

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula molle contiene 40 mg di enzalutamide.

Eccipiente con effetti noti

Ciascuna capsula molle contiene 57,8 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Capsule molli oblunghe (circa 20 mm x 9 mm) di colore da bianco a biancastro con impresso su un lato "ENZ" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xtandi è indicato per

- il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (CRPC), asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1)
- il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con enzalutamide deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nel trattamento medico del cancro alla prostata.

Posologia

La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 capsule molli da 40 mg) in singola dose orale giornaliera.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve proseguire durante il trattamento dei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica.

Se il paziente dimentica di assumere Xtandi all'ora consueta, la dose prescritta deve essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale.

Se il paziente manifesta tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la dose deve essere sospesa per una settimana o fino a quando i sintomi non migliorano a un grado ≤ 2 , quindi riprendere con la dose abituale o ridotta (120 mg o 80 mg) se giustificato.

Uso concomitante con potenti inibitori del CYP2C8

Se possibile, l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP2C8 deve essere evitato. Se i pazienti devono essere trattati contemporaneamente con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno. Se la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP2C8 viene interrotta, la dose di enzalutamide deve essere riportata a quella precedente l'inizio del trattamento con l'inibitore potente del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

In pazienti anziani non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente Classe Child-Pugh A, B o C) non è necessario l'aggiustamento della dose. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica severa è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio finale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enzalutamide nella popolazione pediatrica nell'indicazione del trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico.

Modo di somministrazione

Xtandi è per uso orale. Le capsule molli non devono essere masticate, disciolte o aperte, ma devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di convulsioni

Deve essere usata cautela nella somministrazione di Xtandi in pazienti con pregressi episodi convulsivi o altri fattori predisponenti, compresi, ma non limitati a, danni cerebrali preesistenti, ictus, tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali, o alcolismo. Il rischio di convulsioni può essere inoltre incrementato in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che abbassano la soglia convulsiva. La decisione di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano convulsioni deve essere considerata caso per caso.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) nei pazienti trattati con Xtandi (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un raro disturbo neurologico reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione, tra cui crisi convulsive, mal di testa, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma tramite Imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di Xtandi nei pazienti che sviluppano PRES.

Uso concomitante con altri medicinali

Enzalutamide è un potente induttore degli enzimi e può portare alla perdita di efficacia di molti medicinali usati comunemente (vedere esempi nel paragrafo 4.5). All'inizio del trattamento con

enzalutamide deve quindi essere fatta una valutazione dei medicinali somministrati in modo concomitante. L'uso concomitante di enzalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzatori o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve generalmente essere evitato se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e se l'aggiustamento della dose non può essere effettuato con facilità, sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche.

Deve essere evitata la co-somministrazione con warfarin e anticoagulanti cumarinici. Se Xtandi è somministrato insieme ad un anticoagulante metabolizzato dal CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), deve essere eseguito un monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR) addizionale (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Deve essere usata cautela in pazienti con severa compromissione renale poiché enzalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Compromissione epatica severa

In pazienti con severa compromissione epatica è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide, probabilmente correlato all'aumentata distribuzione nei tessuti. La rilevanza clinica di questa osservazione resta sconosciuta. Tuttavia, è previsto il prolungamento del tempo per raggiungere le concentrazioni di steady-state e possono essere aumentati sia il tempo necessario per ottenere il massimo effetto farmacologico sia il tempo per l'insorgenza e la riduzione dell'induzione enzimatica (vedere paragrafo 4.5).

Recenti malattie cardiovascolari

Dagli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti con recente infarto miocardico (negli ultimi 6 mesi) o con angina instabile (negli ultimi 3 mesi), con scompenso cardiaco di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) ad eccezione dei casi in cui la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) era $\geq 45\%$, bradicardia o ipertensione incontrollata. Se Xtandi viene prescritto in questi pazienti queste informazioni devono essere tenute in considerazione.

La terapia di deprivazione androgenica può causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Xtandi, i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta.

Uso durante chemioterapia

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di un uso concomitante di Xtandi con chemioterapici citotossici. La somministrazione concomitante di enzalutamide non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5); tuttavia, non è possibile escludere un aumento dell'incidenza di neutropenia indotta da docetaxel.

Eccipienti

Xtandi contiene sorbitolo (E420). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Reazioni di ipersensibilità

Con enzalutamide sono state osservate reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi che comprendevano, ma non erano limitati a, edema della lingua, edema delle labbra ed edema faringeo (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale interferenza di altri medicinali sull'esposizione a enzalutamide

Inibitori del CYP2C8

Il CYP2C8 svolge un ruolo importante nell'eliminazione di enzalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP2C8 gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 326%, mentre la C_{max} di enzalutamide è diminuita del 18%. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 77% mentre la C_{max} è diminuita del 19%. Gli inibitori potenti (p. es. gemfibrozil) del CYP2C8 devono essere evitati o usati con cautela durante il trattamento con enzalutamide. Se il paziente deve essere trattato in modo concomitante con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4

Il CYP3A4 ha un ruolo minore nel metabolismo di enzalutamide. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 41% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 27% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Xtandi è somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP2C8 e del CYP3A4

In seguito alla somministrazione orale di rifampicina (600 mg una volta al giorno), induttore moderato del CYP2C8 e induttore potente del CYP3A4, a soggetti maschi sani, l'AUC della somma di enzalutamide e metabolita attivo è diminuita del 37% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Quando Xtandi viene co-somministrato con induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Potenziale interferenza di enzalutamide sull'esposizione ad altri medicinali

Induzione enzimatica

Enzalutamide è un induttore potente degli enzimi e aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori, pertanto è prevedibile l'interazione con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può essere sostanziale, e portare a perdita o a riduzione dell'effetto clinico. Vi è anche un aumentato rischio di formazione di metaboliti attivi. Gli enzimi che possono essere indotti includono il CYP3A nel fegato e nell'intestino, il CYP2B6, il CYP2C9, il CYP2C19 e l'uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGTs – glucuronide legata ad enzimi). Anche la proteina di trasporto P-gp può essere indotta e probabilmente possono esserlo anche altri trasportatori, ad esempio la proteina 2 associata alla multi resistenza ai farmaci (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) e il polipeptide di trasporto di anioni organici 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1).

Studi in vivo hanno mostrato che enzalutamide è un induttore potente del CYP3A4 e un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19. La co-somministrazione di enzalutamide (160 mg una volta al giorno) con dosi orali singole di substrati suscettibili del CYP in pazienti con cancro alla prostata ha determinato una riduzione dell'86% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione del 56% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e una riduzione del 70% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19). Anche l'UGT1A1 potrebbe essere stata indotta. In uno studio clinico condotto in pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, Xtandi (160 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (75 mg/m² in infusione ogni 3 settimane). L'AUC di docetaxel è diminuita del 12% [rapporto medio geometrico (Geometric Mean Ratio, GMR) = 0,882 (CI 90%: 0,767; 1,02)], mentre la C_{max} è diminuita del 4% [GMR = 0,963 (CI 90%: 0,834; 1,11)].

Sono attese interazioni con alcuni medicinali che sono eliminati attraverso metabolizzazione o con trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e non sono facili da eseguire aggiustamenti della dose sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi farmaci devono essere evitati o utilizzati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo si sospetta essere più elevato in pazienti che assumono induttori enzimatici.

I gruppi di medicinali che possono essere coinvolti includono, ma non sono limitati a:

- Analgesici (p. es. fentanyl, tramadolo)
- Antibiotici (p. es. claritromicina, doxiciclina)
- Farmaci antineoplastici (p. es. cabazitaxel)
- Anticoagulanti (p. es. acenocumarolo, warfarin)
- Antiepilettici (p. es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- Antipsicotici (p. es. aloperidolo)
- Betabloccanti (p. es. bisoprololo, propranololo)
- Calcioantagonisti (p. es. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardiaci (p. es. digossina)
- Corticosteroidi (p. es. desametasone, prednisolone)
- Antivirali HIV (p. es. indinavir, ritonavir)
- Ipnotici (p. es. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statine metabolizzate dal CYP3A4 (p. es. atorvastatina, simvastatina)
- Farmaci tiroidei (p. es. levotiroxina).

Il potenziale di induzione completo di enzalutamide potrebbe non evidenziarsi fino a circa un mese dall'inizio del trattamento, quando le concentrazioni plasmatiche di enzalutamide hanno raggiunto lo steady state, anche se alcuni effetti di induzione possono manifestarsi prima. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati di CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 devono essere valutati per un'eventuale perdita di effetti farmacologici (o aumento degli effetti nei casi in cui si formino metaboliti attivi) nel primo mese di trattamento con enzalutamide, e deve essere considerato un appropriato aggiustamento della dose. In considerazione della lunga emivita di enzalutamide (5,8 giorni, vedere paragrafo 5.2), gli effetti sugli enzimi possono protrarsi per un mese o più dopo il termine del trattamento con enzalutamide. Quando il trattamento con enzalutamide viene interrotto, potrebbe essere necessaria una graduale riduzione della dose dei medicinali co-somministrati.

