, uzmite svoju uobičajenu dozu čim se sjetite.
- Ako zaboravite uzeti Xtandi cijeli dan, uzmite uobičajenu dozu sljedećeg dana.

- Ako zaboravite uzeti Xtandi dulje od jednog dana, odmah se obratite liječniku.
- **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xtandi

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Napadaji

Napadaji su zabilježeni u 5 na svakih 1000 osoba koje su uzimale Xtandi i kod manje od jedne na svakih 1000 osoba koje su uzimale placebo.

Vjerojatnost nastanka napadaja je veća ako ovaj lijek uzmete u dozi višoj od preporučene, ako uzimate određene druge lijekove ili ako Vam je rizik za napadaje veći od uobičajenog (vidjeti dio 2).

Ako doživite napadaj, čim prije posjetite liječnika. Nemojte više uzimati Xtandi.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Kod bolesnika liječenih lijekom Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi PRES-a (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba), rijetkog, reverzibilnog stanja koje uključuje mozak. Ako imate napadaj, glavobolju koja se pojačava, smetenost, sljepoću ili druge probleme s vidom, obratite se što prije Vašem liječniku.

Druge moguće nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Umor, glavobolja, navale vrućine, visoki krvni tlak

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Padovi, prijelomi kostiju, osjećaj tjeskobe, suha koža, svrbež, otežano pamćenje, povećanje dojki u muškaraca (ginekomastija), simptomi sindroma nemirnih nogu (potreba pokretanja dijelova tijela, obično nogu, koja se ne može kontrolirati), smanjena koncentracija, zaboravljivost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Halucinacije, otežano prosuđivanje, nizak broj bijelih krvnih stanica

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Mišićna bol, grčevi mišića, mišićna slabost, bol u leđima, promjene u EKG-u (QT produljenje), nadražen želudac uključujući mučninu, osip, povraćanje, oticanje usana, jezika i/ili grla, smanjenje broja krvnih pločica (što može povećati rizik od krvarenja ili modrica na koži), proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xtandi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskom omotu i kutiji iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xtandi sadrži

Djelatna tvar je enzalutamid.

Jedna Xtandi 40 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

Jedna Xtandi 80 mg filmom obložena tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

Drugi sastojci filmom obloženih tableta su:

- Jezgra tablete: hipromelozaacetat sukcinat, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat
- Ovojnica tablete: hipromeloza, talk, makrogol 8000, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172)

Kako Xtandi izgleda i sadržaj pakiranja

Xtandi 40 mg filmom obložene tablete su žute okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom E 40. Jedna kutija sadrži 112 tableta u 4 blister omota sa po 28 tableta u svakom omotu.

Xtandi 80 mg filmom obložene tablete su žute ovalne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom E 80. Jedna kutija sadrži 56 tableta u 4 blister omota sa po 14 tableta u svakom omotu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.