

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 40 mg af enzalutamídi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert mjúkt hylki inniheldur 57,8 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúk hylki.

Hvít til beinhvít, flöng, mjúk hylki (um það bil 20 mm x 9 mm) með áprentuðu „ENZ“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xtandi er ætlað

- til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration-resistant prostate cancer (CRPC)), hjá fullorðnum karlmönnum sem eru einkennalausir eða með væg einkenni þar sem andrógenbælandi meðferð (e. androgen deprivation therapy) hefur brugðist og krabbameinslyfjameðferð á ekki við, enn sem komið er (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC), hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm meðan á docetaxel-meðferð stendur eða eftir að henni er lokið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérmenntaðir lækna með reynslu af meðhöndlun á krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með enzalutamídi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 160 mg af enzalutamídi (fjögur 40 mg mjúk hylki) sem stakur skammtur til inntöku daglega.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Ef sjúklingur gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma á hann að taka ávísaðan skammt eins nálægt venjulegum tíma og hægt er. Ef sjúklingur gleymir skammti í heilan dag á hann að halda áfram meðferðinni daginn eftir með venjulegum dagskammti.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . gráðu eiturverkun eða óþolandi aukaverkun á að gera hlé á töku lyfsins í eina viku eða þangað til einkennin hafa minnkað niður í ≤ 2 . gráðu, þá á að hefja töku lyfsins á ný í sama eða minni skammti (120 mg eða 80 mg) ef það er réttlæt看legt.

Samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla ef mögulegt er. Ef gefa verður sjúklingi öflugan CYP2C8-hemil, skal minnka enzalutamid--skammt niður í 80 mg einu sinni á sólarhring. Ef samhliða gjöf öflugs CYP2C8-hemils er hætt á að hefja aftur meðferð með sama skammti af enzalutamidi, sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP2C8-hemli hófst (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaöðlögun hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaöðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A, B eða C, talið í sömu röð). Hins vegar hefur komið fram lengdur helmingunartími enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaöðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun enzalutamíðs á ekki við hjá börnum þar sem lyfið er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð.

Lyfjagjöf

Xtandi er til inntöku. Mjúku hylkin skal ekki tryggja, leysa upp eða opna heldur á að gleypa þau í heilu lagi með vatni og þau má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyfið má ekki gefa konum sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á krömpum

Gæta skal varúðar við notkun Xtandi hjá sjúklingum með sögu um krampa eða með áhættuþætti fyrir krömpum, þ.m.t. en ekki takamarkað við, undirliggjandi áverka á heila, heilaslag, frumæxli í heila eða meinvörp í heila eða áfengissýki. Jafnframt getur hætta á krömpum verið aukin hjá sjúklingum sem fá samhliða önnur lyf sem lækka krampaþröskuld. Ákvörðun um að halda áfram notkun Xtandi hjá sjúklingum sem frá krampa meðan á meðferð stendur skal taka á einstaklingsgrundvelli.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum sem þróast hratt, þar á meðal flogum, höfuðverk, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum, með eða án hás blóðþrýstings. Greining PRES krefst staðfestingar með myndgreiningu af heila, helst með segulómun (MRI). Sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að hætta notkun Xtandi.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá dæmi í kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða, þegar meðferð með enzalutamidi er hafin. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, ætti almennt að forðast samhliða notkun enzalutamids og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni margra ensíma, sem taka þátt í efnahvörfum, eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun samhliða warfaríni og kúmarín-líkum segavarnarlyfjum. Ef Xtandi er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (eins og warfaríni eða acenocoumaroli), skal auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio)(sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta verður varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem enzalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Veruleg skerðing á lifrarástarfsemi

Komið hefur fram lengdur helmingunartími enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi, hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Þó má vænta þess að tíminn þar til jafnvægisþéttni og hámarks lyfjafræðilegri verkun er náð og tíminn fram að upphafi eða minnkun ensímverkjunar (sjá kafla 4.5) lengist.

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Þriðja stigs rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með nýlegt hjartadrep (á síðustu 6 mánuðum) eða hvikula hjartaöng (á síðustu 3 mánuðum), hjartabilun af flokki III og IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) nema ef útfallsbrot vinstri slegils var $\geq 45\%$, hægslátt eða háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á. Þetta skal hafa í huga ef Xtandi er ávísað slíkum sjúklingum.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með Xtandi er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) ættu lækna að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *torsade de pointes*.

Notkun ásamt krabbameinslyfjum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða notkunar Xtandi og frumueyðandi krabbameinslyfja. Samhliða lyfjagjöf enzalutamids hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið er í bláæð (sjá kafla 4.5). Þó er ekki hægt að útiloka aukna tíðni daufkyrningafæðar af völdum docetaxels.

Hjálprefni

Xtandi inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota þetta lyf.

Ofnæmisviðbrögð

Við notkun enzalutamids hafa komið fram ofnæmisviðbrögð sem einkennast af, en einskorðast ekki við, bjúg í tungu, bjúg á vörum og bjúg í koki (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir enzalutamidi

CYP2C8-hemlar

CYP2C8 gegnir mikilvægu hlutverki í brottvarfi enzalutamids og myndun virka umbrotsefnis þess. Eftir að gemfibrozil (600 mg tvisvar á sólarhring), sem er öflugur CYP2C8-hemill, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, hækkaði AUC enzalutamids um 326% á meðan C_{max} enzalutamids lækkaði um 18%. Summa enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 77% á meðan C_{max} lækkaði um 19%. Forðast skal notkun öflugra hemla (t.d. gemfibrozils) CYP2C8 eða gæta varúðar við notkun þeirra, meðan á meðferð með enzalutamidi stendur. Ef gefa verður sjúklingum öflugan CYP2C8-hemil á að minnka skammt enzalutamids niður í 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-hemlar

CYP3A4 gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum enzalutamids. Eftir að itraconazol, sem er öflugur CYP3A4-hemill (200 mg einu sinni á sólarhring) var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku hækkaði AUC enzalutamids um 41% á meðan C_{max} var óbreytt. Summa óbundins enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 27% á meðan C_{max} var aftur óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

CYP2C8- og CYP3A4-virkjar

Eftir að rifampin (600 mg einu sinni á sólarhring), sem er miðlungsöflugur CYP2C8-virki og öflugur CYP3A4-virki, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, lækkaði AUC enzalutamids og virka umbrotsefnisins um 37% á meðan C_{max} var óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP2C8- og CYP3A4-virkjum.

Möguleikar á að enzalutamid hafi áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Virkjun ensíma

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og eykur myndun margra ensíma og flutningspróteina. Þess vegna er búist við milliverkun við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma eða flutningspróteina. Lækkun plasmáþéttni getur orðið töluverð og leitt til verkunarbrests eða dregið úr verkun. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna. Ensím sem gætu virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og þörmum, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og úridín-5'-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasi (UGT – ensím sem stuðla að glúkónúrítengingu). Flutningspróteinið P-gp gæti einnig virkjast og líklega einnig önnur flutningsprótein, t.d. MRP2 (multidrug resistance-associated protein), BCRP (breast cancer resistance protein) og OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo rannsóknir hafa sýnt að enzalutamid er öflugur virki CYP3A4 og miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19. Gjölf enzalutamids (160 mg einu sinni á sólarhring), ásamt stökum skammti hvarfefna sem eru næm fyrir CYP, hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein leiddi til 86% lækkunar á AUC midazolams (CYP3A4-hvarfefni), 56% lækkunar á AUC S-warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) og 70% lækkunar á AUC omeprazols (CYP2C19-hvarfefni). Hugsanlegt er að UGT1A1 hafi jafnframt virkjast. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration), hafði Xtandi (160 mg einu sinni á dag) engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið var í bláæð (75 mg/m² sem innrennsli á 3ja vikna fresti). AUC-gildi docetaxels lækkaði um 12% [hlutfall margfeldismedaltals (GMR) = 0,882 (90% öryggisbil: 0,767; 1,02)] á meðan C_{max} lækkaði um 4% [GMR = 0,963 (90% öryggisbil: 0,834; 1,11)].

Búist er við milliverkunum við ákveðin lyf sem hverfa á brott vegna umbrota eða virks flutnings. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþéttni, skal forðast notkun þessara lyfja eða gæta varúðar við notkun þeirra. Grunur leikur á að meiri hætta sé á lifrarskemmdum eftir gjölf parasetamóls hjá sjúklingum sem eru samhliða á lyfjum sem virkja ensím.

Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en ekki eingöngu:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, tramadol)
- Sýklalyf (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- Krabbameinslyf (t.d. cabazitaxel)
- Segavarnarlyf (t.d. acenocoumarol, warfarín)
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproic-sýra)
- Geðrofslyf (t.d. haloperidol)
- Betablokkar (t.d. bisoprolol, propranolol)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil)
- Hjartaglúkósíðar (t.d. digoxin)
- Barksterar (t.d. dexamethason, prednisolon)
- Andveirulyf við HIV (t.d. indinavir, ritonavir)
- Svefnlyf (t.d. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. atorvastatin, simvastatin)
- Skjaldkirtilslyf (t.d. levothyroxin)

Heildar virkjunarmöguleikar enzalutamids koma hugsanlega ekki að fullu fram fyrr en u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferðin hefst, þegar jafnvægi á plasmáþéttni hefur náðst, enda þótt sum virkjunaráhrif geti komið fyrir í ljós. Meta skal sjúklinga, sem nota lyf sem eru hvarfefni CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1, með tilliti til hugsanlegrar minnkunar lyfjafræðilegrar verkunar (eða aukinnar verkunar þegar virk umbrotsefni myndast) á fyrsta mánuði meðferðar með enzalutamidi og íhuga skal skammtaaðlögun eftir því sem á við. Vegna langs helmingunartíma enzalutamids (5,8 dagar, sjá kafla 5.2) geta áhrif á ensím verið viðvarandi í einn mánuð eða lengur, eftir að notkun enzalutamids er hætt. Þegar meðferð með enzalutamidi er hætt getur reynst nauðsynlegt að minnka smám saman skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Hvarfefni CYP2C8 og CYP1A2

Enzalutamid (160 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt mikilvægum breytingum á AUC eða C_{max} koffíns (hvarfefni CYP1A2) eða pioglitazons (hvarfefni CYP2C8). AUC pioglitazons hækkadi um 20% á meðan C_{max} lækkaði um 18%. AUC koffíns lækkaði um 11% og C_{max} um 4%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni CYP1A2 eða CYP2C8 er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni P-gp

In vitro upplýsingar benda til þess að enzaludamid geti hamlað útflæðisflutningspróteininu P-gp. Áhrif enzalutamids á hvarfefni P-gp hafa ekki verið metin *in vivo*. Hins vegar gæti enzalutamid virkjað P-gp í gegnum virkjun pregnane-kjarnaviðtaka (PXR), við klíníska notkun. Lyf með þröngt meðferðarbil, sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin) skal nota með varúð samhliða Xtandi og þörf gæti verið á aðlögun skammta til þess að viðhalda ákjósanlegri plasmáþéttni.

Hvarefni BCRP, MRP2, OAT3 og OCT1

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun BCRP og MRP2 (í þörmum) og jafnframt OAT3 (organic anion transporter 3) og OCT1 (organic cation transporter 1) (altækt). Fræðilega séð er einnig möguleiki á virkjun þessara flutningspróteina og tengslaáhrifin eru enn sem komið er ekki þekkt.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, ætti að íhuga vandlega samhliða notkun Xtandi með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað Tosrade de pointes. Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir enzalutamidi

Fæða hefur ekki áhrif á umfang útsetningar fyrir enzalutamidi. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xtandi á meðgöngu hjá mönnum og lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á fóstur eða valdið fósturláti ef konur taka það á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki er vitað hvort enzalutamid eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Nota á smokka fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð með enzalutamidi lýkur, ef sjúklingur stundar kynlíf með þungaðri konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri á að nota smokk ásamt annarri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Konur sem eru eða gætu orðið þungaðar mega ekki nota enzalutamid (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstagjöf

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Ekki er þekkt hvort emzalutamid sé til staðar í brjóstmjólk. Enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Dýrarrannsóknir sýndu að enzalutamid hefur áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enzalutamid hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, þar sem greint hefur verið frá geðrænum og taugafræðilegum aukaverkunum, þ.m.t. krampi (sjá kafla 4.8). Upplýsa ætti sjúklinga með sögu um krampa eða aðra áhættuþætti (sjá kafla 4.4) um áhættu þess að aka eða nota vélar. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að staðfesta áhrif enzalutamids á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þröttleysi/þreyta, hitasteypa, höfuðverkur og háþrýstingur. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars byltur, brot sem ekki eru meinafræðilegs eðlis, vitglöp og daufkyrningafæð.

Krampi kom fyrir hjá 0,5% sjúklinga sem fengu enzalutamid, 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 0,3% sjúklinga sem fengu bicalutamid. Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamid hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni hér fyrir neðan. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð tíðni ekki þekkt*: blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*: bjúgur í tungu, bjúgur á vörum, bjúgur í koki
Geðræn vandamál	Algengar: kvíði sjaldgæfar: ofsjónir
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur algengar: minnisskerðing, minnisleysi, athyglisröskun fótaóeirðarheilkenni sjaldgæfar: vitglöp, krampi tíðni ekki þekkt*: afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
Hjarta	Tíðni ekki þekkt*: QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hitasteypa, háþrýstingur
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt*: ógleði, uppköst, niðurgangur
Húð og undirhúð	Algengar: húðþurrkur, kláði tíðni ekki þekkt*: útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: beinbrot** tíðni ekki þekkt*: vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar: brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: þróttleysi/preyta
Áverkar og eitrarir	Algengar: byltur

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu

** Felur í sér öll beinbrot að undanskildum sjúklegum brotum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampi

Í klínískum samanburðarrannsóknum fengu 11 sjúklingar (0,5%) krampa af 2.051 sjúklingi sem fékk daglegan skammt af 160 mg af enzalutamídi, en einn sjúklingur (< 0,1%) sem fékk lyfleysu og einn sjúklingur (0,3%) sem fékk bicalutamíd, fékk krampa. Skammtur virðist hafa mikilvægt forspárgildi varðandi hættu á krampa eins og endurspeglast í upplýsingum úr forklínískum rannsóknum og rannsókn á stækkandi skömmtum. Í klínísku samanburðarrannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu fengið krampa eða voru með áhættuþætti krampa útilokaðir frá rannsókninni.

Í AFFIRM rannsókninni fengu sjö sjúklingar (0,9%) krampa af þeim 800 sjúklingum sem fengu meðferð með 160 mg af enzalutamídi daglega að krabbameinslyfjameðferð lokinni, en enginn sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Þættir sem hefðu hugsanlega getað valdið aukinni hættu á krömpum, óháð öðru, voru til staðar hjá nokkrum þessara sjúklinga. Í PREVAIL rannsókninni fékk einn sjúklingur krampa (0,1%) úr hópi 871 sjúklings sem ekki hafði áður verið í lyfjameðferð og fékk daglega 160 mg skammt af enzalutamídi og einn sjúklingur (0,1%) sem fékk lyfleysu. Í bicalutamíd samanburðarrannsóknum fengu 3 sjúklingar krampa (0,8%) af 380 sjúklingum sem höfðu ekki verið í lyfjameðferð áður og fengu meðferð með enzalutamídi og einn sjúklingur fékk krampa (0,3%) úr hópi 387 sjúklinga sem fengu bicalutamíd.

Í einarma rannsókn þar sem tíðni krampa hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir krömpum var metin (þar sem 1,6% voru með sögu um krampa) fengu 8 (2,2%) af 366 sjúklingum á meðferð með enzalutamíde krampa. Miðgildi meðferðarlengdar var 9,3 mánuðir.