Substrati del CYP1A2 e del CYP2C8

Enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha causato un cambiamento clinicamente significativo dell'AUC o della C_{max} della caffeina (substrato del CYP1A2) o del pioglitazone (substrato del CYP2C8). L'AUC del pioglitazone è aumentata del 20% mentre la C_{max} è diminuita del 18%. L'AUC e la C_{max} della caffeina sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 4%. Quando un substrato del CYP1A2 o del CYP2C8 è co-somministrato con Xtandi, non sono indicati aggiustamenti della dose.

Substrati del P-gp

Dati *in vitro* indicano che enzalutamide può essere un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp. L'effetto di enzalutamide sui substrati del P-gp non è stato valutato *in vivo*; tuttavia, nelle condizioni di uso clinico, enzalutamide può essere un induttore del P-gp attraverso l'attivazione del recettore nucleare del pregnano (Nuclear Pregnane Receptor, PXR). I medicinali con un intervallo terapeutico ristretto che sono substrati della P-gp (p. es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina) devono essere utilizzati con cautela quando vengono somministrati contemporaneamente a Xtandi e possono richiedere un aggiustamento della dose per mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Substrati di BCRP, MRP2 e OAT3 e OCT1

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione di BCRP, di MRP2 (nell'intestino) e del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) (a livello sistemico) non può essere esclusa. Teoricamente, quindi, l'induzione di questi trasportatori è possibile e al momento l'effetto non è noto.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Xtandi con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, disopiramide) o di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetidile, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Effetto del cibo sull'esposizione a enzalutamide

Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla portata dell'esposizione a enzalutamide. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto all'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'uso di Xtandi in gravidanza e questo medicinale non deve essere usato in donne potenzialmente fertili. Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Contracezione maschile e femminile

Non è noto se enzalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Nel caso in cui il paziente svolga attività sessuale con una donna in stato di gravidanza, è richiesto l'uso del profilattico durante il trattamento con enzalutamide e nei 3 mesi successivi. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, devono essere utilizzati il profilattico e un altro metodo contraccettivo durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Enzalutamide non è indicato nelle donne. Enzalutamide è controindicato nelle donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Enzalutamide non è indicato nelle donne. Non è noto se enzalutamide è presente nel latte materno. Enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte di ratte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Studi negli animali hanno dimostrato che enzalutamide influenza il sistema riproduttivo in ratti e cani maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enzalutamide altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari essendo stati riferiti episodi psichiatrici e neurologici incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con precedenti episodi di convulsioni o con fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4) devono essere avvisati dei possibili rischi nel guidare o usare macchinari. Non sono stati condotti studi per stabilire gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono astenia/affaticamento, vampate di calore, cefalea e ipertensione. Le altre reazioni avverse importanti comprendono cadute, fratture non patologiche, disturbi cognitivi e neutropenia.

Nello 0,5% dei pazienti trattati con enzalutamide, nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo, e nello 0,3% dei pazienti trattati con bicalutamide si sono verificate convulsioni.

Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate di seguito, in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate in studi clinici controllati e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi MEDRA	Reazione avversa e frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: leucopenia, neutropenia Non nota*: trombocitopenia
Patologie del sistema immunitario	Non nota*: edema della lingua, edema delle labbra, edema faringeo
Disturbi psichiatrici	Comune: ansia Non comune: allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: cefalea Comune: compromissione della memoria, amnesia, disturbi dell'attenzione, sindrome delle gambe senza riposo Non comune: disturbi cognitivi, convulsioni Non nota*: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Non nota*: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampate di calore, ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non nota*: nausea, vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: secchezza della cute, prurito Non nota*: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: fratture** Non nota*: mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: astenia/affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune: cadute

*Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

** Comprendono tutte le fratture, con l'eccezione di quelle patologiche.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Convulsioni

In studi clinici controllati, 11 pazienti (0,5%) su 2051 pazienti trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre un paziente ($< 0,1\%$) che ha ricevuto il placebo e un paziente (0,3%) che ha ricevuto bicalutamide hanno presentato convulsioni. La dose sembra essere un importante fattore predittivo del rischio di convulsioni, come evidenziato dai dati preclinici e dai dati ottenuti in uno studio con aumento progressivo della dose. Negli studi clinici controllati, i pazienti con pregresse convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni sono stati esclusi.

Nello studio AFFIRM sette pazienti (0,9%) degli 800 pazienti reduci da chemioterapia trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre nessuno dei pazienti trattati con placebo ha presentato convulsioni. Fattori che potenzialmente potevano contribuire erano

presenti in alcuni di questi pazienti che avevano indipendentemente un rischio aumentato di manifestare convulsioni. Nello studio PREVAIL un paziente (0,1%) su 871 pazienti *naive* alla chemioterapia trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide e un paziente (0,1%) che ha ricevuto un placebo hanno manifestato una crisi convulsiva. In studi controllati verso bicalutamide, 3 pazienti (0,8%) su 380 pazienti *naive* alla chemioterapia trattati con enzalutamide e 1 paziente (0,3%) su 387 che hanno ricevuto bicalutamide, hanno manifestato una crisi convulsiva.

In uno studio a braccio singolo condotto per valutare l'incidenza delle convulsioni in pazienti con fattori predisponenti le convulsioni (l'1,6% dei quali aveva avuto una storia di convulsioni), 8 dei 366 (2,2%) pazienti trattati con enzalutamide hanno avuto esperienza di convulsioni. La durata mediana del trattamento era stata di 9,3 mesi.

Il meccanismo attraverso il quale enzalutamide può ridurre la soglia delle convulsioni non è noto, ma potrebbe essere correlato a dati di studi *in vitro* che dimostrano come enzalutamide e il suo metabolita attivo si legano e possono inibire l'attività del canale del cloruro controllato dall'Acido Gamma Ammino Butirrico (GABA).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono antidoti per enzalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con enzalutamide deve essere interrotto e devono essere iniziate misure generali di supporto tenendo conto dell'emivita di 5,8 giorni. I pazienti possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di convulsioni in seguito a sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni, codice ATC: L02BB04

Meccanismo d'azione

È noto che il cancro alla prostata è sensibile agli androgeni e risponde all'inibizione del segnale dei recettori degli androgeni. Nonostante livelli sierici di androgeni bassi o non identificabili, il segnale del recettore degli androgeni continua a favorire la progressione della malattia. La stimolazione della crescita delle cellule tumorali attraverso il recettore degli androgeni richiede la localizzazione nucleare e il legame con il DNA. Enzalutamide è un potente inibitore del segnale del recettore degli androgeni che viene bloccato a diversi livelli.

Enzalutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e inibisce l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. In studi preclinici enzalutamide ha mostrato di non avere attività di agonista sui recettori degli androgeni.

Effetti farmacodinamici

In uno studio clinico di fase 3 (AFFIRM) condotto su pazienti nei quali la chemioterapia con docetaxel era fallita, nel 54% dei pazienti trattati con enzalutamide, rispetto all'1,5% dei pazienti che avevano

ricevuto placebo, si è verificata una riduzione di almeno il 50% dei livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) rispetto al basale.

In un altro studio clinico di fase 3 (PREVAIL) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti trattati con enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA, significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 78,0% rispetto al 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$).

In uno studio clinico di fase 2 (TERRAIN) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto bicalutamide, 82,1% rispetto al 20,9% (differenza = 61,2%, $p < 0,0001$).

In un studio a braccio singolo (9785-CL-0410) in pazienti precedentemente trattati per almeno 24 settimane con abiraterone (più prednisone), il 22,4% ha avuto una diminuzione nei livelli di PSA $\geq 50\%$ rispetto al baseline. Considerando il precedente trattamento con chemioterapia, la percentuale di risultati dei pazienti con un decremento $\geq 50\%$ nei livelli di PSA è stata del 22,1% e del 23,2%, rispettivamente per il gruppo di pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia e per il gruppo di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di enzalutamide è stata determinata in due studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, di fase III [CRPC2 (AFFIRM) e MDV3100-03 (PREVAIL)], condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico in progressione nei quali era fallita la terapia di deprivazione androgenica [analogo dell'LHRH o dopo orchietomia bilaterale]. Nello studio PREVAIL sono stati arruolati pazienti naïve alla chemioterapia, mentre nello studio AFFIRM sono stati arruolati pazienti che precedentemente avevano ricevuto docetaxel. Tutti i pazienti hanno proseguito il trattamento con un analogo dell'LHRH o erano stati sottoposti a orchietomia bilaterale. Nel braccio di trattamento attivo, Xtandi è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg al giorno. In entrambi gli studi clinici, i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto placebo e ai pazienti è stato consentito, ma non imposto, l'uso di prednisone (massima dose giornaliera consentita pari a 10 mg di prednisone o equivalente).

Le variazioni indipendenti della concentrazione sierica di PSA non sono necessariamente predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in entrambi gli studi è stata raccomandata la prosecuzione del trattamento in studio fino al momento in cui i pazienti avessero soddisfatto i criteri di interruzione specificati di seguito per ogni studio.

Studio MDV3100-03 (PREVAIL) (pazienti naïve alla chemioterapia)

Un totale di 1.717 pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, naïve alla chemioterapia, è stato randomizzato 1:1 a ricevere enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno (N = 872) oppure placebo per via orale una volta al giorno (N = 845). Sono stati inclusi anche pazienti con patologia viscerale, pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe New York Heart Association, NYHA, I o II) e pazienti che assumevano medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da una patologia che poteva predisporre alle convulsioni e i pazienti con dolore da moderato a severo dovuto al carcinoma prostatico. Il trattamento in studio è stato proseguito fino alla progressione della malattia (evidenza di progressione radiologica, un evento scheletrico o progressione clinica) e all'inizio di una chemioterapia citotossica o di un farmaco sperimentale, oppure fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche di malattia al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana è stata di 71 anni (intervallo 42-93) e la distribuzione razziale è stata la seguente: 77% caucasici, 10% asiatici, 2% neri e 11% di altra razza o razza non nota. Il sessantotto per cento (68%) dei pazienti presentava un punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dello stato di *performance* pari a 0 e il 32% dei pazienti aveva

un punteggio ECOG dello stato di *performance* pari a 1. La valutazione del dolore al basale è stata di 0-1 (asintomatici) nel 67% dei pazienti e di 2-3 (lievemente sintomatici) nel 32% dei pazienti, come definito nel *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) (il dolore più intenso nelle ultime 24 ore su una scala da 0 a 10). Il 45% circa dei pazienti aveva una patologia misurabile dei tessuti molli all'ingresso nello studio e il 12% dei pazienti presentava metastasi viscerali (polmonari e/o epatiche).

Gli endpoint co-primari di efficacia sono stati la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (*radiographic progression-free survival*, rPFS). In aggiunta agli endpoint co-primari, il beneficio è stato determinato anche tramite il tempo all'inizio della chemioterapia citotossica, la migliore risposta complessiva dei tessuti molli, il tempo al primo evento scheletrico, la risposta PSA (riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale), il tempo alla progressione del PSA e il tempo al peggioramento del punteggio totale FACT-P.

La progressione radiologica è stata determinata tramite acquisizione di immagini sequenziali, come definito in base ai criteri del PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (per le lesioni ossee) e/o ai criteri RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (per le lesioni dei tessuti molli). La rPFS è stata analizzata tramite valutazione radiologica della progressione con revisione centrale.

All'analisi *ad interim* pre-specificata per la sopravvivenza complessiva nel momento in cui sono stati osservati 540 decessi, il trattamento con enzalutamide ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva in confronto al trattamento con placebo, con una riduzione del 29,4% del rischio di decesso [Hazard Ratio HR=0,706, (CI 95%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Nel momento in cui sono stati osservati 784 decessi, è stata condotta un'analisi aggiornata della sopravvivenza. I risultati di questa analisi erano in accordo con quelli ottenuti dall'analisi *ad interim* (Tabella 2, Figura 1). Nell'analisi aggiornata, il 52% dei pazienti trattati con enzalutamide e l'81% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto terapie per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

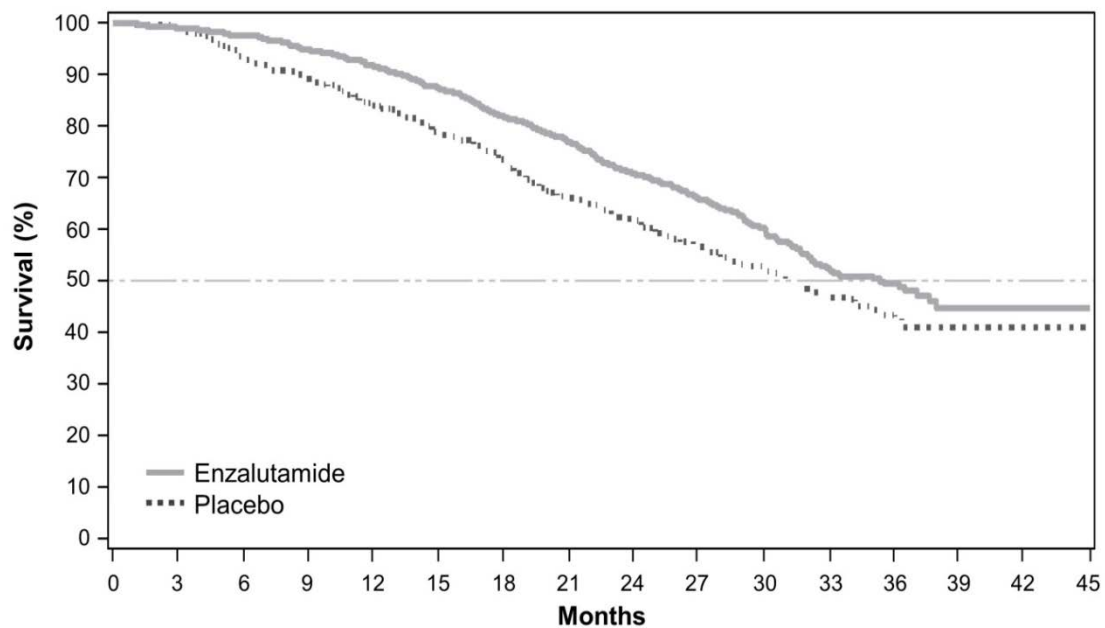
Tabella 2: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analisi <i>ad interim</i> pre-specificata		
Numero di decessi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valore p ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (CI 95%) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Analisi aggiornata della sopravvivenza		
Numero di decessi (%)	368 (42,4%)	416 (49,2%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valore P ^a	0,0002	
Hazard Ratio (CI 95%) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^{a)} Il valore p è derivato da un *log-rank test* non stratificato

^{b)} L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale non stratificato. Un HR <1 è a favore di enzalutamide NR, non raggiunto.

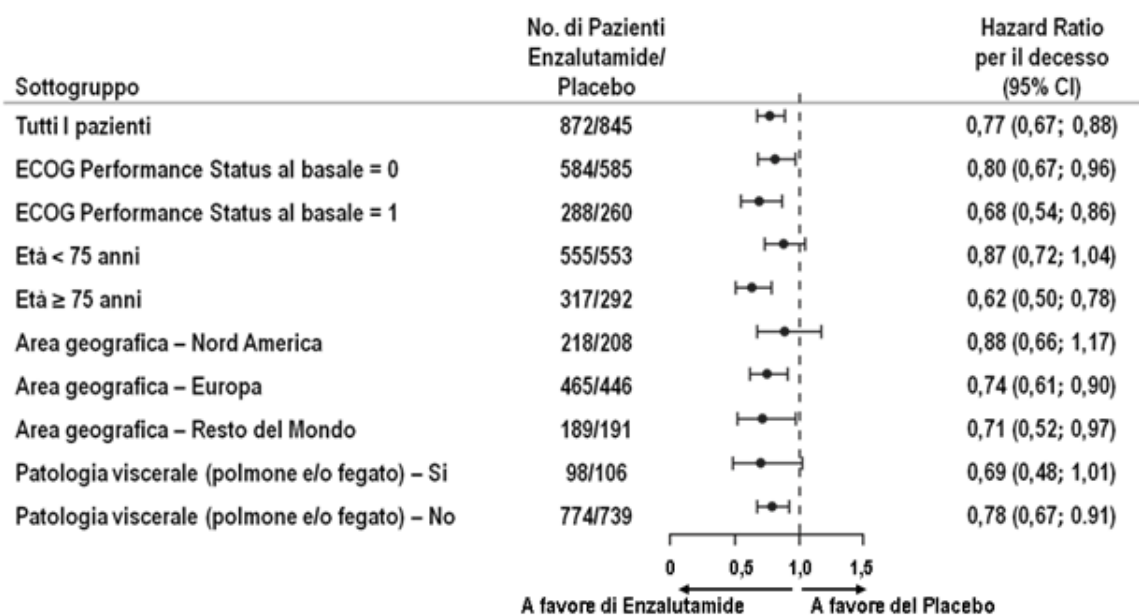
Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva basate sull'analisi aggiornata della sopravvivenza nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)