Ekki er vitað á hvaða hátt enzalutamíð lækkar hugsanlega krampaþröskul en það gæti tengst upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum, sem sýna að enzalutamíð og virka umbrotsefni þess binst GABA-stýrðum klóríðgöngum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert mótefni er til við enzalutamíð. Ef til ofskömmunar kemur á að hætta meðferð með enzalutamíð og hefja almennar stuðningsaðgerðir með það í huga að helmingunartíminn er 5,8 dagar. Sjúklingar gætu verið í aukinni hættu á krömpum eftir ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: andhormón og skyld lyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB04

Verkunarháttur

Þekkt er að blöðruhálskirtilskrabbamein er næmt fyrir andrógeni og að það svari hömlun á boðum andrógen-viðtaka. Þrátt fyrir litla eða jafnvel ógreinanlega þétni andrógens í sermi halda boð andrógen-viðtaka áfram að stuðla að versnun sjúkdómsins. Örvun æxlisfrumuvaxtar fyrir tilstilli andrógen-viðtaka krefst staðsetningar í kjarna og bindingar við DNA. Enzalutamíð er öflugur hemill á boð andrógen-viðtaka sem blokkar nokkur þrep í boðleiðum hans. Enzalutamíð hamlar með samkeppni tengingu andrógens við andrógen-viðtaka, hamlar yfirfærslu virkjaðra viðtaka yfir í kjarna og hamlar tengslum virkjaðs andrógen-viðtaka við DNA, jafnvel þegar tjáning andrógen-viðtaka er óhófleg og í blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumum sem eru ónæmar fyrir and-andrógenum. Meðferð með enzalutamíð dregur úr vexti blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna og getur stuðlað að dauða krabbameinsfrumna og minnkun æxlis. Í forklínískum rannsóknum skorti enzalutamíð örvandi virkni á andrógen-viðtaka.

Lyfhrif

Í 3. stigs klínískri rannsókn (AFFIRM) hjá sjúklingum sem ekki hafði gagnast fyrri krabbameinsmeðferð með docetaxel, lækkaði gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)) um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildi hjá 54% sjúklinganna sem fengu meðferð með enzalutamíð, samanborið við 1,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Í annarri 3. stigs klínískri rannsókn (PREVAIL) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamíð marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Í 2. stigs klínískri rannsókn (TERRAIN) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamíð marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu), samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamíð, 82,1% á móti 20,9% (mismunur = 61,2%, $p < 0,0001$).

Í einarma rannsókn (9785-CL-0410) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið minnst 24 vikna meðferð með abirateroni (ásamt prednisoni) var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu hjá 22,4%. Í samræmi við fyrri sögu um notkun krabbameinslyfja var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi hjá 22,1%

sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður og hjá 23,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með með krabbameinslyfjum áður.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun enzalutamids í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, 3. stigs klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hjá sjúklingum með versnandi krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum þar sem andrógenbælandi meðferð (androgen deprivation therapy) brást [LHRH-hliðstæða), eða eftir brotnám beggja eistna]. PREVAIL rannsóknin tók til sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð en AFFIRM rannsóknin tók til sjúklinga sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingarnir héldu allir áfram á LHRH-hliðstæðu eða höfðu áður farið í brotnám beggja eistna. Í meðferðarminum var Xtandi gefið til inntöku í skammtinum 160 mg á sólarhring. Í báðum klínísku rannsóknunum fengu sjúklingar lyfleysu í samanburðarminum og þeim var heimilt, en ekki skylt, að taka prednisón (mesti leyfilegi skammtur á sólarhring nam 10 mg af prednisóni eða sambærilegu lyfi).

Einar og sér segja breytingar á þéttni PSA í sermi ekki alltaf til um klínískan ávinning. Þess vegna var í báðum rannsóknum mælt með því að sjúklingar héldu áfram rannsóknarmeðferðinni þar til skilyrði til að hætta meðferð væru uppfyllt eins og tilgreint er í hvorri rannsókn fyrir sig hér á eftir.

MDV3100-03 (PREVAIL) rannsóknin (sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum)

Alls var 1.717 sjúklingum, einkennalausum eða með væg einkenni, sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, slembiraðað í hlutföllunum 1:1 og fengu annaðhvort enzalutamid til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 872) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 845). Sjúklingum með sjúkdóm í innri líffærum, sjúklingum með sögu um væga til miðlungsvæga hjartabilun (af NYHA-flokki 1 eða 2) og sjúklingum sem tóku lyf er tengdust því að lækka krampaþröskuld var heimil þátttaka. Sjúklingar með fyrri sögu um krampakast eða kvilla sem aukið gæti hættuna á krampakasti og sjúklingar með miðlungsmikla eða alvarlega verki frá krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku. Rannsóknarmeðferð hélt áfram uns sjúkdómurinn ágerðist (geislagreining sýndi merki um versnun, tilvik tengt beinagrind, sjúklingi hrakar) og annaðhvort frumdrepani meðferð með krabbameinslyfjum hófst eða rannsóknarlyfjum beitt, eða þar til eiturverkun varð óásættanleg.

Í báðum örmum voru lýðfræðiupplýsingar sjúklinga og sjúkdómsástand við grunnlínu í jafnvægi. Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 42-93) og dreifing kynstofna var sem hér segir: 77% af hvítum kynstofni, 10% af asískum kynstofni, 2% af svörtum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni eða kynstofni ekki þekktur. Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinga sýndu ECOG Performance Score-einkunnagjöf 0 og 32% sjúklinga sýndi ECOG Performance Score-einkunnagjöf 1. Verkjamat við grunnlínu var 0-1 (einkennalaust) hjá 67% sjúklinga og 2-3 (væg einkenni) hjá 32% sjúklinga á Brief Pain Inventory Short Form-verkjakvarðanum (mesti verkur undanfarinn sólarhring á kvarðanum 0 til 10). Um það bil 45% sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvef við upphaf rannsóknar og 12% sjúklinga voru með meinvörp í innnyflum (lungu og/eða lifur).

Samsettir aðalendapunktur verkunar (Co-primary efficacy endpoints) voru heildarlifun og lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Til viðbótar við samanlagða aðalendapunkta var einnig lagt til grundvallar mati á ávinningi tími fram að upphafi frumdrepani krabbameinslyfjameðferðar, bestu heildarviðbrögð mjúkvefja, tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind, PSA-svörun ($\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu), tími fram að versnun PSA og tími fram að versnun lífsgæða skv. FACT-P-skori.

Lagt var mat á versnun með geislagreiningu með því að nota raðmyndgreiningu (sequential imaging studies) eins og hún er skilgreind hjá vinnuhópi Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2

(PCWG2) (þegar um skemmdir í beinvef er að ræða) og/eða skilmerkjum Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)-reglna (fyrir skemmdir í mjúkvæf). Við greiningu á rPFS var stuðst við miðlæga endurskoðun (centrally-reviewed) mats á versnun samkvæmt geislagreiningu.

Í fyrirframtilgreindri milligreiningu (pre-specified interim analysis) á heildarlifun, eftir 540 dauðsföll, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun við meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu og dró hún úr hættu á dauðsfalli um 29,4% [Áhættuhlutfall HR = 0,706, (95% öryggisbil: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Eftir 784 dauðsföll var greining á lifun uppfærð. Niðurstöður þeirrar greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr milligreiningunni (tafla 2, mynd 1). Í uppfærðu greiningunni höfðu 52% sjúklinganna á meðferð með enzalutamídi og 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu fengið viðbótarmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem gæti lengt heildarlifun.

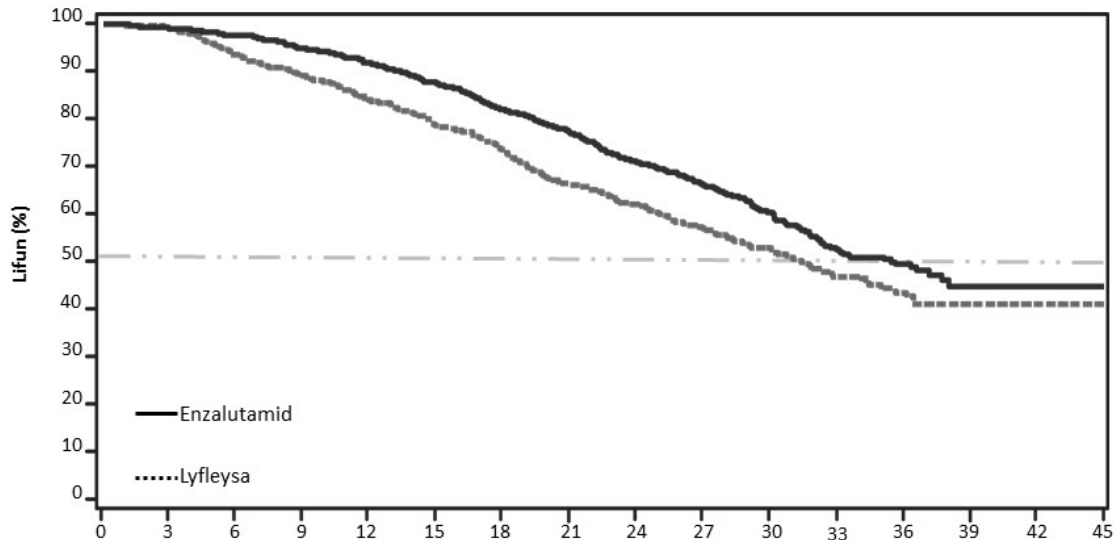
Tafla 2: Heildarlifun sjúklinga í meðferð með annaðhvort enzalutamídi eða lyfleysu í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat Analysis))

	Enzalutamídi (N = 872)	Lyfleysa (N = 845)
Fyrirframtilgreind milligreining		
Fjöldi dauðsfalla (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppfærð greining á lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-gildi ^a	0,0002	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^a P-gildi er fengið úr ólagskiptu log-rank prófi

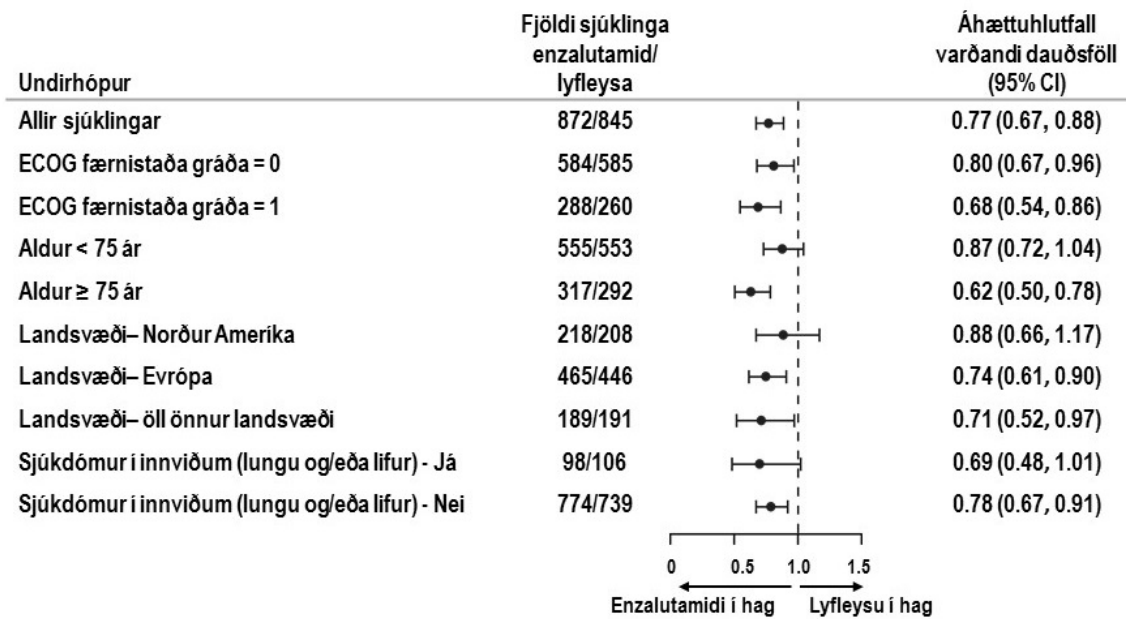
^b Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu líkani varðandi hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfall < 1 enzalutamídi í hag NR, ekki náð.

Mynd 1: Kaplan-Meier heildarlifunarferlar, byggðir á uppfærðri greiningu á lifun í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat Analysis))



Sjúklingar í áhættu	Mánuðir															
Enzalutamid	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Lyfleysa	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

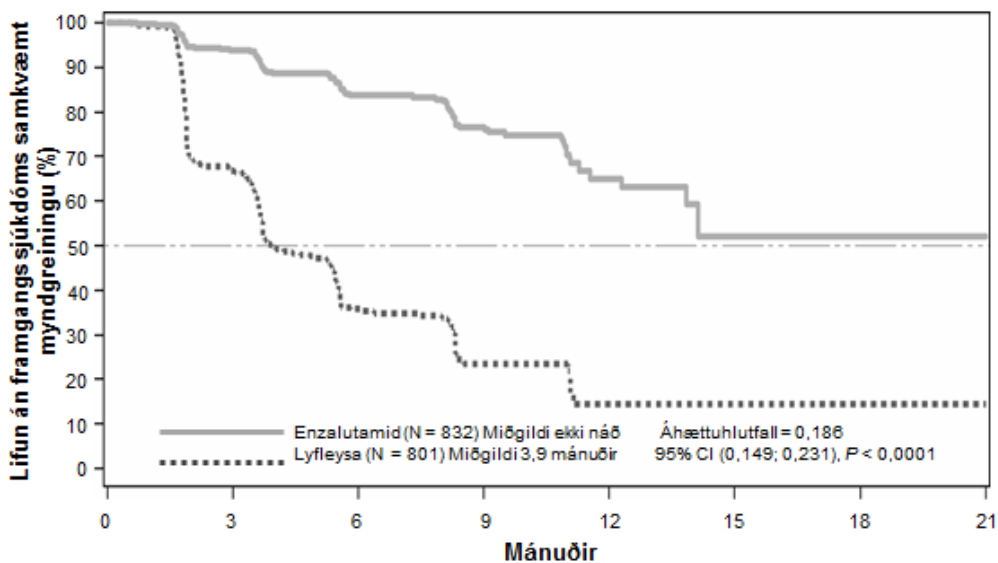
Mynd 2: Uppfærð greining á heildarlifun eftir undirhópum: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat Analysis))



Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata á milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 81,4%

[HR=0,186 (95% öryggisbil: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Eitt hundrað og átján (14%) sjúklingar sem fengu enzalutamid og 321 (40%) sjúklingur sem fékk lyfleysu fundu fyrir aukaverkun. Miðgildi rPFS náðist ekki (95% öryggisbil: 13,8 náðist ekki) hjá hópnum sem fékk enzalutamid og var 3,9 mánuðir (95% öryggisbil: 3,7; 5,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (mynd 3). Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga (t.d. aldur, grunnlínugildi ECOG færni, grunnlínugildi PSA og LDH, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu og sjúkdómur í innri líffærum við skimun). Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu við eftirfylgni, en greiningin byggði á mati rannsakanda á versnun samkvæmt geislagreiningu, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 69,3% [HR=0,307 (95% öryggisbil: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Miðgildi rPFS var 19,7 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Mynd 3: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versunar samkvæmt geislagreiningu í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat Analysis))



Sjúklingar í áhættu

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

Þegar frumgreining fór fram voru slembiraðaðir sjúklingar 1.633 að tölu.

Til viðbótar við samsetta aðalendapunkta verkunar (co-primary efficacy endpoints) var einnig sýnt fram á eftirfarandi fyrirfram skilgreinda endapunkta.

Miðgildi tíma fram að upphafi frumdrepani krabbameinslyfjagjafar var 28,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 10,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,350; 95% öryggisbil: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og sýndu hlutlæga svörun í mjúkvef var 58,8% (95% 53,8, 63,7) samanborið við 5,0% (95% öryggisbil: 3,0, 7,7) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tölulegur mismunur hlutlægrar svörunar mjúkvefjar á milli enzalutamid-arms og lyfleysuarms var 53,9% (95% öryggisbil: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Greint var frá fullri svörun (complete response) hjá 19,7% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu og greint var frá svörun að hluta (partial responses) hjá 39,1% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Enzalutamid dróg marktækt úr hættunni á fyrsta beinagrindartengda tilviki um 28% [HR = 0,718 (95% öryggisbil: 0,610, 0,844) p -gildi $< 0,0001$]. Beinagrindartengt tilvik var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini vegna krabbameins í blöðruhálskirtli, beinbrot sem afleiðing sjúkdóms,

þrýstingur á mænu (spinal cord compression) eða breyting á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum. Greiningin náði til 587 beinagrindartengdra tilvika og af þeim voru 389 tilvik (66,3%) geislun beina, 79 tilvik (13,5%) voru þrýstingur á mænu, 70 tilvik (11,9%) voru beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, 45 tilvik (7,6%) voru breytingar á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum og 22 tilvik (3,7%) voru skurðaðgerðir á beinum.