Patients at risk

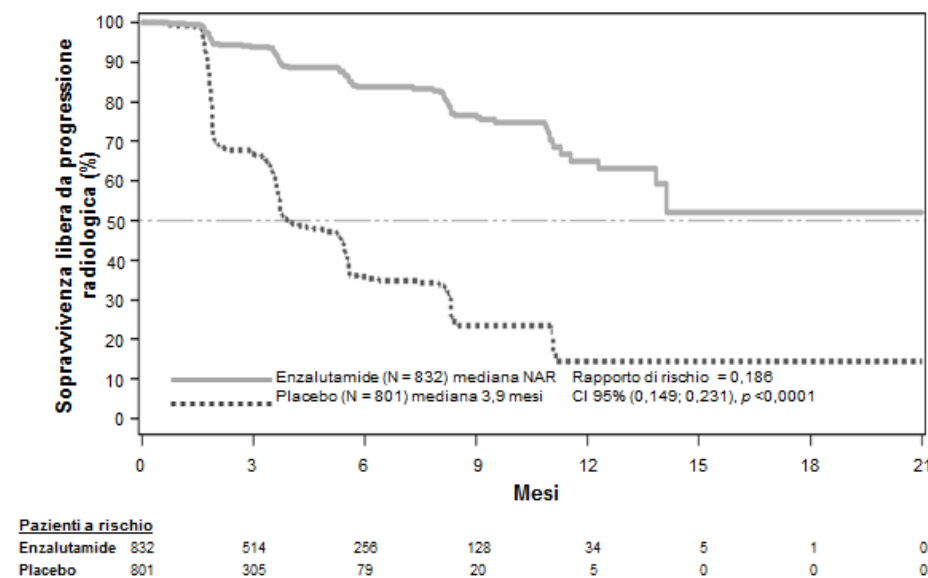
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Figura 2: Analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva per sottogruppi: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95% nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)



All'analisi pre-specificata della rPFS è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione dell'81,4% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,186 (CI 95%: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Centodiciotto (14%) pazienti trattati con enzalutamide e 321 (40%) pazienti trattati con placebo hanno presentato un evento. La rPFS mediana non è stata raggiunta (CI 95%: 13,8; non raggiunto) nel gruppo di trattamento con enzalutamide ed è stata di 3,9 mesi (CI 95%: 3,7; 5,4) nel gruppo di trattamento con placebo (Figura 3). Un beneficio costante in termini di rPFS è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti (per es. età, *performance* ECOG al basale, PSA e LDH al basale, punteggi di Gleason alla diagnosi e malattia viscerale allo *screening*). Un'analisi pre-specificata di *follow-up* della rPFS, basata sulla valutazione della progressione radiologica da parte dello sperimentatore, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione del 69,3% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,307 (CI 95%: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. La rPFS mediana è stata di 19,7 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,4 mesi nel gruppo placebo.

Figura 3: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiologica nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)



Al momento dell'analisi primaria erano stati randomizzati 1.633 pazienti.

In aggiunta agli endpoint co-primari di efficacia, miglioramenti statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nei seguenti endpoint definiti in modo prospettico.

Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica è stato di 28,0 mesi per i pazienti che ricevevano enzalutamide e 10,8 mesi per i pazienti che ricevevano un placebo (HR = 0,350, CI 95%: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

La percentuale di pazienti trattati con enzalutamide con malattia misurabile al basale che hanno ottenuto una risposta obiettiva dei tessuti molli è stata del 58,8% (CI 95%: 53,8; 63,7) in confronto al 5,0% (CI 95%: 3,0; 7,7) dei pazienti che ricevevano un placebo. La differenza assoluta in termini di risposta obiettiva dei tessuti molli tra i bracci enzalutamide e placebo è stata del 53,9% (CI 95%: 48,5%; 59,1%, $p < 0,0001$). Risposte complete sono state segnalate nel 19,7% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo e risposte parziali sono state segnalate nel 39,1% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo.

Enzalutamide ha ridotto in misura significativa, pari al 28%, il rischio di evento scheletrico [HR = 0,718 (CI 95%: 0,610; 0,844) valore $p < 0,0001$]. Un evento scheletrico è stato definito come

una radioterapia o chirurgia ossea dovuta al carcinoma prostatico, una frattura ossea patologica, una compressione della colonna vertebrale o una modifica della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha incluso 587 eventi scheletrici, tra cui 389 eventi (66,3%) costituiti da radioterapia ossea, 79 eventi (13,5%) da compressione della colonna vertebrale, 70 eventi (11,9%) da fratture ossee patologiche, 45 eventi (7,6%) da modifiche della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 22 eventi (3,7%) da chirurgia ossea.

I pazienti che ricevevano enzalutamide hanno presentato una percentuale di risposta PSA totale (definita come una riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale) significativamente maggiore in confronto ai pazienti che ricevevano un placebo: 78,0% contro 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$).

Il tempo mediano alla progressione del PSA in base ai criteri PCWG2 è stato di 11,2 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,8 mesi per i pazienti trattati con placebo [HR=0,169, (CI 95%: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 37,5% il rischio di peggioramento di FACT-P in confronto al placebo. Il tempo mediano al peggioramento di FACT-P è stato di 11,3 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,6 mesi nel gruppo placebo.

Studio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazienti naive alla chemioterapia)

Lo studio TERRAIN ha arruolato 375 pazienti *naive* alla chemioterapia e alla terapia anti-androgena che sono stati randomizzati a ricevere o enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N = 184) o bicalutamide alla dose di 50 mg una volta al giorno (N = 191). La PFS mediana era 15,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide rispetto a 5,8 mesi per i pazienti trattati con bicalutamide [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. La sopravvivenza libera da progressione è stata definita come evidenza obiettiva di progressione radiologica della malattia, secondo valutazione centralizzata e indipendente, eventi a carico dell'apparato scheletrico, l'inizio di una nuova terapia antineoplastica o morte per qualsiasi causa, qualunque si sia verificato per primo.

Un beneficio consistente in termini di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati.

Studio CRPC2 (AFFIRM) (pazienti che precedentemente avevano ricevuto una chemioterapia)

L'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti con CRPC metastatico che avevano ricevuto docetaxel e stavano assumendo un analogo dell'LHRH o avevano subito un'orchietomia sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, multicentrico di fase 3. Un totale di 1199 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno (n=800) o placebo una volta al giorno (n=399). Ai pazienti era consentito ma non richiesto di assumere prednisone (massima dose giornaliera consentita 10 mg di prednisone o equivalente). I pazienti randomizzati in ciascuno dei due bracci dovevano proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia (definita come progressione radiografica confermata della malattia o il verificarsi di eventi a carico dell'apparato scheletrico) e inizio di un nuovo trattamento antineoplastico sistemico, tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento.

I seguenti dati demografici e le seguenti caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati nei due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (range 41-92 anni) con la seguente distribuzione per razza: i pazienti caucasici rappresentano il 93%, i neri il 4%, gli asiatici l'1% e gli altri gruppi il 2%. Il punteggio ECOG della *performance* era di 0-1 nel 91,5% dei pazienti e 2 nell'8,5% dei pazienti; il 28% ha ottenuto un punteggio alla scala BPI-SF ≥ 4 (media dell'intensità massima del dolore riferito dal paziente nel corso delle precedenti 24 ore calcolato per sette giorni prima della randomizzazione). La maggior parte dei pazienti (91%) presentava metastasi ossee e nel 23% vi era interessamento polmonare viscerale e/o epatico. All'ingresso nello studio, il 41% dei pazienti randomizzati presentava solo progressione del PSA, mentre il 59% dei pazienti mostrava una progressione radiografica. Il cinquantuno per cento (51%) dei pazienti era trattato con bifosfonati al basale.

Dallo studio AFFIRM sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni (vedere il paragrafo 4.8) e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione $\geq 45\%$), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco atrio ventricolare (senza pacemaker permanente).

L'analisi *ad interim* pre-specificata nel protocollo dopo 520 decessi ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) tra i pazienti trattati con enzalutamide e quelli trattati con placebo (Tabella 3 e Figure 4 e 5).

Tabella 3: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decessi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (CI 95%)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
Valore p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (CI 95%) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a Il valore p è derivato da un test log-rank stratificato il rispetto al punteggio ECOG (0-1 vs. 2) e rispetto al punteggio del dolore medio (<4 vs. ≥ 4).