Sjúklingar sem fengu enzalutamid sýndu marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Miðgildi tíma fram að versnun PSA samkvæmt PCWG2-skilmerkjum var 11,2 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,169; 95% öryggisbil: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Meðferð með enzalutamidi dró úr hættunni á skerðingu FACT-P um 37,5% samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Miðgildi tíma fram að skerðingu FACT-P var 11,3 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,6 mánuðir í lyfleysuhópnum.

9785-CL-0222 (TERRAIN) rannsókn (sjúklingar sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

TERRAIN rannsóknin tók til 375 sjúklinga sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfja- og and-andrógenmeðferð áður og var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort 160 mg enzalutamid einu sinni á sólarhring (N = 184) eða 50 mg af bicalutamidi einu sinni á sólarhring (N = 191). Miðgildi lifunar án versnunar var 15,7 mánuðir fyrir sjúklinga á enzalutamid en 5,8 mánuðir fyrir sjúklinga á bicalutamidi [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Lifun án versnunar var skilgreind af óháðum miðlægum matsaðilum út frá merkjum um versnun greindri með geislagreiningu, tilvik tengdum beinagrind, ný tilfelli æxlishefjandi meðferðar eða dauða af einhverjum orsökum, hvað sem kom fyrst fyrir. Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga.

CRPC2 (AFFIRM) rannsóknin (sjúklingar sem fengu áður krabbameinslyfjameðferð)

Verkun og öryggi enzalutamids hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu fengið docetaxel og notuðu LHRH-hliðstæðu eða höfðu gengist undir eistnanám, var metið í slembaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 1.199 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annaðhvort 160 mg af enzalutamidi til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 800) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 399). Sjúklingarnir máttu nota prednison en þurftu þess ekki (hámarkssólarhringsskammtur var 10 mg af prednisoni eða jafngildi þess). Sjúklingarnir, sem var með slembivali skipað í annan hvorn hópinn, áttu að halda áfram á meðferðinni þangað til sjúkdómurinn versnaði (skilgreint sem versnun staðfest með geislagreiningu eða tilvik sem tengist beinagrind) og ný altæk æxlishefjandi meðferð hófst, eiturverkanir voru óviðunandi eða þeir hættu í rannsókninni.

Í upphafi rannsóknar var séð til þess að jafnvægi væri á milli meðferðarhópanna varðandi eftirfarandi lýðfræðilegar breytur og einkenni sjúkdómsins. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 41-92) og dreifing eftir kynþætti var 93% af hvítum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, og 2% af öðrum uppruna. Skor samkvæmt ECOG mælikvarða á færni var 0-1 hjá 91,5% sjúklinganna og 2 hjá 8,5% sjúklinganna, hjá 28% var meðalskor samkvæmt mælikvarða á verki (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (meðaltal samkvæmt verstu verkjum sem sjúklingar greina frá síðustu 24 klst., reiknað í sjö daga fyrir slembiröðun). Flestir (91%) sjúklinganna voru með meinvörp í beinum og 23% þeirra í lungum og/eða lifur. Í upphafi rannsóknarinnar voru 41% sjúklinganna, sem var slembiraðað, einungis með versnun samkvæmt PSA gildi en 59% sjúklinganna voru með versnun samkvæmt geislagreiningu. Fimmtíu og eitt prósent (51%) sjúklinganna voru á bisfosfónat-lyfi við grunnlínu.

Í AFFIRM rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir frá þátttöku sem voru með sjúkdóm sem gæti aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8) og sem voru á lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuld. Jafnframt voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem voru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) (nema útfallsbrot væri $\geq 45\%$), klínísk mikilvæga hjartsláttaróreglu í sleglum eða gáttasleglarof (án varanlegs gervigangráðs).

Eftir 520 dauðsföll sýndi fyrirfram ákveðin milligreining, samkvæmt rannsóknaráætlun, tölfræðilega marktæka yfirburði varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem voru á meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu (tafla 3 og myndir 4 og 5).

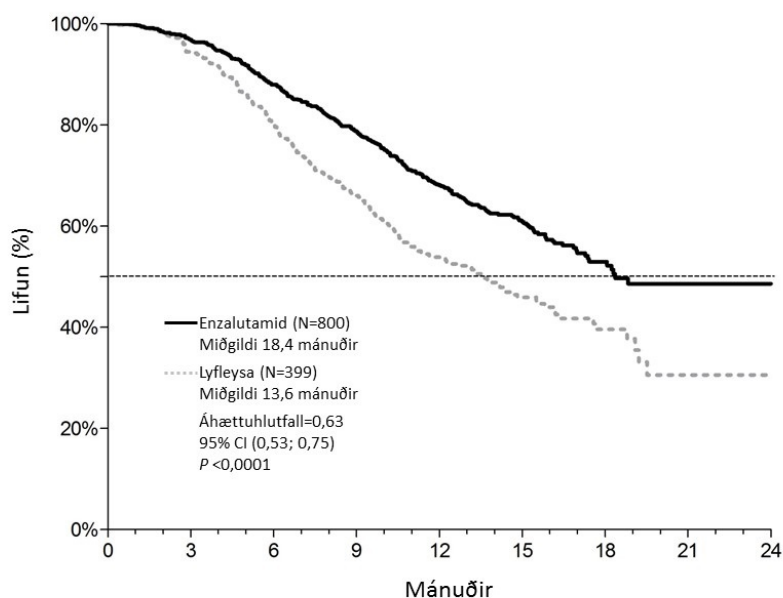
Tafla 3: Heildarlifun sjúklinga sem fengu annaðhvort enzalutamídi eða fengu lyfleysu í AFFIRM rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat Analysis))

	Enzalutamídi (N = 800)	Lyfleysa (N = 399)
Dauðsföll (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

a P-gildi er fengið úr log-rank-prófi sem var lagskipt eftir skori á ECOG mælikvarða á færni (0-1 á móti 2) og meðalskori á mælikvarða á verki (< 4 á móti ≥ 4).

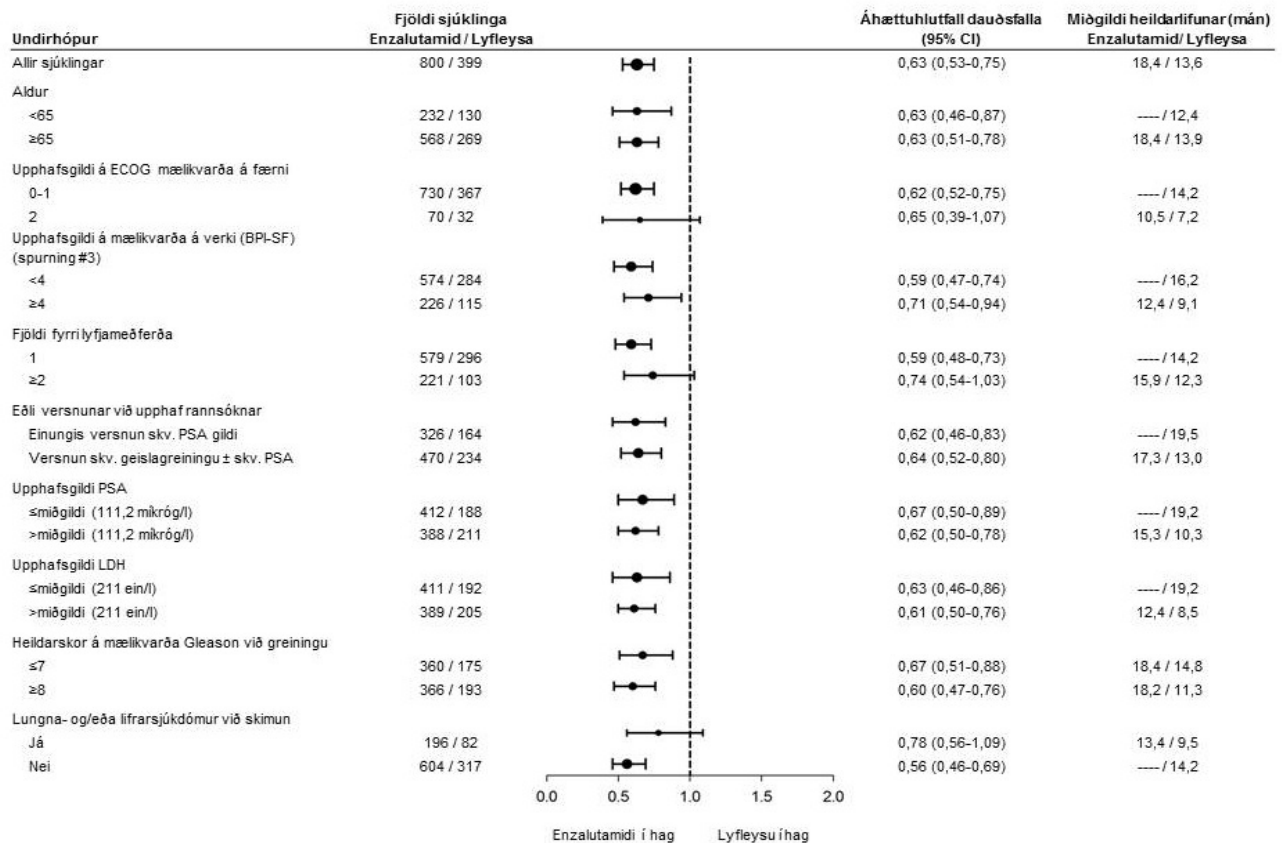
b Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu áhættuhlutfalls-líkani. Áhættuhlutfall < 1 er enzalutamídi í hag. NR, ekki náð.

Mynd 4: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun í AFFIRM rannsókninni (intent-to-treat greining)



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

Mynd 5: Heildarlifun eftir undirhópum í AFFIRM rannsókninni – áhættuhlutfall og 95% öryggisbil



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

Auk ávinnings sem kom fram varðandi heildarlifun voru niðurstöður varðandi helstu aukaendapunkta (PSA hækkun, lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu og tími fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind) enzalutamíð í hag og voru tölfræðilega marktækar eftir leiðréttingu fyrir fjölda prófana.

Lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu, metin af rannsóknarlækni á grundvelli útgáfu 1.1 af RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) með tilliti til mjúkvæfja og að 2 eða fleiri mein hefðu sést í beinum á beinaskanni, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíð og 2,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,404, 95% öryggisbil: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Í greiningunni fólust 216 dauðsföll án staðfestingar um versnun sjúkdóms og 645 tilvik staðfestrar versnunar, af þeim voru 303 tilvik (47%) vegna framgangs sjúkdóms í mjúkvæfjum, 268 (42%) framgangs meina í beinum og 74 tilvik (11%) vegna bæði meina í mjúkvæf og beinum.

Staðfest PSA lækkun um 50% eða 90% varð 54,0% og 24,8%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíð og 1,5% og 0,9%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að versnun, samkvæmt PSA, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíð og 3,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,248, 95% öryggisbil: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind var 16,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíð og 13,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,688, 95% öryggisbil: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Tilvik sem tengist beinagrind var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini, sjúklegt brot, þrýstingur á mænu eða breyting á

æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk. Greiningin tók til 448 tilvika sem tengdust beinagrind. Af þeim voru 277 tilvik (62%) geislameðferð á beinum, 95 tilvik (21%) voru þrýstingur á mænu, 47 tilvik (10%) sjúklegt brot, 36 tilvik (8%) breytingar á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk og 7 tilvik (2%) voru skurðaðgerð á beini.

9785-CL-0410 rannsókn (enzalutamid á eftir abirateroni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)

Rannsóknin var einarma með 214 sjúklingum, með ágengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu enzalutamid (160 mg einu sinni á dag) eftir minnst 24 vikna meðferð með abirateron acetati ásamt prednisoni. Miðgildi rPFS (lifun án versunar samkvæmt geislagreiningu, aðalendapunktur rannsóknarinnar) var 8,1 mánuður (95% CI: 6,1; 8,3). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð. PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnildi) var 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Hjá þeim 145 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum var miðgildi rPFS 7,9 mánuðir (95% CI: 5,5; 10,8). PSA svörun var 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9).

Hjá þeim 69 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður var miðgildi rPFS 8,1 mánuður (95% CI: 5,7; 8,3). PSA svörun var 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Þótt svörun væri takmörkuð hjá nokkrum sjúklingum við meðferð með enzalutamidi á eftir abirateroni er ástæða þess ekki þekkt sem stendur. Með sniði rannsóknarinnar var hvorki hægt að greina þá sjúklinga sem líklegir væru til að hafa gagn af meðferðinni né í hvaða röð hagstæðast væri að gefa enzalutamid og abirateron.

Aldraðir

Meðal þeirra 1.671 sjúklinga í 3. stigs rannsóknunum sem fengu enzalutamid var 1.261 sjúklingur (75%) 65 ára og eldri og 516 sjúklingar (31%) voru 75 ára og eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur, hvorki á öryggi né verkun, milli þessara eldri sjúklinga og þeirra sem yngri voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum enzalutamidi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enzalutamid er lítið vatnsleysanlegt. Vatnsleysanleiki enzalutamids er aukinn með caprylocaproyl-macrogolglýseríði sem fleytiefni/yfirborðsvirkt efni. Í forklínískum rannsóknum jókst frásog enzalutamids þegar það var leyst upp í caprylocaproyl-macrogolglýseríði.

Lyfjahvörf enzalutamids hafa verið metin hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og hjá heilbrigðum karlmönnum. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) enzalutamids hjá sjúklingum eftir inntöku staks skammts er 5,8 dagar (á bilinu 2,8 til 10,2 dagar) og jafnvægi næst á u.þ.b. einum mánuði. Við inntöku daglegra skammta verður upphleðsla enzalutamids u.þ.b. 8,3-föld miðað við stakan skammt. Daglegar sveiflur á plasmabéttni eru litlar (hlutfallið milli hámarks- og lágbéttni er 1,25). Úthreinsun enzalutamids er aðallega fyrir tilstilli umbrota í lifur, sem leiða til myndunar virks umbrotsefnis sem er jafn virkt enzalutamidi og er í blóðrásinni í u.þ.b. sömu plasmabéttni og enzalutamid.

Frásog

Hámarksplasmabéttni (C_{max}) enzalutamids hjá sjúklingum kemur fram 1 til 2 klukkustundum eftir inntöku. Á grundvelli rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance study) hjá mönnum er áætlað að frásog enzalutamids eftir inntöku sé að minnsta kosti 84,2%. Enzalutamid er ekki hvarfefni útflæðisflutningspróteinsins P-gp eða BCRP. Við jafnvægi er meðalgildi C_{max} enzalutamids og virka umbrotsefnis þess 16,6 míkrog/ml (23 % frávikshlutfall) og 12,7 míkrog/ml (30% frávikshlutfall), talið í sömu röð.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á umfang frásogs. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

Dreifing

Sýnilegt meðaldreifingarrúmmál (V/F) enzalutamids eftir stakan skammt er 110 l (29% frávikshlutfall) hjá sjúklingum. Dreifingarrúmmál enzalutamids er meira en rúmmál heildarvöka í líkamanum, sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æðakerfis. Rannsóknir á nagdýrum benda til þess að enzalutamid og virka umbrotsefnis þess geti farið yfir blóð-heilaþröskuld.

Enzalutamid er 97% til 98% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni. Virka umbrotsefnið er 95% bundið plasmapróteinum. Engin tilfærsla á prótínbindingu milli enzalutamids og annarra mjög bundinna lyfja (warfarín, íbúprófen og salisýlsýra) kom fram *in vitro*.