^b L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale stratificato. HR <1 favorevole a enzalutamide NR, non raggiunto

Figura 4: Curve di sopravvivenza complessiva (Overall Survival) di Kaplan-Meier nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

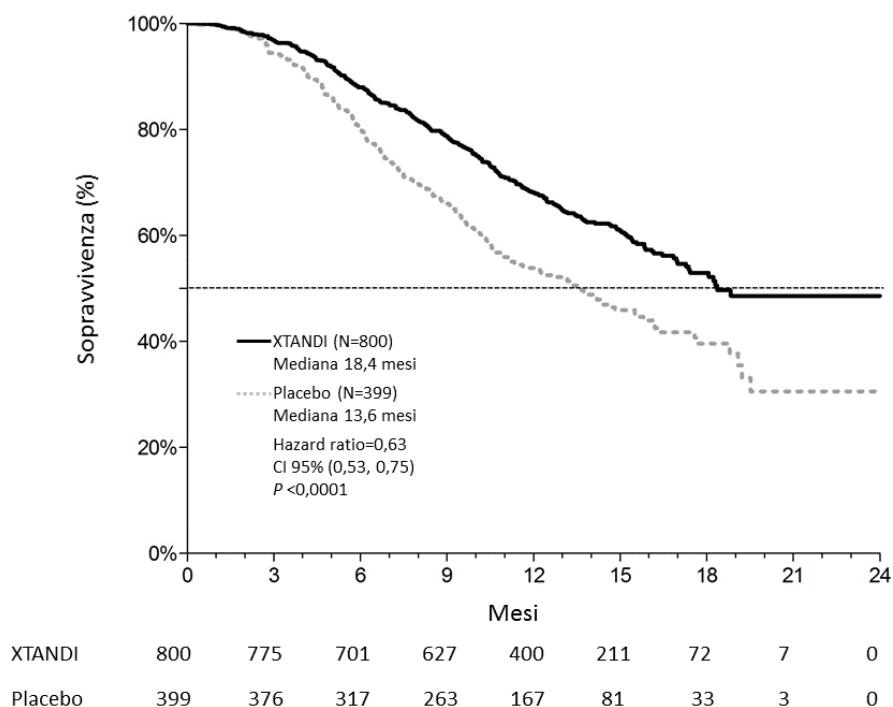
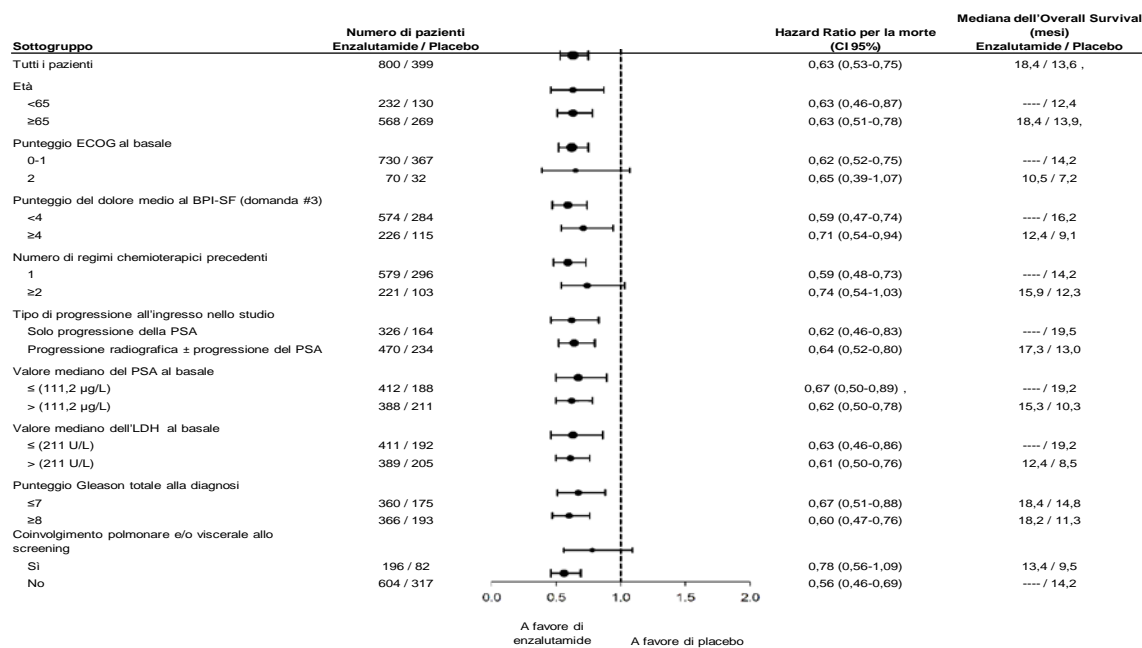


Figura 5: Sopravvivenza complessiva (Overall Survival) per sottogruppi nello studio AFFIRM – Hazard Ratio e intervallo di confidenza 95%



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Antigene Prostatico Specifico

Oltre al miglioramento della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) osservato, gli endpoint secondari chiave (progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione radiografica e tempo d'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico) favorito erano in favore di enzalutamide e si sono rivelati statisticamente significativi a seguito dell'aggiustamento per l'esecuzione di più test.

La sopravvivenza senza progressione radiografica valutata dallo sperimentatore tramite i criteri RECIST v1.1 per i tessuti molli e la comparsa di 2 o più lesioni ossee alla scintigrafia ossea è stata di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,9 mesi per i pazienti che hanno ricevuto placebo (HR = 0,404, CI 95%: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee.

La riduzione confermata del PSA del 50% o del 90% si è verificata rispettivamente nel 54,0% e nel 24,8% dei pazienti trattati con enzalutamide e rispettivamente nell'1,5% e nello 0,9% dei pazienti cui è stato somministrato placebo ($p < 0,0001$). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 3,0 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo (HR = 0,248, CI 95%: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico è stato di 16,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 13,3 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo (HR = 0,688, CI 95%: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Un evento a carico dell'apparato scheletrico è stato definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha rilevato 448 eventi a carico dell'apparato scheletrico, 277 dei quali (62%) riguardavano radiazioni alle ossa, 95 (21%) compressione del midollo spinale, 47 (10%) fratture ossee patologiche, 36 (8%) variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 7 (2%) interventi chirurgici alle ossa.

Studio 9785-CL-0410 (enzalutamide post abiraterone in pazienti con CRPC metastatico)

Lo studio era a braccio singolo in 214 pazienti con progressione di CRPC metastatico che hanno ricevuto enzalutamide (160 mg una volta al giorno) dopo almeno 24 settimane di trattamento con abiraterone acetato più prednisone. La rPFS mediana (sopravvivenza senza progressione radiografica, endpoint primario dello studio) era di 8,1 mesi (95% CI: 6,1, 8,3). La OS mediana non è stata raggiunta. La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA (definita come diminuzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) è stata del 22,4% (95% CI: 17,0, 28,6).

Per i 145 pazienti che avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 7,9 mesi (95% CI: 5,5, 10,8). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 23,2% (95% CI: 13,9, 34,9).

Per i 69 pazienti che non avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 8,1 mesi (95% CI: 5,7, 8,3). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 22,1% (95% CI: 15,6, 29,7).

Anche se in alcuni pazienti è stata riscontrata una risposta limitata al trattamento con enzalutamide dopo abiraterone, la ragione di questo risultato non è attualmente conosciuta. Il disegno dello studio non poteva identificare i pazienti che avrebbero probabilmente beneficiato del trattamento, né l'ordine in cui enzalutamide e abiraterone dovrebbero essere sequenziati in modo ottimale.

Anziani

Dei 1.671 pazienti inclusi negli studi di fase III che hanno ricevuto enzalutamide, 1.261 pazienti (75%) erano di età pari o superiore ai 65 anni e 516 pazienti (31%) erano di età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti anziani e i pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con enzalutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per quanto riguarda il carcinoma della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Enzalutamide è scarsamente solubile in acqua. La solubilità di enzalutamide è aumentata da macrogolgliceridi caprilocaprilici come emulsionanti / tensioattivi. Negli studi preclinici, l'assorbimento di enzalutamide era aumentato quando enzalutamide era dissolto in macrogolgliceridi caprilocaproilici.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata valutata in pazienti affetti da cancro alla prostata e in soggetti maschi sani. L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è di 5,8 giorni (range tra 2,8 e 10,2 giorni) e lo steady-state viene raggiunto nell'arco di circa un mese. Somministrato giornalmente per via orale, enzalutamide presenta un accumulo di 8,3 volte rispetto a una singola dose. Le variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche sono ridotte (rapporto picco-valle 1,25). L'eliminazione di enzalutamide avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con produzione di un metabolita attivo che ha attività pari all'enzalutamide e circola più o meno con la medesima concentrazione plasmatica di enzalutamide.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di enzalutamide nei pazienti sono state osservate da 1 a 2 ore dopo la somministrazione. Secondo uno studio di bilanciamento di massa condotto sull'uomo, l'assorbimento orale di enzalutamide è stimato essere pari ad almeno l'84,2%. Enzalutamide non è un substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) o proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Allo steady-state, i valori medi di C_{max} di enzalutamide e del suo metabolita attivo sono rispettivamente 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% coefficiente di variazione [CV]) e 12,7 $\mu\text{g/mL}$ (CV 30%).

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sul grado di assorbimento. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto al cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio (V/F) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è pari a 110 L (CV 29%). Il volume di distribuzione di enzalutamide è superiore al volume di acqua corporea totale, indicativo di un'abbondante distribuzione extravascolare. Gli studi nei roditori indicano che enzalutamide e il suo metabolita attivo possono attraversare la barriera ematoencefalica.

Enzalutamide si lega alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, per il 97-98%. Il metabolita attivo si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. *In vitro* non c'è stato spiazzamento dal sito di legame con le proteine plasmatiche tra enzalutamide e altri prodotti medicinali con elevato legame proteico (warfarin, ibuprofene e acido salicilico).

Biotrasformazione

Enzalutamide viene estesamente metabolizzato. Nel plasma umano sono presenti due metaboliti principali: N-desmetil enzalutamide (attivo) e un derivato dell'acido carbossilico (inattivo). Enzalutamide viene metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5); entrambi svolgono un ruolo nella formazione del metabolita attivo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamide è metabolizzato nel metabolita acido carbossilico dalla carbossilesterasi 1, che svolge anche un ruolo secondario nel metabolismo di enzalutamide nel metabolita acido carbossilico. N-desmetil enzalutamide non è stata metabolizzata dagli enzimi CYP *in vitro*.

Nelle condizioni di uso clinico enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4, un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19 e non ha effetti clinicamente rilevanti sul CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Nei pazienti la clearance apparente media (CL/F) di enzalutamide varia tra 0,520 e 0,564 L/h.

In seguito alla somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide, l'84,6% della radioattività viene recuperato entro 77 giorni post-dose: il 71,0% viene recuperato nelle urine (principalmente come metabolita inattivo, con tracce di enzalutamide e di metabolita attivo), e il 13,6% viene recuperato nelle feci (0,39% della dose come enzalutamide immodificata).

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), o del trasportatore di cationi organici (OCT1); N-desmetil enzalutamide non è un substrato di P-gp o BCRP.

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide e i suoi principali metaboliti a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiscono i seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

Linearità

Nell'intervallo di dose 40-160 mg non si osservano deviazioni significative rispetto alla proporzionalità della dose. I valori di C_{min} di enzalutamide e del metabolita attivo allo steady-state nei singoli pazienti sono rimasti costanti nel corso di un periodo superiore a un anno di terapia cronica, dimostrando una farmacocinetica lineare una volta raggiunto lo steady-state.

Compromissione renale

Non è stato completato alcuno studio formale con enzalutamide in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale. I pazienti con creatinina sierica >177 µmol/L (2 mg/dL) sono stati esclusi dagli studi clinici. Secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con valori della clearance della creatinina calcolata (CrCL) ≥ 30 mL/min (stimati con la formula di Cockcroft-Gault). Enzalutamide non è stato valutato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (CrCL <30 mL/min) o malattia renale allo stadio finale, pertanto è necessaria cautela quando si trattano questi pazienti. È improbabile che enzalutamide venga eliminato in misura significativa mediante emodialisi intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

Compromissione epatica

La compromissione epatica non ha un effetto pronunciato sull'esposizione complessiva a enzalutamide o ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, l'emivita di enzalutamide è raddoppiata in pazienti con severa compromissione epatica se confrontati con soggetti sani di controllo (10,4 giorni confrontati con 4,7 giorni), probabilmente in correlazione con una aumentata distribuzione tissutale.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata esaminata in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (n=6), moderata (n=8), o severa (n=8) al basale (rispettivamente classe Child-Pugh A, B o C) e in 22 soggetti appaiati di controllo con funzionalità epatica normale. Successivamente alla somministrazione di una singola dose da 160 mg di enzalutamide, l'AUC e la C_{max} di enzalutamide in soggetti con compromissione epatica lieve aumentano rispettivamente del 5% e del 24%, in soggetti con compromissione epatica moderata l'AUC aumenta del 29% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce dell'11%, rispettivamente e in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 5% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce del 41%, se confrontate con soggetti sani di controllo. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC in soggetti con compromissione lieve aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 19%, rispettivamente, e in soggetti con compromissione moderata l'AUC aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 17%, in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 34% e la C_{max} diminuisce del 27%, rispettivamente, se confrontati con soggetti sani di controllo.

Etnia

La maggior parte dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici (>84%) erano caucasici. Sulla base dei dati farmacocinetici ottenuti in uno studio condotto su pazienti giapponesi affetti da carcinoma prostatico, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra giapponesi e caucasici. Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nella farmacocinetica di enzalutamide in altre razze.

Anziani

Nell'analisi farmacocinetica su popolazione anziana non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sulla farmacocinetica di enzalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei topi in gravidanza, il trattamento con enzalutamide ha determinato un aumento dell'incidenza delle morti embriofetali e alterazioni esterne e scheletriche. Con enzalutamide non sono stati condotti studi tossicologici sulla riproduzione; tuttavia, in studi su ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane) sono state osservate atrofia, aspermia/ipospermia e ipertrofia/iperplasia nel sistema riproduttivo, in linea con l'attività farmacologica di enzalutamide. Negli studi su topi (4 settimane), ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane), i cambiamenti negli organi riproduttivi associati a enzalutamide sono stati riduzioni del peso degli organi con atrofia della prostata e dell'epididimo. Iperptrofia e/o iperplasia delle cellule di Leydig sono state osservate nel topo (4 settimane) e nel cane (39 settimane). Ulteriori cambiamenti dei tessuti riproduttivi comprendono: ipertrofia/iperplasia dell'ipofisi e atrofia delle vescicole seminali nei ratti e ipospermia testicolare e degenerazione dei tubuli seminiferi nei cani. Differenze di genere sono state osservate nelle ghiandole mammarie dei ratti (atrofia maschile e iperplasia lobulare femminile). I cambiamenti negli organi riproduttivi in entrambe le specie si sono dimostrati coerenti con l'attività farmacologica di enzalutamide e si sono riportati alla norma o parzialmente risolti dopo un periodo di recupero di 8 settimane. In nessuna delle due specie si sono evidenziati altri significativi cambiamenti anatomopatologici o dell'istopatologia in altri sistemi di organi, tra cui il fegato.

Studi in ratte gravide hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono trasferiti al feto. Dopo somministrazione orale di ^{14}C -enzalutamide radiomarcata a ratte al giorno 14 della gravidanza alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel feto è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era più bassa di quella nel plasma materno, con un rapporto tessuto/plasma di 0,27. La radioattività nel feto è diminuita a 0,08 volte la concentrazione massima, 72 ore dopo la somministrazione.

Studi in ratte in allattamento hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte. Dopo somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide radiomarcata a ratte in allattamento alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel latte è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era 3,54 volte superiore a quella nel plasma materno. I risultati degli studi hanno mostrato inoltre che enzalutamide e/o i suoi metaboliti vengono trasferiti ai tessuti del ratto neonato attraverso il latte ed eliminati successivamente.

Enzalutamide non ha indotto mutazioni nel test di mutagenesi microbica (Ames) e non si è rivelato clastogenico né nel test citogenetico *in vitro* con cellule di linfoma nel topo né nel test dei micronuclei nel topo *in vivo*. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di enzalutamide. In vitro enzalutamide non si è rivelato fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Macrogol-8 gliceridi caprilocaproilici
Butilidrossianisolo (E320)
Butilidrossitoluene (E321)

Involucro della capsula

Gelatina
Sorbitolo e sorbitano soluzione
Glicerolo
Titanio diossido (E171)
Acqua depurata

Inchiostro da stampa

Ossido di ferro nero (E172)
Polivinilacetato ftalato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono richieste particolari condizioni di conservazione per questo medicinale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 28 capsule molli. Ogni confezione contiene 4 astucci (112 capsule molli).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, gialle, rotonde, con inciso E 40.

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, gialle, ovali, con inciso E 80.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xtandi è indicato per

- il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (CRPC), asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1),
- il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con enzalutamide deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nel trattamento medico del cancro alla prostata.

Posologia

La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 compresse rivestite con film da 40 mg o 2 compresse rivestite con film da 80 mg) in singola dose orale giornaliera.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve proseguire durante il trattamento dei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica.

Se il paziente dimentica di assumere Xtandi all'ora consueta, la dose prescritta deve essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale.

Se il paziente manifesta tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la dose deve essere sospesa per una settimana o fino a quando i sintomi non migliorano a un grado ≤ 2 , quindi riprendere con la dose abituale o ridotta (120 mg o 80 mg) se giustificato.

Uso concomitante con potenti inibitori del CYP2C8

Se possibile, l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP2C8 deve essere evitato. Se i pazienti devono essere trattati contemporaneamente con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno. Se la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP2C8 viene interrotta, la dose di enzalutamide deve essere riportata a quella precedente l'inizio del trattamento con l'inibitore potente del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

In pazienti anziani non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente Classe Child-Pugh A, B o C) non è necessario l'aggiustamento della dose. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica severa è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio finale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enzalutamide nella popolazione pediatrica nell'indicazione del trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico.