Umbrot

Enzalutamid umbrotnar ítarlega. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum eru tvö:

N-desmetyl-enzalutamid (virkt) og karboxýlsýruafleiða (óvirkt). Enzalutamid umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5), sem bæði eiga þátt í myndun virka umbrotsefnisins. N-desmetyl enzalutamid umbrotnar *in vitro* í karboxýlsýruafleiðuna fyrir tilstilli carboxylestera 1, sem hefur einnig minni háttar hlutverki að gegna við umbrot enzalutamids yfir í karboxýlsýruafleiðuna. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnaði ekki fyrir tilstilli CYP *in vitro*.

Við klíníska notkun er enzalutamid öflugur virki CYP3A4, sem er miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19 og hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sýnileg meðalúthreinsun (CL/F) enzalutamids hjá sjúklingum er á milli 0,520 og 0,564 l/klst.

Eftir inntöku ¹⁴C-enzalutamids finnst 84,6% geislavirkinnar 77 dögum eftir inntöku skammts: 71,0% finnst í þvagi (aðallega sem óvirka umbrotsefnið, með votti af enzalutamidi og virka umbrotsefninu) og 13,6% finnst í hægðum (0,39% af skammti sem óbreytt enzalutamid).

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid sé ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1 og N-desmetyl-enzalutamid sé hvorki hvarfefni fyrir P-gp né BCRP.

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid og aðalumbrotsefni þess hamli ekki eftirfarandi flutningspróteinum í klínískt viðeigandi þéttni : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eða OAT1.

Línulegt samband

Engin meiri háttar frávik frá hlutfalli miðað við skammta hafa komið fram við skammta á bilinu 40 til 160 mg. Við jafnvægi héldust C_{min} gildi enzalutamids og virka umbrotsefnisins hjá einstökum sjúklingum stöðug lengur en eitt ár við langvarandi meðferð, sem sýnir línuleg lyfjahvörf eftir að jafnvægi er náð.

Skert nýrnastarfsemi

Engum formlegum rannsóknum hefur verið lokið varðandi notkun enzalutamids hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með > 177 míkrómól/l (2 mg/dl) af kreatíníni í sermi voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Á grundvelli þýðisgreiningar er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar gildi reiknaðrar kreatínúthreinsunar (CrCL) eru ≥ 30 ml/mín (áætlað samkvæmt formúlu Cockcroft og Gault). Enzalutamid hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ólíklegt er að enzalutamid hverfi á brott í verulegu magni við lotubundna blóðskilun eða samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á heildarútsetningu fyrir enzalutamídi eða virkum umbrotsefnum þess. Helmingunartími enzalutamíðs tvöfaldaðist hinsvegar í sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi (10,4 sólarhringar til samanburðar við 4,7 sólarhringa), hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum.

Lyfjahvörf enzalutamíðs voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga (N = 6), miðlungsmikla (N = 8) eða verulega (N=8) skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A, B eða C talið í sömu röð) við grunnlínu og 22 þöruðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi til samanburðar. Eftir inntöku staks 160 mg skammts af enzalutamídi hækkaði AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, annars vegar um 5% og hins vegar 24%, talið upp í sömu röð, AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 29% og lækkaði hins vegar um 11%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 5% og lækkaði hins vegar um 41%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Varðandi summu enzalutamíðs og óbundna virka umbrotsefnisins, hækkaði AUC og C_{max} hjá einstaklingum með væga skerðingu, annars vegar um 14% og hins vegar 19%, AUC og C_{max} hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 14% og lækkaði hins vegar um 17%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} hjá einstaklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 34% og lækkaði hins vegar um 27%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í klínísku rannsóknunum (> 84%) voru af hvítum kynstofni. Út frá gögnum um lyfjahvörf í rannsókn á japönskum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli var ekki um að ræða klínískt mikilvægan mun á útsetningu milli Japana og fólks af hvítum kynstofni. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að leggja megi mat á hugsanlegan mun á lyfjahvörfum enzalutamíðs hjá öðrum kynstofnum.

Aldraðir

Í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum sáust engin klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahvörf enzalutamíðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðferð með enzalutamídi hjá músum með fangi leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa/fósturs og ytri breytinga og breytinga í beinagrind. Ekki voru gerðar rannsóknir á eiturverkunum enzalutamíðs á æxlun en í rannsóknum á rottum (4- og 26-vikna) og hundum (4, 13 og 39- vikna) sást rýrnun, sáðfrumnaleysi/sáðfrumnafæð, og ofvöxtur/vefjauki í æxlunarfærum, sem var í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíðs. Í rannsóknum á músum (4- vikna), rottum (4- og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39- vikna) voru breytingar á æxlunarfærum, í tengslum við enzalutamíð, minnkuð þyngd líffæra með rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa. Ofstækkun og/eða offjölgun Leydig-frumna komu fram hjá músum (4- vikna) og hundum (39- vikna). Aðrar breytingar á vefjum í æxlunarfærum voru ofvöxtur/vefjauki í heiladingli og rýrnun sáðblaðra í rottum og sáðfrumnafæð í eistum og hrörnun sáðpípla í hundum. Kynjamunur sást á brjóstskirtlum hjá rottum (rýrnun hjá karldýrum og vefjauki í brjóstskirtilsbleðlum (lobular hyperplasia) hjá kvendýrum). Breytingar á æxlunarfærum hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíðs og gengu alveg eða að hluta til baka eftir 8-vikna afturbatímabil. Hjá hvorugri tegundinni urðu nokkrar aðrar mikilvægar klínískar meinafræðilegar eða vefjameinafræðilegar breytingar í öðrum líffærarakerfum.

Rannsóknir á unगाfullum rottum hafa sýnt að enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess berast yfir í fóstur. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ^{14}C -enzalutamídi hjá rottum á 14. degi meðgöngu í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í fóstri hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var lægri en í plasma móður með hlutfallið 0,27 á milli vefs og plasma. Geislavirkni í fóstri minnkaði niður í 0,08-faldan hámarksstyrk 72 klst. eftir lyfjagjöf.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ¹⁴C-enzaludamidi í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í mjólk hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var allt að 3,54-falt hærra en í plasma móður. Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í vefi nýfæddra rotta úr mjólk og hverfa í framhaldinu á brott.

Enzalutamid stuðlaði ekki að stökkbreytingum í prófun á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames) og olli hvorki litningabrenslun í *in vitro* frumuerfðafræðilegri rannsókn á eítílfrumum úr músum né í *in vivo* örkJarnarannsókn á músum. Langvarandi rannsóknir til þess að meta krabbameinsvaldandi áhrif enzalutamids hafa ekki verið gerðar. Enzalutamid orsakaði ekki ljósnæmi hjá músum *in vitro*.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Caprylocaproyl-macrogol-8-glýseríð

Bútýlhýdroxýanisól (E320)

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Hylkisskel

Gelatín

Sorbitól-sorbitan-lausn

Glýseról

Títantvíoxíð (E171)

Hreinsað vatn

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)

Pólývínýlasetatþalat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 28 mjúkum hylkjum. Hver askja inniheldur 4 veski (112 mjúk hylki).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamíði.

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar – filmuhúðaðar töflur, merktar með E 40.

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, ávalar – filmuhúðaðar töflur, merktar með E 80.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xtandi er ætlað

- til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration-resistant prostate cancer (CRPC), hjá fullorðnum karlmönnum sem eru einkennalausir eða með væg einkenni þar sem andrógenbælandi meðferð (e. androgen deprivation therapy) hefur brugðist og krabbameinslyfjameðferð á ekki við, enn sem komið er (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC), hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm meðan á docetaxel-meðferð stendur eða eftir að henni er lokið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérmenntaðir lækningar með reynslu af meðhöndlun á krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með enzalutamíði og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 160 mg af enzalutamíði (fjórar 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur) sem stakur skammtur til inntöku daglega.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Ef sjúklingur gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma á hann að taka ávísaðan skammt eins nálægt venjulegum tíma og hægt er. Ef sjúklingur gleymir skammti í heilan dag á hann að halda áfram meðferðinni daginn eftir með venjulegum dagskammti.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . gráðu eiturverkun eða óþolandi aukaverkun á að gera hlé á töku lyfsins í eina viku eða þangað til einkennin hafa minnkað niður í ≤ 2 . gráðu, þá á að hefja töku lyfsins á ný í sama eða minni skammti (120 mg eða 80 mg) ef það er réttlæt看legt.

Samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla ef mögulegt er. Ef gefa verður sjúklingi öflugan CYP2C8-hemil, skal minnka enzalutamíðsskammt niður í 80 mg einu sinni á sólarhring. Ef samhliða gjöf öflugs CYP2C8-hemils er hætt á að hefja aftur meðferð með sama skammti af enzalutamíði, sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP2C8-hemli hófst (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A, B eða C, talið í sömu röð). Hins vegar hefur komið fram lengdur helmingunartími enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun enzalutamíðs á ekki við hjá börnum þar sem lyfið er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð.

Lyfjagjöf

Xtandi er til inntöku. Filmuhúðuðu töflurnar skal ekki tyggja eða leysa upp, heldur á að gleypa þær í heilu lagi með vatni og þær má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyfið má ekki gefa konum sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á krömpum

Gæta skal varúðar við notkun Xtandi hjá sjúklingum með sögu um krampa eða með áhættuþætti fyrir krömpum, þ.m.t. en ekki takamarkað við, undirliggjandi áverka á heila, heillaslag, frumæxli í heila eða meinvörp í heila eða áfengissýki. Jafnframt getur hætta á krömpum verið aukin hjá sjúklingum sem fá samhliða önnur lyf sem lækka krampaþröskuld. Ákvörðun um að halda áfram notkun Xtandi hjá sjúklingum sem frá krampa meðan á meðferð stendur skal taka á einstaklingsgrundvelli.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum sem þróast hratt, þar á meðal flogum, höfuðverk, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum, með eða án háls blóðþrýstings. Greining PRES krefst staðfestingar með myndgreiningu af heila, helst með segulómun (MRI). Sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að hætta notkun Xtandi.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Enzalutamíð hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá dæmi í kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða, þegar meðferð með enzalutamíði er hafin. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, ætti almennt að forðast samhliða notkun enzalutamíðs og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni margra ensíma, sem taka þátt í efnahvörfum, eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun samhliða warfaríni og kúmarínlíkum segavarnarlyfjum. Ef Xtandi er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (eins og warfaríni eða acenocoumaroli), skal auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta verður varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem enzalutamíð hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Veruleg skerðing á lifrarástarfsemi

Komið hefur fram lengdur helmingunartími enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi, hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Þó má vænta þess að tíminn þar til jafnvægisþéttni og hámarks lyfjafræðilegri verkun er náð og tíminn fram að upphafi eða minnkun ensímvirkjunar (sjá kafla 4.5) lengist.

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Þriðja stigs rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með nýlegt hjartadrep (á síðustu 6 mánuðum) eða hvíkula hjartaöng (á síðustu 3 mánuðum), hjartabilun af flokki III og IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) nema ef útfallsbrot vinstri slegils var $\geq 45\%$, hægslátt eða háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á. Þetta skal hafa í huga ef Xtandi er ávísað slíkum sjúklingum.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með Xtandi er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) ættu læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *torsade de pointes*.

Notkun ásamt krabbameinslyfjum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða notkunar Xtandi og frumueyðandi krabbameinslyfja. Samhliða lyfjagjöf enzalutamíðs hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið er í bláæð (sjá kafla 4.5). Þó er ekki hægt að útiloka aukna tíðni daufkyrningafæðar af völdum docetaxels.

Ofnæmisviðbrögð

Við notkun enzalutamíðs hafa komið fram ofnæmisviðbrögð sem einkennast af, en einskorðast ekki við, bjúg í tungu, bjúg á vörum og bjúg í koki (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir enzalutamíði

CYP2C8-hemlar

CYP2C8 gegnir mikilvægu hlutverki í brottvarfi enzalutamíðs og myndun virka umbrotsefnis þess. Eftir að gemfibrozil (600 mg tvisvar á sólarhring), sem er öflugur CYP2C8-hemill, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, hækkaði AUC enzalutamíðs um 326% á meðan C_{max} enzalutamíðs lækkaði um 18%. Summa enzalutamíðs og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækking AUC um 77% á meðan C_{max} lækkaði um 19%. Forðast skal notkun öflugra hemla (t.d. gemfibrozils) CYP2C8 eða gæta varúðar við notkun þeirra, meðan á meðferð með enzalutamíði stendur. Ef gefa verður sjúklingum öflugan CYP2C8-hemil á að minnka skammt enzalutamíðs niður í 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-hemlar

CYP3A4 gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum enzalutamíðs. Eftir að itraconazol, sem er öflugur CYP3A4-hemill (200 mg einu sinni á sólarhring) var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku hækkaði AUC enzalutamíðs um 41% á meðan C_{max} var óbreytt. Summa óbundins enzalutamíðs og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækking AUC um 27% á meðan C_{max} var aftur óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

CYP2C8- og CYP3A4-virkjar

Eftir að rifampin (600 mg einu sinni á sólarhring), sem er miðlungsöflugur CYP2C8-virki og öflugur CYP3A4-virki, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, lækkaði AUC enzalutamíðs og virka umbrotsefnisins um 37% á meðan C_{max} var óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP2C8- og CYP3A4-virkjum.

Möguleikar á að enzalutamíð hafi áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Virkjun ensíma

Enzalutamíð hefur öflug virkandi áhrif á ensím og eykur myndun margra ensíma og flutningspróteina. Þess vegna er búist við milliverkun við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma eða flutningspróteina. Lækking plasmabéttni getur orðið töluverð og leitt til verkunarbrests eða dregið úr verkun. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna. Ensím sem gætu virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og þörmum, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og úridín-5'-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasi (UGT – ensím sem stuðla að glúkónúríd tengingu). Flutningspróteinið Pgp gæti einnig virkjast og líklega einnig önnur flutningsprótein, t.d. MRP2 (multidrug resistance-associated protein), BCRP (breast cancer resistance protein) og OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo rannsóknir hafa sýnt að enzalutamíð er öflugur virki CYP3A4 og miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19. Gjöf enzalutamíðs (160 mg einu sinni á sólarhring), ásamt stökum skammti hvarfefna sem eru næm fyrir CYP, hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein leiddi til 86% lækkunar á AUC midazolams (CYP3A4-hvarfefni), 56% lækkunar á AUC S-warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) og 70% lækkunar á AUC omeprazols (CYP2C19-hvarfefni). Hugsanlegt er að UGT1A1 hafi jafnframt virkjast. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration), hafði Xtandi (160 mg einu sinni á dag) engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið var í bláæð (75 mg/m² sem innrennsli á 3ja vikna fresti). AUC-gildi docetaxels lækkaði um 12% [hlutfall margfeldis meðaltals (GMR) = 0,882 (90% öryggisbil: 0,767; 1,02)] á meðan C_{max} lækkaði um 4% [GMR = 0,963 (90% öryggisbil: 0,834; 1,11)].

Búist er við milliverkunum við ákveðin lyf sem hverfa á brott vegna umbrota eða virks flutnings. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, skal forðast notkun þessara lyfja eða gæta varúðar

við notkun þeirra. Grunur leikur á að meiri hættu sé á lifrarskemmdum eftir gjöf parasetamóls hjá sjúklingum sem eru samhliða á lyfjum sem virkja ensím.

Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en ekki eingöngu:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, tramadol)
- Sýklalyf (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- Krabbameinslyf (t.d. cabazitaxel)
- Segavarnarlyf (t.d. acenocoumarol, warfarín)
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproic-sýra)
- Geðrofslyf (t.d. haloperidol)
- Betablokkar (t.d. bisoprolol, propranolol)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, verapamil)
- Hjartaglúkósíðar (t.d. digoxin)
- Barksterar (t.d. dexamethason, prednisolon)
- Andveirulyf við HIV (t.d. indinavir, ritonavir)
- Svefnlyf (t.d. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. atorvastatin, simvastatin)
- Skjaldkirtilslyf (t.d. levothyroxin)

Heildar virkjunarmöguleikar enzalutamíds koma hugsanlega ekki að fullu fram fyrr en u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferðin hefst, þegar jafnvægi á plasmaþéttni hefur náðst, enda þótt sum virkjunaráhrif geti komið fyrir í ljós. Meta skal sjúklinga, sem nota lyf sem eru hvarfefni CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1, með tilliti til hugsanlegrar minnkunar lyfjafræðilegrar verkunar (eða aukinnar verkunar þegar virk umbrotsefni myndast) á fyrsta mánuði meðferðar með enzalutamíði og íhuga skal skammtaaðlögun eftir því sem á við. Vegna langs helmingunartíma enzalutamíðs (5,8 dagar, sjá kafla 5.2) geta áhrif á ensím verið viðvarandi í einn mánuð eða lengur, eftir að notkun enzalutamíðs er hætt. Þegar meðferð með enzalutamíði er hætt getur reynst nauðsynlegt að minnka smám saman skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Hvarfefni CYP2C8 og CYP1A2

Enzalutamíð (160 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt mikilvægum breytingum á AUC eða C_{max} koffíns (hvarfefni CYP1A2) eða pioglitazons (hvarfefni CYP2C8). AUC pioglitazons hækkaði um 20% á meðan C_{max} lækkaði um 18%. AUC koffíns lækkaði um 11% og C_{max} um 4%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni CYP1A2 eða CYP2C8 er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni P-gp

In vitro upplýsingar benda til þess að enzaludamid geti hamlað útflæðisflutningspróteininu P-gp. Áhrif enzalutamíðs á hvarfefni P-gp hafa ekki verið metin *in vivo*. Hins vegar gæti enzalutamíð virkjað P-gp í gegnum virkjun pregnane-kjarnaviðtaka (PXR), við klíníska notkun. Lyf með þröngt meðferðarbil, sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin) skal nota með varúð samhliða Xtandi og þörf gæti verið á aðlögun skammta til þess að viðhalda ákjósanlegri plasmaþéttni.

Hvarfefni BCRP, MRP2, OAT3 og OCT1

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun BCRP og MRP2 (í þörmum) og jafnframt OAT3 (organic anion transporter 3) og OCT1 (organic cation transporter 1) (altækt). Fræðilega séð er einnig möguleiki á virkjun þessara flutningspróteina og tengslaáhrifin eru enn sem komið er ekki þekkt.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, ætti að íhuga vandlega samhliða notkun Xtandi með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað Torsade de pointes.

Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir enzalutamíði

Fæða hefur ekki áhrif á umfang útsetningar fyrir enzalutamíði. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xtandi á meðgöngu hjá mönnum og lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á fóstur eða valdið fósturláti ef konur taka það á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki er vitað hvort enzalutamíð eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Nota á smokka fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð með enzalutamíði lýkur, ef sjúklingur stundar kynlíf með þungaðri konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri á að nota smokk ásamt annarri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Enzalutamíð er ekki ætlað konum. Konur sem eru eða gætu orðið þungaðar mega ekki nota enzalutamíð (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstgjöf

Enzalutamíð er ekki ætlað konum. Ekki er þekkt hvort enzalutamíð sé til staðar í brjóstamjólk. Enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að enzalutamíð hefur áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enzalutamíð hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, þar sem greint hefur verið frá geðrænum og taugafræðilegum aukaverkunum, þ.m.t. krampi (sjá kafla 4.8). Upplýsa ætti sjúklinga með sögu um krampa eða aðra áhættuþætti (sjá kafla 4.4) um áhættu þess að aka eða nota vélar. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að staðfesta áhrif enzalutamíðs á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þróttleysi/þreyta, hitasteypa, höfuðverkur og háþrýstingur. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars byltur, brot sem ekki eru meinafræðilegs eðlis, vitglöp og daufkyrningafæð.

Krampi kom fyrir hjá 0,5% sjúklinga sem fengu enzalutamíð, 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 0,3% sjúklinga sem fengu bicalutamid. Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamíði hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.4).

Listi í töflusniði yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni hér fyrir neðan. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð tíðni ekki þekkt*: blóðflagnafæð.
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*: bjúgur í tungu, bjúgur á vörum, bjúgur í koki.
Geðræn vandamál	Algengar: kvíði sjaldgæfar: ofsjónir.
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur algengar: minnisskerðing, minnisleysi, athyglisröskun, fótaóeirðarheilkenni sjaldgæfar: vitglöp, krampi tíðni ekki þekkt*: afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.
Hjarta	tíðni ekki þekkt*: QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5.
Æðar	Mjög algengar: hitasteypa, háþrýstingur.
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt*: ógleði, uppköst, niðurgangur.
Húð og undirhúð	Algengar: húðþurrkur, kláði tíðni ekki þekkt*: útbrot.
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar: beinbrot** tíðni ekki þekkt*: vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir.
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar: brjóstastækkun hjá körlum.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: þróttleysi, þreyta.
Áverkar og eitranir	Algengar: byltur

* Aukaverkanatilkynning eftir markaðssetningu

** Felur í sér öll beinbrot að undanskildum sjúklegum brotum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampi

Í klínískum samanburðarrannsóknum fengu 11 sjúklingar (0,5%) krampa af 2.051 sjúklingi sem fékk daglegan skammt af 160 mg af enzalutamíði, en einn sjúklingur ($< 0,1\%$) sem fékk lyfleysu og einn sjúklingur (0,3%) sem fékk bicalutamid, fékk krampa. Skammtur virðist hafa mikilvægt forspárgildi varðandi hættu á krampa eins og endurspeglast í upplýsingum úr forklínískum rannsóknum og rannsókn á stækkandi skömmtum. Í klínísku samanburðarrannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu fengið krampa eða voru með áhættuþætti krampa útilokaðir frá rannsókninni.

Í AFFIRM rannsókninni fengu sjö sjúklingar (0,9%) krampa af þeim 800 sjúklingum sem fengu meðferð með 160 mg af enzalutamíði daglega að krabbameinslyfjameðferð lokinni, en enginn sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Þættir sem hefðu hugsanlega getað valdið aukinni hættu á krömpum, óháð öðru, voru til staðar hjá nokkrum þessara sjúklinga. Í PREVAIL rannsókninni fékk einn sjúklingur krampa (0,1%) úr hópi 871 sjúklings sem ekki hafði áður verið í lyfjameðferð og fékk daglega 160 mg skammt af enzalutamíði og einn sjúklingur (0,1%) sem fékk lyfleysu. Í bicalutamid samanburðarrannsóknum fengu 3 sjúklingar krampa (0,8%) af 380 sjúklingum sem höfðu ekki verið í

lyfjameðferð áður og fengu meðferð með enzalutamíði og einn sjúklingur fékk krampa (0,3%) úr hópi 387 sjúklinga sem fengu bicalutamíd.

Í einarma rannsókn þar sem tíðni krampa hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir krömpum var metin (þar sem 1,6% voru með sögu um krampa) fengu 8 (2,2%) af 366 sjúklingum á meðferð með enzalutamíði krampa. Miðgildi meðferðarlengdar var 9,3 mánuðir.

Ekki er vitað á hvaða hátt enzalutamíð lækkar hugsanlega krampaþröskuld en það gæti tengst upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum, sem sýna að enzalutamíð og virka umbrotsefni þess binst GABA-stýrðum klóríðgöngum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert mótefni er til við enzalutamíði. Ef til ofskömmunar kemur á að hætta meðferð með enzalutamíði og hefja almennar stuðningsaðgerðir með það í huga að helmingunartíminn er 5,8 dagar. Sjúklingar gætu verið í aukinni hættu á krömpum eftir ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: andhormón og skyld lyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB04.

Verkunarháttur

Þekkt er að blöðruhálskirtilskrabbamein er næmt fyrir andrógeni og að það svari hömlun á boðum andrógenviðtaka. Þrátt fyrir litla eða jafnvel ógreinanlega þéttni andrógens í sermi halda boð andrógenviðtaka áfram að stuðla að versnun sjúkdómsins. Örvun æxlisfrumuvaxtar fyrir tilstilli andrógenviðtaka krefst staðsetningar í kjarna og bindingar við DNA. Enzalutamíð er öflugur hemill á boð andrógenviðtaka sem blokkar nokkur þrep í boðleiðum hans. Enzalutamíð hamlar með samkeppni tengingu andrógens við andrógenviðtaka, hamlar yfirfærslu virkjaðra viðtaka yfir í kjarna og hamlar tengslum virkjaðs andrógenviðtaka við DNA, jafnvel þegar tjáning andrógenviðtaka er óhófleg og í blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumum sem eru ónæmar fyrir andandrógenum. Meðferð með enzalutamíði dregur úr vexti blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna og getur stuðlað að dauða krabbameinsfrumna og minnkun æxlis. Í forklínískum rannsóknum skorti enzalutamíð örvandi virkni á andrógenviðtaka.

Lyfhrif

Í 3. stigs klínískri rannsókn (AFFIRM) hjá sjúklingum sem ekki hafði gagnast fyrri krabbameinsmeðferð með docetaxel, lækkaði gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)) um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildi hjá 54% sjúklinganna sem fengu meðferð með enzalutamíði, samanborið við 1,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Í annarri 3. stigs klínískri rannsókn (PREVAIL) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamíð marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Í 2. stigs klínískri rannsókn (TERRAIN) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamíð marktækt hærrí tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu), samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamíð, 82,1% á móti 20,9% (mismunur = 61,2%, $p < 0,0001$).

Í einarma rannsókn (9785-CL-0410) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið minnst 24 vikna meðferð með abirateroni (ásamt prednisoni) var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu hjá 22,4%. Í samræmi við fyrri sögu um notkun krabbameinslyfja var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi hjá 22,1% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður og hjá 23,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun enzalutamíðs í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hjá sjúklingum með versnandi krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum þar sem andrógenbælandi meðferð (androgen deprivation therapy) brást [LHRH-hliðstæða eða eftir brotnám beggja eistna]. PREVAIL rannsóknin tók til sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð en AFFIRM rannsóknin tók til sjúklinga sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingarnir héldu allir áfram á LHRH-hliðstæðu eða höfðu áður farið í brotnám beggja eistna. Í meðferðarminum var Xtandi gefið til inntöku í skammtinum 160 mg á sólarhring. Í báðum klínískum rannsóknunum fengu sjúklingar lyfleysu í samanburðarminum og þeim var heimilt, en ekki skylt, að taka prednisón (mesti leyfilegi skammtur á sólarhring nam 10 mg af prednisóni eða sambærilegu lyfi).

Einar og sér segja breytingar á þéttni PSA í sermi ekki alltaf til um klínískan ávinning. Þess vegna var í báðum rannsóknnum mælt með því að sjúklingar héldu áfram rannsóknarmeðferðinni þar til skilyrði til að hætta meðferð væru uppfyllt eins og tilgreint er í hvorri rannsókn fyrir sig hér á eftir.

MDV3100-03 (PREVAIL) rannsóknin (sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum)

Alls var 1.717 sjúklingum, einkennalausum eða með væg einkenni, sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, slembiraðað í hlutföllunum 1:1 og fengu annaðhvort enzalutamíð til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring ($N = 872$) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring ($N = 845$). Sjúklingum með sjúkdóm í innri líffærum, sjúklingum með sögu um væga til miðlungsvæga hjartabilun (af NYHA-flokki 1 eða 2) og sjúklingum sem tóku lyf er tengdust því að lækka krampaþröskuld var heimil þátttaka. Sjúklingar með fyrri sögu um krampakast eða kvilla sem aukið gæti hættuna á krampakasti og sjúklingar með miðlungsmikla eða alvarlega verki frá krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku. Rannsóknarmeðferð hélt áfram uns sjúkdómurinn ágerðist (geislagreining sýndi merki um versnun, tilvik tengt beinagrind, sjúklingi hrakar) og annaðhvort frumudrepani meðferð með krabbameinslyfjum hófst eða rannsóknarlyfjum beitt, eða þar til eiturvekun varð óásættanleg.

Í báðum örmum voru lýðfræðiupplýsingar sjúklinga og sjúkdómsástand við grunnlínu í jafnvægi. Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 42-93) og dreifing kynstofna var sem hér segir: 77% af hvítum kynstofni, 10% af asískum kynstofni, 2% af svörtum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni eða kynstofni ekki þekktur. Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinga sýndu ECOG Performance Score-einkunnagjöf 0 og 32% sjúklinga sýndi ECOG Performance Score-einkunnagjöf 1. Verkjamat við grunnlínu var 0-1 (einkennalaust) hjá 67% sjúklinga og 2-3 (væg einkenni) hjá 32% sjúklinga á Brief Pain Inventory Short Form-verkjakvarðanum (mesti verkur undanfarinn sólarhring á kvarðanum 0 til 10). Um það bil 45% sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvæf við upphaf rannsóknar og 12% sjúklinga voru með meinvörp í innryflum (lungu og/eða lifur).

Samsettir aðalendapunktur verkunar (Co-primary efficacy endpoints) voru heildarlifun og lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Til viðbótar við samanlagða aðalendapunkta var einnig lagt til grundvallar mati á ávinningi tími fram að upphafi frumdrepani krabbameinslyfjameðferðar, bestu heildarviðbrögð mjúkvæfja, tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind, PSA-svörun ($\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu), tími fram að versnun PSA og tími fram að versnun lífsgæða skv. FACT-P-skori.

Lagt var mat á versnun með geislagreiningu með því að nota raðmyndgreiningu (sequential imaging studies) eins og hún er skilgreind hjá vinnuhópi Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (þegar um skemmdir í beinvef er að ræða) og/eða skilmerkjum Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)-reglna (fyrir skemmdir í mjúkvæf). Við greiningu á rPFS var stuðst við miðlæga endurskoðun (centrally-reviewed) mats á versnun samkvæmt geislagreiningu.

Í fyrirframtilgreindri milligreiningu (pre-specified interim analysis) á heildarlifun, eftir 540 dauðsföll, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun við meðferð með enzalutamíði samanborið við lyfleysu og dró hún úr hættu á dauðsfalli um 29,4% [Áhættuhlutfall (HR) = 0,706, (95% öryggisbil: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Eftir 784 dauðsföll var greining á lifun uppfærð. Niðurstöður þeirrar greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr milligreiningunni (tafla 2, mynd 1). Í uppfærðu greiningunni höfðu 52% sjúklinganna á meðferð með enzalutamíði og 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu fengið viðbótarmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem gæti lengt heildarlifun.

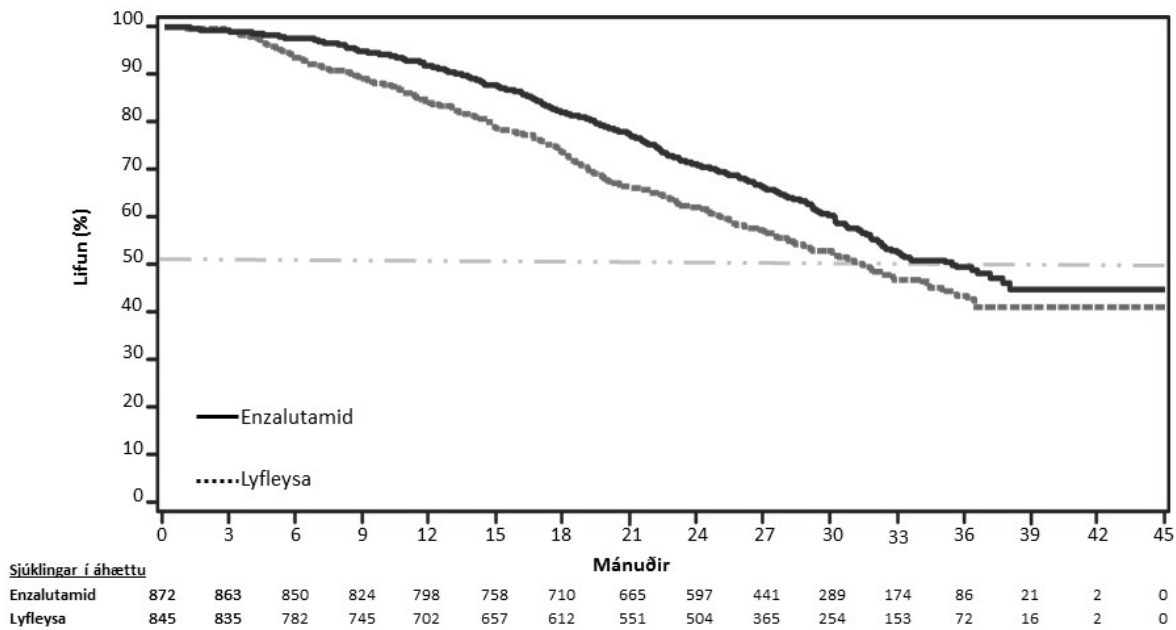
Tafla 2: Heildarlifun sjúklinga í meðferð með annaðhvort enzalutamíði eða lyfleysu í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamíð (N = 872)	Lyfleysa (N = 845)
Fyrirframtilgreind milligreining		
Fjöldi dauðsfalla (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppfærð greining á lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-gildi ^a	0,0002	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

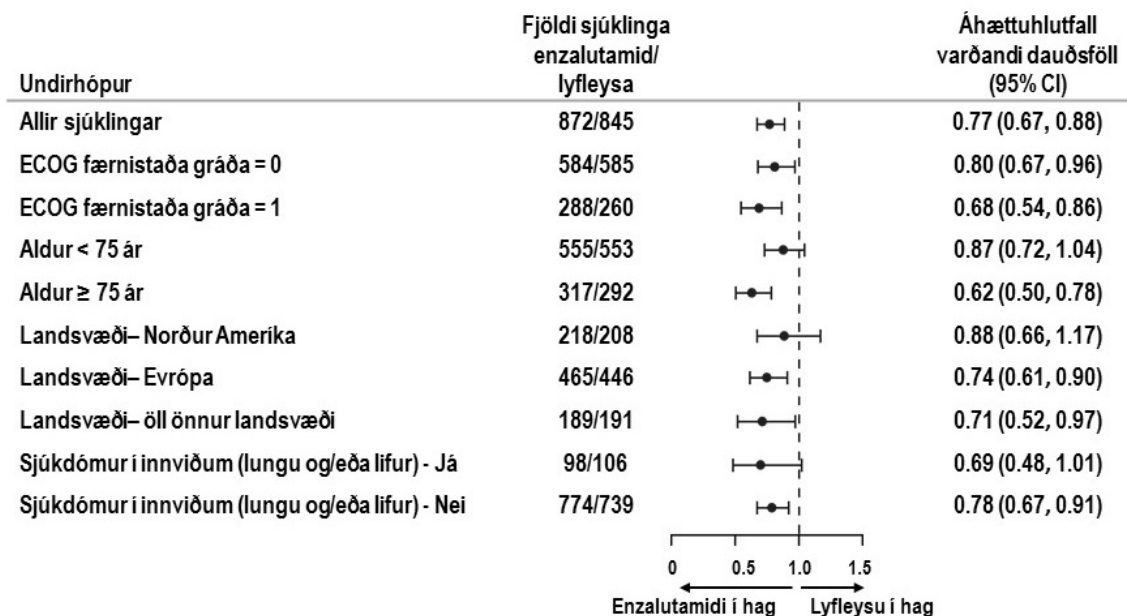
^a P-gildi er fengið úr ólagskiptu log-rank prófi

^b Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu líkani varðandi hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfall < 1 enzalutamíði í hag NR, ekki náð.

Mynd 1: Kaplan-Meier heildarlifunarferlar, byggðir á uppfærðri greiningu á lifun í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis))



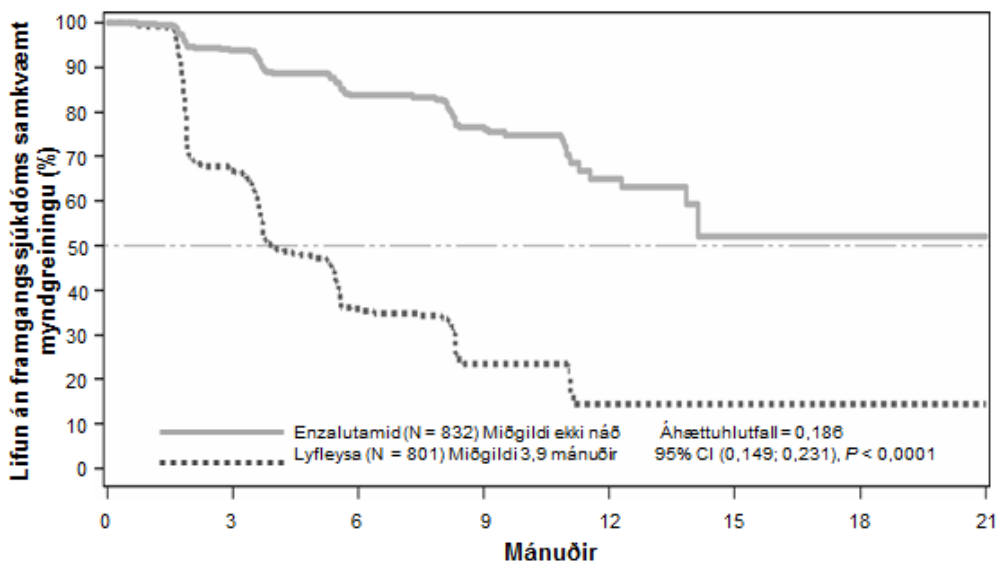
Mynd 2: Uppfærð greining á heildarlifun eftir undirhópum: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis))



Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata á milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 81,4% [HR=0,186 (95% öryggisbil: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Eitt hundrað og átján (14%) sjúklingar sem fengu enzalutamíð og 321 (40%) sjúklingur sem fékk lyfleysu fundu fyrir aukaverkun. Miðgildi rPFS

náðist ekki (95% öryggisbil: 13,8 náðist ekki) hjá hópnum sem fékk enzalutamíð og var 3,9 mánuðir (95% öryggisbil: 3,7; 5,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (mynd 3). Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga (t.d. aldur, grunnlínugildi ECOG færni, grunnlínugildi PSA og LDH, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu og sjúkdómur í innri líffærum við skimun). Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu við eftirfylgni, en greiningin byggði á mati rannsakanda á versnun samkvæmt geislagreiningu, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 69,3% [HR=0,307 (95% öryggisbil: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Miðgildi rPFS var 19,7 mánuðir í enzalutamíð-hópnum og 5,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Mynd 3: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versunar samkvæmt geislagreiningu í PREVAIL rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis))



Sjúklingar í áhættu

Enzalutamíð	832	514	258	128	34	5	1	0
Lyfleysa	801	305	79	20	5	0	0	0

Þegar frumgreining fór fram voru slembiraðaðir sjúklingar 1.633 að tölu.

Til viðbótar við samsetta aðalendapunkta verkunar (co-primary efficacy endpoints) var einnig sýnt fram á eftirfarandi fyrirfram skilgreinda endapunkta.

Miðgildi tíma fram að upphafi frumdrepani krabbameinslyfjagjafar var 28,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamíð og 10,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,350; 95% öryggisbil: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamíði með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og sýndu hlutlæga svörun í mjúkvæf var 58,8% (95% 53,8, 63,7) samanborið við 5,0% (95% öryggisbil: 3,0, 7,7) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tölulegur mismunur hlutlægrar svörunar mjúkvæfjar á milli enzalutamíð-arms og lyfleysuarms var 53,9% (95% öryggisbil: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Greint var frá fullri svörun (complete response) hjá 19,7% sjúklinga sem fengu enzalutamíð samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu og greint var frá svörun að hluta (partial responses) hjá 39,1% sjúklinga sem fengu enzalutamíð samanborið við 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Enzalutamíð dróg marktækt úr hættunni á fyrsta beinagrindartengda tilviki um 28% [HR = 0,718 (95% öryggisbil: 0,610, 0,844) p -gildi $< 0,0001$]. Beinagrindartengt tilvik var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini vegna krabbameins í blöðruhálskirtili, beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, þrýstingur á mænu (spinal cord compression) eða breyting á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum. Greiningin náði til 587 beinagrindartengdra tilvika og af þeim voru 389 tilvik (66,3%) geislun

beina, 79 tilvik (13,5%) voru þrýstingur á mænu, 70 tilvik (11,9%) voru beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, 45 tilvik (7,6%) voru breytingar á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum og 22 tilvik (3,7%) voru skurðaðgerðir á beinum.

Sjúklingar sem fengu enzalutamíð sýndu marktækt hærrí títíni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Miðgildi tíma fram að versnun PSA samkvæmt PCWG2-skilmerkjum var 11,2 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamíð og 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,169; 95% öryggisbil: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Meðferð með enzalutamíði dró úr hættunni á skerðingu FACT-P um 37,5% samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Miðgildi tíma fram að skerðingu FACT-P var 11,3 mánuðir í enzalutamíð-hópnum og 5,6 mánuðir í lyfleysuhópnum.

9785-CL-0222 (TERRAIN) rannsókn (sjúklingar sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

TERRAIN rannsóknin tók til 375 sjúklinga sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfja- og and- andrógenmeðferð áður og var slembiraðað í hópa sem fengu annaðhvort 160 mg enzalutamíð einu sinni á sólarhring (N = 184) eða 50 mg af bicalutamíði einu sinni á sólarhring (N = 191). Miðgildi lifunar án versnunar var 15,7 mánuðir fyrir sjúklinga á enzalutamíð en 5,8 mánuðir fyrir sjúklinga á bicalutamíði [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Lifun án versnunar var skilgreind af óháðum miðlægum matsaðilum út frá merkjum um versnun greindri með geislagreiningu, tilvik tengdum beinagrind, ný tilfelli æxlishefjandi meðferðar eða dauða af einhverjum orsökum, hvað sem kom fyrst fyrir. Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga.

CRPC2 (AFFIRM) rannsóknin (sjúklingar sem fengu áður krabbameinslyfjameðferð)

Verkun og öryggi enzalutamíðs hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu fengið docetaxel og notuðu LHRH-hliðstæðu eða höfðu gengist undir eistnanám, var metið í slembaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 1.199 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annaðhvort 160 mg af enzalutamíði til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 800) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 399). Sjúklingarnir máttu nota prednison en þurftu þess ekki (hámarkssólarhringsskammtur var 10 mg af prednisoni eða jafngildi þess). Sjúklingarnir, sem var með slembivali skipað í annan hvorn hópinn, áttu að halda áfram á meðferðinni þangað til sjúkdómurinn versnaði (skilgreint sem versnun staðfest með geislagreiningu eða tilvik sem tengist beinagrind) og ný altæk æxlishefjandi meðferð hófst, eiturverkanir voru óviðunandi eða þeir hættu í rannsókninni.

Í upphafi rannsóknar var séð til þess að jafnvægi væri á milli meðferðarhópanna varðandi eftirfarandi lýðfræðilegar breytur og einkenni sjúkdómsins. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 41-92) og dreifing eftir kynþætti var 93% af hvítum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, og 2% af öðrum uppruna. Skor samkvæmt ECOG mælikvarða á færni var 0-1 hjá 91,5% sjúklinganna og 2 hjá 8,5% sjúklinganna, hjá 28% var meðalskor samkvæmt mælikvarða á verki (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (meðaltal samkvæmt verstu verkjum sem sjúklingar greina frá síðustu 24 klst., reiknað í sjö daga fyrir slembiröðun). Flestir (91%) sjúklinganna voru með meinvörp í beinum og 23% þeirra í lungum og/eða lifur. Í upphafi rannsóknarinnar voru 41% sjúklinganna, sem var slembiraðað, einungis með versnun samkvæmt PSA gildi en 59% sjúklinganna voru með versnun samkvæmt geislagreiningu. Fimmtíu og eitt prósent (51%) sjúklinganna voru á bisfosfónat-lyfi við grunnlínu.

Í AFFIRM rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir frá þátttöku sem voru með sjúkdóm sem gæti aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8) og sem voru á lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuld. Jafnframt voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem voru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) (nema útfallsbrot væri $\geq 45\%$), klínísk mikilvæga hjartsláttaróreglu í sleglum eða gáttasleglarof (án varanlegs gervigangráðs).

Eftir 520 dauðsföll sýndi fyrirfram ákveðin milligreining, samkvæmt rannsóknaráætlun, tölfræðilega marktæka yfirburði varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem voru á meðferð með enzalutamíði samanborið við lyfleysu (tafla 3 og myndir 4 og 5).

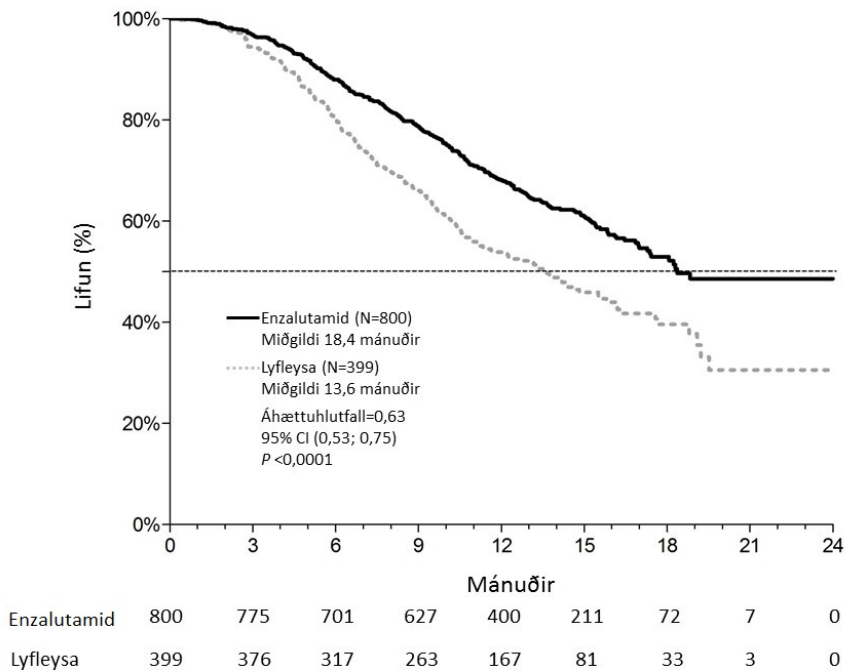
Tafla 3: Heildarlifun sjúklinga sem fengu annaðhvort enzalutamíð eða fengu lyfleysu í AFFIRM rannsókninni (meðferðarákvörðunargreining (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamíð (N = 800)	Lyfleysa (N = 399)
Dauðsföll (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-gildi ^a	< 0.0001	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

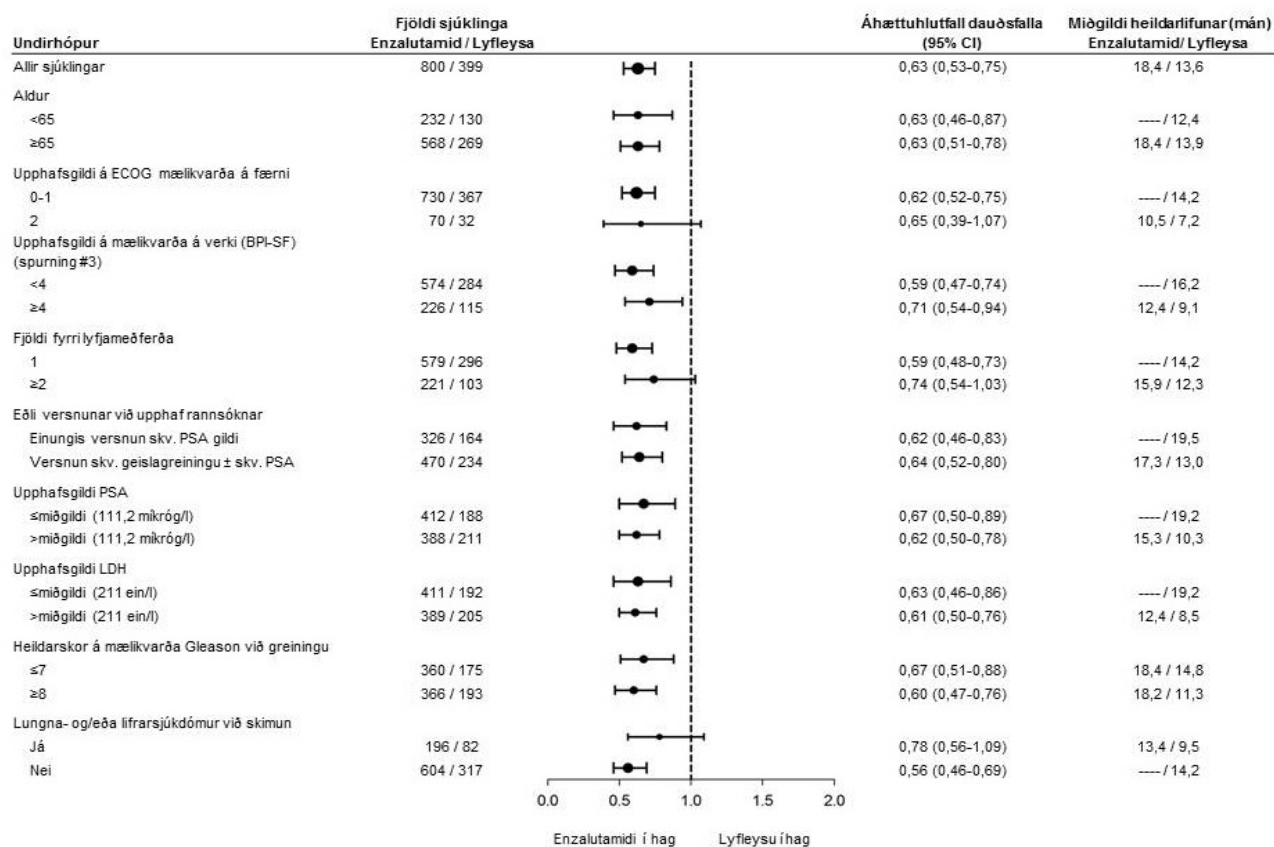
^a P-gildi er fengið úr log-rank-prófi sem var lagskipt eftir skori á ECOG mælikvarða á færni (0-1 á móti 2) og meðalskori á mælikvarða á verki (< 4 á móti ≥ 4).