Modo di somministrazione

Xtandi è per uso orale. Le compresse rivestite con film non devono essere masticate o disciolte, ma devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di convulsioni

Deve essere usata cautela nella somministrazione di Xtandi in pazienti con pregressi episodi convulsivi o altri fattori predisponenti, compresi, ma non limitati a, danni cerebrali preesistenti, ictus, tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali, o alcolismo. Il rischio di convulsioni può essere inoltre incrementato in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che abbassano la soglia convulsiva. La decisione di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano convulsioni deve essere considerata caso per caso.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) nei pazienti trattati con Xtandi (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un raro disturbo neurologico reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione, tra cui crisi convulsive, mal di testa, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici, con o senza

ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma tramite Imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di Xtandi nei pazienti che sviluppano PRES.

Uso concomitante con altri medicinali

Enzalutamide è un potente induttore degli enzimi e può portare alla perdita di efficacia di molti medicinali usati comunemente (vedere esempi nel paragrafo 4.5). All'inizio del trattamento con enzalutamide deve quindi essere fatta una valutazione dei medicinali somministrati in modo concomitante. L'uso concomitante di enzalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzatori o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve generalmente essere evitato se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e se l'aggiustamento della dose non può essere effettuato con facilità, sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche.

Deve essere evitata la co-somministrazione con warfarin e anticoagulanti cumarinici. Se Xtandi è somministrato insieme ad un anticoagulante metabolizzato dal CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), deve essere eseguito un monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR) addizionale (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Deve essere usata cautela in pazienti con severa compromissione renale poiché enzalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Compromissione epatica severa

In pazienti con severa compromissione epatica è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide, probabilmente correlato all'aumentata distribuzione nei tessuti. La rilevanza clinica di questa osservazione resta sconosciuta. Tuttavia, è previsto il prolungamento del tempo per raggiungere le concentrazioni di steady-state e possono essere aumentati sia il tempo necessario per ottenere il massimo effetto farmacologico sia il tempo per l'insorgenza e la riduzione dell'induzione enzimatica (vedere paragrafo 4.5).

Recenti malattie cardiovascolari

Dagli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti con recente infarto miocardico (negli ultimi 6 mesi) o con angina instabile (negli ultimi 3 mesi), con scompenso cardiaco di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) ad eccezione dei casi in cui la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) era $\geq 45\%$, bradicardia o ipertensione incontrollata. Se Xtandi viene prescritto in questi pazienti queste informazioni devono essere tenute in considerazione.

La terapia di deprivazione androgenica può causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Xtandi, i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta.

Uso durante chemioterapia

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di un uso concomitante di Xtandi con chemioterapici citotossici. La somministrazione concomitante di enzalutamide non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5); tuttavia, non è possibile escludere un aumento dell'incidenza di neutropenia indotta da docetaxel.

Reazioni di ipersensibilità

Con enzalutamide sono state osservate reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi che comprendevano, ma non erano limitati a, edema della lingua, edema delle labbra ed edema faringeo (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale interferenza di altri medicinali sull'esposizione a enzalutamide

Inibitori del CYP2C8

Il CYP2C8 svolge un ruolo importante nell'eliminazione di enzalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP2C8 gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 326%, mentre la C_{max} di enzalutamide è diminuita del 18%. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 77% mentre la C_{max} è diminuita del 19%. Gli inibitori potenti (p. es. gemfibrozil) del CYP2C8 devono essere evitati o usati con cautela durante il trattamento con enzalutamide. Se il paziente deve essere trattato in modo concomitante con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4

Il CYP3A4 ha un ruolo minore nel metabolismo di enzalutamide. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 41% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 27% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Xtandi è somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP2C8 e del CYP3A4

In seguito alla somministrazione orale di rifampicina (600 mg una volta al giorno), induttore moderato del CYP2C8 e induttore potente del CYP3A4, a soggetti maschi sani, l'AUC della somma di enzalutamide e metabolita attivo è diminuita del 37% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Quando Xtandi viene co-somministrato con induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Potenziale interferenza di enzalutamide sull'esposizione ad altri medicinali

Induzione enzimatica

Enzalutamide è un induttore potente degli enzimi e aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori, pertanto è prevedibile l'interazione con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può essere sostanziale, e portare a perdita o a riduzione dell'effetto clinico. Vi è anche un aumentato rischio di formazione di metaboliti attivi. Gli enzimi che possono essere indotti includono il CYP3A nel fegato e nell'intestino, il CYP2B6, il CYP2C9, il CYP2C19 e l'uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGTs – glucuronide legata ad enzimi). Anche la proteina di trasporto P-gp può essere indotta e probabilmente possono esserlo anche altri trasportatori, ad esempio la proteina 2 associata alla multi resistenza ai farmaci (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) e il polipeptide di trasporto di anioni organici 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1).

Studi in vivo hanno mostrato che enzalutamide è un induttore potente del CYP3A4 e un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19. La co-somministrazione di enzalutamide (160 mg una volta al giorno) con dosi orali singole di substrati suscettibili del CYP in pazienti con cancro alla prostata ha determinato una riduzione dell'86% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione del 56% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e una riduzione del 70% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19). Anche l'UGT1A1 potrebbe essere stata indotta. In uno studio clinico condotto in pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, Xtandi (160 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (75 mg/m² in infusione ogni 3 settimane). L'AUC di docetaxel è diminuita del 12% [rapporto medio geometrico (Geometric Mean Ratio, GMR) = 0,882 (CI 90%: 0,767; 1,02)], mentre la C_{max} è diminuita del 4% [GMR = 0,963 (CI 90%: 0,834; 1,11)].

Sono attese interazioni con alcuni medicinali che sono eliminati attraverso metabolizzazione o con trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e non sono facili da eseguire aggiustamenti della dose sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi farmaci devono essere evitati o utilizzati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo si sospetta essere più elevato in pazienti che assumono induttori enzimatici.

I gruppi di medicinali che possono essere coinvolti includono, ma non sono limitati a:

- Analgesici (p. es. fentanyl, tramadolo)
- Antibiotici (p. es. claritromicina, doxiciclina)
- Farmaci antineoplastici (p. es. cabazitaxel)
- Anticoagulanti (p. es. acenocumarolo, warfarin)
- Antiepilettici (p. es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- Antipsicotici (p. es. aloperidolo)
- Betabloccanti (p. es. bisoprololo, propranololo)
- Calcioantagonisti (p. es. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardiaci (p. es. digossina)
- Corticosteroidi (p. es. desametasone, prednisolone)
- Antivirali HIV (p. es. indinavir, ritonavir)
- Ipnotici (p. es. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statine metabolizzate dal CYP3A4 (p. es. atorvastatina, simvastatina)
- Farmaci tiroidei (p. es. levotiroxina).

Il potenziale di induzione completo di enzalutamide potrebbe non evidenziarsi fino a circa un mese dall'inizio del trattamento, quando le concentrazioni plasmatiche di enzalutamide hanno raggiunto lo steady state, anche se alcuni effetti di induzione possono manifestarsi prima. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati di CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 devono essere valutati per un'eventuale perdita di effetti farmacologici (o aumento degli effetti nei casi in cui si formino metaboliti attivi) nel primo mese di trattamento con enzalutamide, e deve essere considerato un appropriato aggiustamento della dose. In considerazione della lunga emivita di enzalutamide (5,8 giorni, vedere paragrafo 5.2), gli effetti sugli enzimi possono protrarsi per un mese o più dopo il termine del trattamento con enzalutamide. Quando il trattamento con enzalutamide viene interrotto, potrebbe essere necessaria una graduale riduzione della dose dei medicinali co-somministrati.

Substrati del CYP1A2 e del CYP2C8

Enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha causato un cambiamento clinicamente significativo dell'AUC o della C_{max} della caffeina (substrato del CYP1A2) o del pioglitazone (substrato del CYP2C8). L'AUC del pioglitazone è aumentata del 20% mentre la C_{max} è diminuita del 18%. L'AUC e la C_{max} della caffeina sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 4%. Quando un substrato del CYP1A2 o del CYP2C8 è co-somministrato con Xtandi, non sono indicati aggiustamenti della dose.