^b Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu áhættuhlutfallslíkani. Áhættuhlutfall < 1 er enzalutamíði í hag. NR, ekki náð.

Mynd 4: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun í AFFIRM rannsókninni (intent-to-treat analysis)



Mynd 5: Heildarlifun eftir undirhópum í AFFIRM rannsókninni – áhættuhlutfall og 95% öryggisbil



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

Auk ávinnings sem kom fram varðandi heildarlifun voru niðurstöður varðandi helstu aukaendapunkta (PSA hækkun, lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu og tími fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind) enzalutamíði í hag og voru tölfræðilega marktækar eftir leiðréttingu fyrir fjölda prófana.

Lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu, metin af rannsóknarlækni á grundvelli útgáfu 1.1 af RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) með tilliti til mjúkvefja og að 2 eða fleiri mein hefðu sést í beinum á beinaskanni, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 2,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,404, 95% öryggisbil: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Í greiningunni fólust 216 dauðsföll án staðfestingar um versnun sjúkdóms og 645 tilvik staðfestrar versnunar, af þeim voru 303 tilvik (47%) vegna framgangs sjúkdóms í mjúkvefjum, 268 (42%) framgangs meina í beinum og 74 tilvik (11%) vegna bæði meina í mjúkvef og beinum.

Staðfest PSA lækkun um 50% eða 90% varð 54,0% og 24,8%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 1,5% og 0,9%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að versnun, samkvæmt PSA, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 3,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,248, 95% öryggisbil: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind var 16,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 13,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,688, 95% öryggisbil: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Tilvik sem tengist beinagrind var

skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini, sjúklegt brot, þrýstingur á mænu eða breyting á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk. Greiningin tók til 448 tilvika sem tengdust beinagrind. Af þeim voru 277 tilvik (62%) geislameðferð á beinum, 95 tilvik (21%) voru þrýstingur á mænu, 47 tilvik (10%) sjúklegt brot, 36 tilvik (8%) breytingar á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk og 7 tilvik (2%) voru skurðaðgerð á beini.

9785-CL-0410 rannsókn (enzalutamíð á eftir abirateroni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)

Rannsóknin var einarma með 214 sjúklingum, með ágengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu enzalutamíð (160 mg einu sinni á dag) eftir minnst 24 vikna meðferð með abirateron acetati ásamt prednisoni. Miðgildi rPFS (lifun án versnunar samkvæmt geislagreiningu, aðalendapunktur rannsóknarinnar) var 8,1 mánuður (95% CI: 6,1; 8,3). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð. PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnildi) var 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Hjá þeim 145 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum var miðgildi rPFS 7,9 mánuðir (95% CI: 5,5; 10,8). PSA svörun var 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9).

Hjá þeim 69 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður var miðgildi rPFS 8,1 mánuður (95% CI: 5,7; 8,3). PSA svörun var 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Þótt svörun væri takmörkuð hjá nokkrum sjúklingum við meðferð með enzalutamíði á eftir abirateroni er ástæða þess ekki þekkt sem stendur. Með sniði rannsóknarinnar var hvorki hægt að greina þá sjúklinga sem líklegir væru til að hafa gagn af meðferðinni né í hvaða röð hagstæðast væri að gefa enzalutamíð og abirateron.

Aldraðir

Meðal þeirra 1.671 sjúklinga í 3. stigs rannsóknunum sem fengu enzalutamíð var 1.261 sjúklingur (75%) 65 ára og eldri og 516 sjúklingar (31%) voru 75 ára og eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur, hvorki á öryggi né verkun, milli þessara öldruðu sjúklinga og þeirra sem yngri voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum enzalutamíði hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enzalutamíð er lítið vatnsleysanlegt. Vatnsleysanleiki enzalutamíðs er aukinn með caprylocaproyl-macrogolglýseríði sem fleytiefni/yfirborðsvirkt efni. Í forklínískum rannsóknum jókst frásog enzalutamíðs þegar það var leyst upp í caprylocaproyl-macrogolglýseríði.

Lyfjahvörf enzalutamíðs hafa verið metin hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og hjá heilbrigðum karlmönnum. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) enzalutamíðs hjá sjúklingum eftir inntöku staks skammts er 5,8 dagar (á bilinu 2,8 til 10,2 dagar) og jafnvægi næst á u.þ.b. einum mánuði. Við inntöku daglegra skammta verður upphleðsla enzalutamíðs u.þ.b. 8,3-föld miðað við stakan skammt. Daglegar sveiflur á plasmáþéttni eru litlar (hlutfallið milli hámarks- og lágbéttni er 1,25). Úthreinsun enzalutamíðs er aðallega fyrir tilstilli umbrota í lifur, sem leiða til myndunar virks umbrotsefnis sem er jafn virkt enzalutamíði og er í blóðrásinni í u.þ.b. sömu plasmáþéttni og enzalutamíð.

Frásog

Frásog filmuhúðaðra enzalutamíðs taflna var metið í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir stakan 160 mg skammt af Xtandi filmuhúðuðum töflum og lyfjahvarfalíkön og hermun voru notuð til að spá fyrir um lyfjahvörf við jafnvægi. Byggt á þessum spám, ásamt öðrum stuðningsgögnum, er miðgildi tíma til að ná hámarksplasmáþéttni (C_{max}) 2 klukkutímar (bil 0,5 til 6 klukkutímar) og við jafnvægi eru

lyfjahvörf enzalutamíðs og virka umbrotsefnis þess svipað hjá filmuhúðuðu töflunum og Xtandi mjúku hylkjunum. Eftir inntöku á mjúku hylkjunum (Xtandi 160 mg daglega) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmæðferð, er meðalgildi C_{max} við jafnvægi fyrir enzalutamíð og virka umbrotsefnis þess 16,6 míkróg/ml (23 % frávikshlutfall) og 12,7 míkróg/ml (30% frávikshlutfall), talið í sömu röð.

Á grundvelli rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance study) hjá mönnum er áætlað að frásog enzalutamíðs eftir inntöku sé að minnsta kosti 84,2%. Enzalutamíð er ekki hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp, eða BCRP.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á umfang frásogs. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

Dreifing

Sýnilegt meðaldreifingarrúmmál (V/F) enzalutamíðs eftir stakan skammt er 110 l (29% frávikshlutfall) hjá sjúklingum. Dreifingarrúmmál enzalutamíðs er meira en rúmmál heildarvöka í líkamanum, sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æðakerfis. Rannsóknir á nagdýrum benda til þess að enzalutamíð og virka umbrotsefnis þess geti farið yfir blóð-heilaþröskuld.

Enzalutamíð er 97% til 98% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni. Virka umbrotsefnið er 95% bundið plasmapróteinum. Engin tilfærsla á prótínbindingu milli enzalutamíðs og annarra mjög bundinna lyfja (warfarín, íbúprófen og salísýlsýra) kom fram *in vitro*.

Umbrot

Enzalutamíð umbrotar ítarlega. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum eru tvö: N-desmetyl-enzalutamid (virkt) og karboxýlsýruafleiða (óvirkt). Enzalutamíð umbrotar fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5), sem bæði eiga þátt í myndun virka umbrotsefnisins. N-desmetyl enzalutamíð umbrotar *in vitro* í karboxýlsýruafleiðuna fyrir tilstilli carboxylestera 1, sem hefur einnig minni háttar hlutverki að gegna við umbrot enzalutamíðs yfir í karboxýlsýruafleiðuna. N-desmetyl-enzalutamíð umbrotnaði ekki fyrir tilstilli CYP *in vitro*.

Við klíníska notkun er enzalutamíð öflugur virki CYP3A4, sem er miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19 og hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sýnilegt meðalúthreinsun (CL/F) enzalutamíðs hjá sjúklingum er á milli 0,520 og 0,564 l/klst.

Eftir inntöku ^{14}C -enzalutamids finnst 84,6% geislavirkninnar 77 dögum eftir inntöku skammts: 71,0% finnst í þvagi (aðallega sem óvirka umbrotsefnið, með votti af enzalutamíði og virka umbrotsefninu) og 13,6% finnst í hægðum (0,39% af skammti sem óbreytt enzalutamíð).

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamíð sé ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1 og N-desmetylenzalutamíð sé hvorki hvarfefni fyrir P-gp né BCRP.

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamíð og aðalumbrotsefni þess hamli ekki eftirfarandi flutningspróteinum í klínískt viðeigandi þéttni : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eða OAT1.

Línulegt samband

Engin meiri háttar frávik frá hlutfalli miðað við skammta hafa komið fram við skammta á bilinu 40 til 160 mg. Við jafnvægi héldust C_{min} gildi enzalutamíðs og virka umbrotsefnisins hjá einstökum sjúklingum stöðug lengur en eitt ár við langvarandi meðferð, sem sýnir línuleg lyfjahvörf eftir að jafnvægi er náð.

Skert nýrnastarfsemi

Engum formlegum rannsóknum hefur verið lokið varðandi notkun enzalutamíðs hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með > 177 míkrómól/l (2 mg/dl) af kreatíníni í sermi voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Á grundvelli þýðisgreiningar er ekki þörf á skammtaáðlögun þegar gildi reiknaðrar kreatínúthreinsunar (CrCL) eru ≥ 30 ml/mín (áætlað samkvæmt formúlu Cockcroft og Gault). Enzalutamíð hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ólíklegt er að enzalutamíð hverfi á brott í verulegu magni við lotubundna blóðskilun eða samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á heildarútsetningu fyrir enzalutamíði eða virkum umbrotsefnum þess. Helmingunartími enzalutamíðs tvöfaldaðist hinsvegar í sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi (10,4 sólarhringar til samanburðar við 4,7 sólarhringa), hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum.

Lyfjahvörf enzalutamíðs voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga (N = 6), miðlungsmikla (N = 8) eða verulega (N=8) skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A, B eða C talið í sömu röð) við grunnlínu og 22 þöruðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi til samanburðar. Eftir inntöku staks 160 mg skammts af enzalutamíði hækkaði AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, annars vegar um 5% og hins vegar 24%, talið upp í sömu röð, AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 29% og lækkaði hins vegar um 11%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} enzalutamíðs hjá sjúklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 5% og lækkaði hins vegar um 41%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Varðandi summu enzalutamíðs og óbundna virka umbrotsefnisins, hækkaði AUC og C_{max} hjá einstaklingum með væga skerðingu, annars vegar um 14% og hins vegar 19%, AUC og C_{max} hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 14% og lækkaði hins vegar um 17%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} hjá einstaklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 34% og lækkaði hins vegar um 27%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í klínísku rannsóknunum ($> 84\%$) voru af hvítum kynstofni. Út frá gögnum um lyfjahvörf í rannsókn á japönskum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli var ekki um að ræða klínískt mikilvægan mun á útsetningu milli Japana og fólks af hvítum kynstofni. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að leggja megi mat á hugsanlegan mun á lyfjahvörfum enzalutamíðs hjá öðrum kynstofnum.

Aldraðir

Í þýðisgreiningunni á lyfjahvörfum sást engin klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahvörf enzalutamíðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðferð með enzalutamíði hjá músum með fangi leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa/fósturs og ytri breytinga og breytinga í beinagrind. Ekki voru gerðar rannsóknir á eiturverkunum enzalutamíðs á æxlun en í rannsóknum á rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) sást rýrnun, sáðfrumnaleysi/sáðfrumnafeð, og ofvöxtur/vefjaauki í æxlunarfærum, sem var í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíðs. Í rannsóknum á músum (4- vikna), rottum (4- og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39- vikna) voru breytingar á æxlunarfærum, í tengslum við enzalutamíð, minnkuð þyngd líffæra með rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa. Ofstækkun og/eða offjölgun Leydig-frumna komu fram hjá músum (4- vikna) og hundum (39- vikna). Aðrar breytingar á vefjum í æxlunarfærum

voru ofvöxtur/vefjaauki í heiladingli og rýrnun sáðblaðra í rottum og sáðfrumnafæð í eistum og hrörnun sáðpípla í hundum. Kynjamunur sást á brjóstkirtilum hjá rottum (rýrnun hjá karldýrum og vefjaauki í brjóstkirtilsbleðlum (lobular hyperplasia) hjá kvendýrum). Breytingar á æxlunarfærum hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíðs og gengu alveg eða að hluta til baka eftir 8 vikna afturbatátmabil. Hjá hvorugri tegundinni urðu nokkrar aðrar mikilvægar klínískar meinafræðilegar eða vefjameinafræðilegar breytingar í öðrum líffærarakerfum.

Rannsóknir á unगाfullum rottum hafa sýnt að enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess berast yfir í fóstur. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ¹⁴C-enzalutamíði hjá rottum á 14. degi meðgöngu í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í fóstri hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var lægri en í plasma móður með hlutfallið 0,27 á milli vefs og plasma. Geislavirkni í fóstri minnkaði niður í 0,08-faldan hámarksstyrk 72 klst. eftir lyfjagjöf.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ¹⁴C-enzalutamíði í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í mjólk hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var allt að 3,54-falt hærri en í plasma móður. Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess berast yfir í vefi nýfæddra rotta úr mjólk og hverfa í framhaldinu á brott.

Enzalutamíð stuðlaði ekki að stökkbreytingum í prófun á stökkbreytandi áhrifum á örverur (Ames) og olli hvorki litningabrenglun í *in vitro* frumuerfðafræðilegri rannsókn á eitilfrumum úr músum né í *in vivo* örkjarnarannsókn á músum. Langvarandi rannsóknir til þess að meta krabbameinsvaldandi áhrif enzalutamíðs hafa ekki verið gerðar. Enzalutamíð orsakaði ekki ljósnæmi hjá músum *in vitro*.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósa asetat súkkinat

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumkroskarmellósi

Magnesíum sterat

Töfluhúð

Hýprómellósi

Talkúm

Makrógol (8000)

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

40 mg filmuhúðaðar töflur

Pappaveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 28 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur 112 filmuhúðaðar töflur (4 veski).

80 mg filmuhúðaðar töflur

Pappaveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 14 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur (4 veski).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/002 (filmuhúðuð tafla 40 mg)

EU/1/13/846/003 (filmuhúðuð tafla 80 mg)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrðin fyrir framlag á samantektum um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA(MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg mjúk hylki
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/001 112 mjúk hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg mjúk hylki
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg

17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg filmhúðaðar töflur
enzalutamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg enzalutamíð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg enzalutamíð.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg filmhúðaðar töflur
enzalutamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg enzalutamíð.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg enzalutamíð.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xtandi 40 mg mjúk hylki enzalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xtandi
3. Hvernig nota á Xtandi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xtandi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað

Xtandi inniheldur virka efnið enzalutamid. Xtandi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein, sem hefur breiðst út til annarra staða í líkamanum.

Verkun Xtandi

Xtandi er lyf sem verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (eins og testosterón). Með því að koma í veg fyrir virkni andrógena stöðvar enzalutamid vöxt og skiptingu blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Xtandi

Ekki má nota Xtandi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enzalutamidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð (sjá „Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi“)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 5 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en einum af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá einnig í „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“ hér fyrir neðan og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Nokkrar aðstæður sem geta leitt til þess að þú sért í aukinni hættu á að fá krampa:

- Ef þú hefur einhvern tíma fengið krampa
- Ef þú hefur fengið alvarlegan höfuðáverka eða hefur sögu um höfuðáverka
- Ef þú hefur fengið ákveðna tegund heilaslags
- Ef þú hefur verið með heilaeðli eða krabbamein sem hefur dreift sér til heilans
- Ef þú drekkur mikið magn af áfengi, annaðhvort reglulega eða öðru hverju
- Ef þú tekur lyf sem getur valdið krampa eða aukið tilhneigingu til að fá krampa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“, hér fyrir neðan)

Ef þú færð krampa meðan á meðferðinni stendur:

Farðu til læknisins eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem er mjög sjaldgæfur, afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er. (Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Xtandi

- ef þú notar önnur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. warfarín, acenocoumarol)
- ef þú notar lyfjameðferð á borð við docetaxel
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

Einhver vandamál tengd hjarta- og æðakerfi, þar með taldar hjartsláttartruflanir, eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hættan á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar Xtandi er notað.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamíði getur það valdið bólgu í tungu, vörum eða hálsi. Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamíði eða einhverjum öðrum innihaldsefnum þessa lyfs, skaltu ekki taka Xtandi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi

Láttu lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú þarft að vita nöfnin á lyfjunum sem þú notar. Hafðu lista yfir þau meðferðis til þess að sýna lækninum þegar þér er ávísað nýju lyfi. Þú skalt ekki byrja eða hætta að nota nokkurt lyf fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækninn sem ávísaði Xtandi.

Segðu lækninum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja. Þessi lyf geta aukið hættu á krampa þegar þau eru tekin samhliða Xtandi:

- Ákveðin lyf við astma og öðrum öndunarfarasjúkdómum (t.d. aminophyllin, theophyllin)
- Lyf sem notuð eru við ákveðnum geðröskunum, eins og þunglyndi og geðklofa (t.d. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- Ákveðin verkjalyf (t.d. pethidin)

Segðu lækninum frá því ef þú notar eftirfarandi lyf. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun Xtandi eða Xtandi getur haft áhrif á verkun þessara lyfja.

Þetta eru m.a. lyf sem notuð eru:

- til þess að lækka kólesteról (t.d. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- við verkjum (t.d. fentanyl, tramadol)
- við krabbameini (t.d. cabazitaxel)
- við flogaveiki (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproín-sýra)
- við ákveðnum geðröskunum, eins og miklum kvíða eða geðklofa (t.d. diazepam, midazolam, haloperidol)
- við svefntruflunum (t.d. zolpidem)

- við hjartasjúkdómum eða til blóðþrýstingslækkunar (t.d. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- við alvarlegum sjúkdómum sem tengjast bólgu (t.d. dexamethason, prednisolon)
- við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir)
- við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- við truflunum á starfsemi skjaldkirtils (t.d. levothyroxin)
- við þvagsýrugigt (t.d. colchicin)
- til að fyrirbyggja hjartasjúkdóma eða heilaslag (dabigatran etexilat)

Xtandi getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínídín, procainamid, amiodaron og sotalol) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með sumum öðrum lyfjum (t.d. metadoni (notað til verkjastillingar og sem hluti af afeitrun lyfjafíknar), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyfjum notuð við alvarlegum geðsjúkdómum).

Segðu læknum frá því ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Það gæti þurft að breyta skammti Xtandi eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

- **Xtandi er ekki ætlað konum.** Ef lyfið er tekið á meðgöngu gæti það haft skaðleg áhrif á ófætt barnið eða hugsanlega valdið fósturláti. Konur sem eru þungaðar, gætu orðið þungaðar eða eru með barn á brjósti mega ekki taka lyfið.
- Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.
- Ef þú stundar kynlíf með konu sem gæti orðið þunguð skaltu nota verju og aðra örugga getnaðarvörn, meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu skaltu nota smokk til þess að verja ófætt barnið.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem aukaverkanir Xtandi eru meðal annars krampar. Ef þú ert í aukinni hættu á að fá krampa (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“), skaltu ráðfæra þig við læknum.

Xtandi inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 57,8 mg af sorbitól (ákveðin sykurttegund) í hverju mjúku hylki. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við læknum áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Xtandi

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og læknum hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 160 mg (fjögur mjúk hylki), tekin á sama tíma einu sinni á sólarhring.

Taka Xtandi

- Gleypið mjúku hylkin í heilu lagi með vatni.
- Ekki tyggja, leysa upp eða opna mjúku hylkin áður en þau eru gleypst
- Xtandi má taka með eða án fæðu.

Hugsanlegt er að læknum ávísi einnig öðrum lyfjum meðan þú tekur Xtandi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri mjúk hylki en læknum hefur ávísað skaltu hætta notkun Xtandi og hafa samband við læknum. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá krampa eða aðrar aukaverkanir.

Ef gleymist að taka Xtandi

- Ef þú gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi í heilan dag skaltu taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi lengur en einn dag skaltu hafa samband við lækinn án tafar.
- **Ekki á að taka tvöfaldan skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xtandi

Hættu ekki notkun lyfsins nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 5 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en einum af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri líkur eru á krömpum ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en ráðlagt er, ef ákveðin önnur lyf eru notuð eða ef þú ert í meiri hættu á að fá krampa en almennt gengur og gerist (sjá kafla 2).

Ef þú færð krampa, skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og þú getur. Lækinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillakenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillakenni (PRES) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), sem er mjög sjaldgæfur afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Preyta, höfuðverkur, hitasteypa, hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Byltur, beinbrot, kvíðatilfinning, húðþurrkur, kláði, minniserfiðleikar, brjóstastækkun hjá körlum (gynaecomastia), einkenni um heilkenni fótaóeirðar (óstjórnleg þörf fyrir að hreyfa hluta líkamans, yfirleitt fætur), minnkuð einbeiting, gleymaska

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Ofskynjanir, erfiðleikar við að hugsa skýrt, fá hvít blóðkorn

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir, breytingar á hjartalínuriti (QT-lenging), magaþægindi þar með talin ógleði, útbrot, uppköst, þroti í vörum, tungu og/eða hálsi, fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum eða mari), niðurgangur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xtandi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pappaveskinu og ytri öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Takið ekki mjúkt hylki sem lekur, er skemmt eða ber þess merki að átt hafi verið við það.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xtandi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enzalutamid. Hvert mjúkt hylki inniheldur 40 mg af enzalutamidi.
- Önnur innihaldsefni mjúka hylkisins eru caprylocaproyl-macrogol-8-glyceríð, bútýlhýdroxýanisól (E320) og bútýlhýdroxýtólúen (E321)
- Innihaldsefni hylkisskeljarinnar eru gelatín, sorbitól-sorbitan-laun (sjá kafla 2), glýseról, títantvíoxíð (E171) og hreinsað vatn.
- Innihaldsefni prentbleksins eru svart járnnoxíð (E172) og pólývínýlasetatþalat

Lýsing á útliti Xtandi og pakkningastærðir

- Xtandi mjúk hylki eru hvít til beinhvít, ílöng, mjúk hylki (um það bil 20 mm x 9 mm) með áprentuðu „ENZ“ á annarri hliðinni.
- Hver askja inniheldur 112 mjúk hylki í 4 veskjum fyrir þynnupakkningar með 28 mjúkum hylkjum hvert.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: + 45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur

enzalutamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xtandi
3. Hvernig nota á Xtandi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xtandi
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað

Xtandi inniheldur virka efnið enzalutamíð. Xtandi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein, sem hefur breiðst út til annarra staða í líkamanum.

Verkun Xtandi

Xtandi er lyf sem verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (eins og testosterón). Með því að koma í veg fyrir virkni andrógena stöðvar enzalutamíð vöxt og skiptingu blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Xtandi

Ekki má nota Xtandi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enzalutamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð (sjá „Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi“)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 5 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en einum af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá einnig í „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“ hér fyrir neðan og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Nokkrar aðstæður sem geta leitt til þess að þú sért í aukinni hættu á að fá krampa:

- Ef þú hefur einhvern tíma fengið krampa
- Ef þú hefur fengið alvarlegan höfuðáverka eða hefur sögu um höfuðáverka
- Ef þú hefur fengið ákveðna tegund heilaslags
- Ef þú hefur verið með heilaæxli eða krabbamein sem hefur dreift sér til heilans
- Ef þú drekkur mikið magn af áfengi, annaðhvort reglulega eða öðru hverju

- Ef þú tekur lyf sem getur valdið krampa eða aukið tilhneigingu til að fá krampa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“, hér fyrir neðan)

Ef þú færð krampa meðan á meðferðinni stendur:

Farðu til læknisins eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem er mjög sjaldgæfur, afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er. (Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Xtandi

- ef þú notar önnur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. warfarín, acenocoumarol)
- ef þú færð krabbameinslyfjameðferð á borð við docetaxel
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

Einhver vandamál tengd hjarta- og æðakerfi, þar með taldar hjartsláttartruflanir, eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hættan á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar Xtandi er notað.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamíði getur það valdið því að tunga, varir eða háls bólgnar upp. Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamíði eða öðrum innihaldsefnum í þessu lyfi, skaltu ekki taka Xtandi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglungum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú þarft að vita nöfnin á lyfjunum sem þú notar. Hafðu lista yfir þau meðferðis til þess að sýna lækninum þegar þér er ávísað nýju lyfi. Þú skalt ekki byrja eða hætta að nota nokkurt lyf fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækninn sem ávísaði Xtandi.

Segðu lækninum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja. Þessi lyf geta aukið hættu á krampa þegar þau eru tekin samhliða Xtandi:

- Ákveðin lyf við astma og öðrum öndunarfarasjúkdómum (t.d. aminophyllin, theophyllin)
- Lyf sem notuð eru við ákveðnum geðröskunum, eins og þunglyndi og geðklofa (t.d. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- Ákveðin verkjalyf (t.d. pethidin)

Segðu lækninum frá því ef þú notar eftirfarandi lyf. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun Xtandi eða Xtandi getur haft áhrif á verkun þessara lyfja.

Þetta eru m.a. lyf sem notuð eru:

- til þess að lækka kólesteról (t.d. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- við verkjum (t.d. fentanyl, tramadol)
- við krabbameini (t.d. cabazitaxel)
- við flogaveiki (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproínsýra)

- við ákveðnum geðröskunum, eins og miklum kvíða eða geðklofa (t.d. diazepam, midazolam, haloperidol)
- við svefntruflunum (t.d. zolpidem)
- við hjartasjúkdómum eða til blóðþrýstingslækkunar (t.d. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- við alvarlegum sjúkdómum sem tengjast bólgu (t.d. dexamethason, prednisolon)
- við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir)
- við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- við truflunum á starfsemi skjaldkirtils (t.d. levothyroxin)
- við þvagsýrugigt (t.d. colchicin)
- til að fyrirbyggja hjartasjúkdóma eða heilaslag (dabigatran etexilat)

Xtandi getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínídín, procainamid, amiodaron og sotalol) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með sumum öðrum lyfjum (t.d. metadoni (notað til verkjastillingar og sem hluti af afeitrun lyfjafíknar), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyfjum notuð við alvarlegum geðsjúkdómum).

Segðu læknum frá því ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Það gæti þurft að breyta skammti Xtandi eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

- **Xtandi er ekki ætlað konum.** Ef lyfið er tekið á meðgöngu gæti það haft skaðleg áhrif á ófætt barnið eða hugsanlega valdið fósturláti. Konur sem eru þungaðar, gætu orðið þungaðar eða eru með barn á brjósti mega ekki taka lyfið.
- Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.
- Ef þú stundar kynlíf með konu sem gæti orðið þunguð skaltu nota verju og aðra örugga getnaðarvörn, meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu skaltu nota smokk til þess að verja ófætt barnið.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem aukaverkanir Xtandi eru meðal annars krampar. Ef þú ert í aukinni hættu á að fá krampa (sjá kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“), skaltu ráðfæra þig við læknum.

3. Hvernig nota á Xtandi

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni.

Ráðlagður skammtur er 160 mg (fjórir 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur), tekin á sama tíma einu sinni á sólarhring.

Taka Xtandi

- Gleypið töflurnar í heilu lagi með vatni.
- Ekki tyggja eða leysa upp töflurnar áður en þær eru gleyptar
- Xtandi má taka með eða án fæðu.

Hugsanlegt er að lækningin ávísi einnig öðrum lyfjum meðan þú tekur Xtandi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en lækningin hefur ávísað skaltu hætta notkun Xtandi og hafa samband við lækningunni. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá krampa eða aðrar aukaverkanir.

Ef gleymist að taka Xtandi

- Ef þú gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi í heilan dag skaltu taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi lengur en einn dag skaltu hafa samband við lækinn án tafar.
- **Ekki á að taka tvöfaldan skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xtandi

Hættu ekki notkun lyfsins nema lækirinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 5 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en einum af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri líkur eru á krömpum ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en ráðlagt er, ef ákveðin önnur lyf eru notuð eða ef þú ert í meiri hættu á að fá krampa en almennt gengur og gerist (sjá kafla 2).

Ef þú færð krampa, skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og þú getur. Lækirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), sem er mjög sjaldgæfur afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Þreyta, höfuðverkur, hitasteypa, hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Byltur, beinbrot, kvíðatilfinning, húðþurrkur, kláði, minniserfiðleikar, brjóstastækkun hjá körlum (gynaecomastia), einkenni um heilkenni fótaóeirðar (óstjórnleg þörf fyrir að hreyfa hluta líkamans, yfirleitt fætur), minnkuð einbeiting, gleymaska

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Ofskynjanir, erfiðleikar við að hugsa skýrt, fá hvít blóðkorn

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir, breytingar á hjartalínuriti (QT-lenging), magaþægindi þar með talin ógleði, útbrot, uppköst, þroti í vörum, tungu og/eða hálsi, fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum eða mari), niðurgangur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xtandi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pappaveskinu og ytri öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xtandi inniheldur

Virka innihaldsefnið er enzalutamíð.

Hver Xtandi 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamíði.

Hver Xtandi 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamíði.

Önnur innihaldsefni í filmuhúðuðu töflunum eru:

- Töflukjarni: Hýprómellósa asetat súkkinat, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, magnesíum sterat
- Töfluhúð: Hýprómellósi, talkúm, makrógol 8000, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172)

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (minna en 23 mg) í hverri filmuhúðaðri töflu, það er því í raun „natríumfrítt“.

Lýsing á útliti Xtandi og pakkningastærðir

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, merktar með E 40. Hver askja inniheldur 112 töflur í 4 veskjum fyrir þynnupakkningar með 28 töflum hvert.

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með E 80. Hver askja inniheldur 56 töflur í 4 veskjum fyrir þynnupakkningar með 14 töflum hvert.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: + 45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>