Substrati del P-gp

Dati *in vitro* indicano che enzalutamide può essere un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp. L'effetto di enzalutamide sui substrati del P-gp non è stato valutato *in vivo*; tuttavia, nelle condizioni di uso clinico, enzalutamide può essere un induttore del P-gp attraverso l'attivazione del recettore nucleare del pregnano (Nuclear Pregnane Receptor, PXR). I medicinali con un intervallo terapeutico ristretto che sono substrati della P-gp (p. es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina) devono essere utilizzati con cautela quando vengono somministrati contemporaneamente a Xtandi e possono richiedere un aggiustamento della dose per mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Substrati di BCRP, MRP2 e OAT3 e OCT1

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione di BCRP, di MRP2 (nell'intestino) e del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) (a livello sistemico) non può essere esclusa. Teoricamente, quindi, l'induzione di questi trasportatori è possibile e al momento l'effetto non è noto.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Xtandi con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, disopiramide) o di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Effetto del cibo sull'esposizione a enzalutamide

Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla portata dell'esposizione a enzalutamide. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto all'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non sono disponibili dati nell'uomo sull'uso di Xtandi in gravidanza e questo medicinale non deve essere usato in donne potenzialmente fertili. Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Contracezione maschile e femminile

Non è noto se enzalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Nel caso in cui il paziente svolga attività sessuale con una donna in stato di gravidanza, è richiesto l'uso del profilattico durante il trattamento con enzalutamide e nei 3 mesi successivi. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, devono essere utilizzati il profilattico e un altro metodo contraccettivo durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Enzalutamide non è indicato nelle donne. Enzalutamide è controindicato nelle donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

Enzalutamide non è indicato nelle donne. Non è noto se enzalutamide è presente nel latte materno. Enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte di ratte (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Studi negli animali hanno dimostrato che enzalutamide influenza il sistema riproduttivo in ratti e cani maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enzalutamide altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari essendo stati riferiti episodi psichiatrici e neurologici incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con precedenti episodi di convulsioni o con fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4) devono essere avvisati dei possibili rischi nel guidare o usare macchinari. Non sono stati condotti studi per stabilire gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono astenia/affaticamento, vampate di calore, cefalea e ipertensione. Le altre reazioni avverse importanti comprendono cadute, fratture non patologiche, disturbi cognitivi e neutropenia.

Nello 0,5% dei pazienti trattati con enzalutamide, nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo, e nello 0,3% dei pazienti trattati con bicalutamide si sono verificate convulsioni.

Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate di seguito, in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate in studi clinici controllati e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi MEDRA	Reazione avversa e frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: leucopenia, neutropenia Non nota*: trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*: edema della lingua, edema delle labbra, edema faringeo
Disturbi psichiatrici	Comune: ansia Non comune: allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: cefalea Comune: compromissione della memoria, amnesia, disturbi dell'attenzione, sindrome delle gambe senza riposo Non comune: disturbi cognitivi, convulsioni Non nota*: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Non nota*: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampate di calore, ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non nota*: nausea, vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: secchezza della cute, prurito Non nota*: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: fratture** Non nota*: mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: astenia/affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune: cadute

*Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

** Comprendono tutte le fratture, con l'eccezione di quelle patologiche.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Convulsioni

In studi clinici controllati, 11 pazienti (0,5%) su 2051 pazienti trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre un paziente ($< 0,1\%$) che ha ricevuto il placebo e un paziente (0,3%) che ha ricevuto bicalutamide hanno presentato convulsioni. La dose sembra essere un importante fattore predittivo del rischio di convulsioni, come evidenziato dai dati preclinici e dai dati ottenuti in uno studio con aumento progressivo della dose. Negli studi clinici controllati, i pazienti con pregresse convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni sono stati esclusi.

Nello studio AFFIRM sette pazienti (0,9%) degli 800 pazienti reduci da chemioterapia trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre nessuno dei pazienti

trattati con placebo ha presentato convulsioni. Fattori che potenzialmente potevano contribuire erano presenti in alcuni di questi pazienti che avevano indipendentemente un rischio aumentato di manifestare convulsioni. Nello studio PREVAIL un paziente (0,1%) su 871 pazienti *naïve* alla chemioterapia trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide e un paziente (0,1%) che ha ricevuto un placebo hanno manifestato una crisi convulsiva. In studi controllati verso bicalutamide, 3 pazienti (0,8%) su 380 pazienti *naïve* alla chemioterapia trattati con enzalutamide e 1 paziente (0,3%) su 387 che hanno ricevuto bicalutamide, hanno manifestato una crisi convulsiva.

In uno studio a braccio singolo condotto per valutare l'incidenza delle convulsioni in pazienti con fattori predisponenti le convulsioni (l'1,6% dei quali aveva avuto una storia di convulsioni), 8 dei 366 (2,2%) pazienti trattati con enzalutamide hanno avuto esperienza di convulsioni. La durata mediana del trattamento era stata di 9,3 mesi.

Il meccanismo attraverso il quale enzalutamide può ridurre la soglia delle convulsioni non è noto, ma potrebbe essere correlato a dati di studi *in vitro* che dimostrano come enzalutamide e il suo metabolita attivo si legano e possono inibire l'attività del canale del cloruro controllato dall'Acido Gamma Ammino Butirrico (GABA).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono antidoti per enzalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con enzalutamide deve essere interrotto e devono essere iniziate misure generali di supporto tenendo conto dell'emivita di 5,8 giorni. I pazienti possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di convulsioni in seguito a sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni, codice ATC: L02BB04

Meccanismo d'azione

È noto che il cancro alla prostata è sensibile agli androgeni e risponde all'inibizione del segnale dei recettori degli androgeni. Nonostante livelli sierici di androgeni bassi o non identificabili, il segnale del recettore degli androgeni continua a favorire la progressione della malattia. La stimolazione della crescita delle cellule tumorali attraverso il recettore degli androgeni richiede la localizzazione nucleare e il legame con il DNA. Enzalutamide è un potente inibitore del segnale del recettore degli androgeni che viene bloccato a diversi livelli.

Enzalutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e inibisce l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. In studi preclinici enzalutamide ha mostrato di non avere attività di agonista sui recettori degli androgeni.

Effetti farmacodinamici

In uno studio clinico di fase 3 (AFFIRM) condotto su pazienti nei quali la chemioterapia con docetaxel era fallita, nel 54% dei pazienti trattati con enzalutamide, rispetto all'1,5% dei pazienti che avevano

ricevuto placebo, si è verificata una riduzione di almeno il 50% dei livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) rispetto al basale.

In un altro studio clinico di fase 3 (PREVAIL) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti trattati con enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA, significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 78,0% rispetto al 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$).

In uno studio clinico di fase 2 (TERRAIN) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto bicalutamide, 82,1% rispetto al 20,9% (differenza = 61,2%, $p < 0,0001$).

In un studio a braccio singolo (9785-CL-0410) in pazienti precedentemente trattati per almeno 24 settimane con abiraterone (più prednisone), il 22,4% ha avuto una diminuzione nei livelli di PSA $\geq 50\%$ rispetto al baseline. Considerando il precedente trattamento con chemioterapia, la percentuale di risultati dei pazienti con un decremento $\geq 50\%$ nei livelli di PSA è stata del 22,1% e del 23,2%, rispettivamente per il gruppo di pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia e per il gruppo di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di enzalutamide è stata determinata in due studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, di fase III [CRPC2 (AFFIRM) e MDV3100-03 (PREVAIL)], condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico in progressione nei quali era fallita la terapia di deprivazione androgenica [analogo dell'LHRH o dopo orchietomia bilaterale]. Nello studio PREVAIL sono stati arruolati pazienti naïve alla chemioterapia, mentre nello studio AFFIRM sono stati arruolati pazienti che precedentemente avevano ricevuto docetaxel. Tutti i pazienti hanno proseguito il trattamento con un analogo dell'LHRH o erano stati sottoposti a orchietomia bilaterale. Nel braccio di trattamento attivo, Xtandi è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg al giorno. In entrambi gli studi clinici, i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto placebo e ai pazienti è stato consentito, ma non imposto, l'uso di prednisone (massima dose giornaliera consentita pari a 10 mg di prednisone o equivalente).

Le variazioni indipendenti della concentrazione sierica di PSA non sono necessariamente predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in entrambi gli studi è stata raccomandata la prosecuzione del trattamento in studio fino al momento in cui i pazienti avessero soddisfatto i criteri di interruzione specificati di seguito per ogni studio.

Studio MDV3100-03 (PREVAIL) (pazienti naïve alla chemioterapia)

Un totale di 1.717 pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, naïve alla chemioterapia, è stato randomizzato 1:1 a ricevere enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno (N = 872) oppure placebo per via orale una volta al giorno (N = 845). Sono stati inclusi anche pazienti con patologia viscerale, pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe New York Heart Association, NYHA, I o II) e pazienti che assumevano medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da una patologia che poteva predisporre alle convulsioni e i pazienti con dolore da moderato a severo dovuto al carcinoma prostatico. Il trattamento in studio è stato proseguito fino alla progressione della malattia (evidenza di progressione radiologica, un evento scheletrico o progressione clinica) e all'inizio di una chemioterapia citotossica o di un farmaco sperimentale, oppure fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche di malattia al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana è stata di 71 anni (intervallo 42-93) e la distribuzione razziale è stata la seguente: 77% caucasici, 10% asiatici, 2% neri e 11% di altra razza o razza non nota. Il sessantotto per cento (68%) dei pazienti presentava un punteggiato *Eastern*

Cooperative Oncology Group (ECOG) dello stato di *performance* pari a 0 e il 32% dei pazienti aveva un punteggio ECOG dello stato di *performance* pari a 1. La valutazione del dolore al basale è stata di 0-1 (asintomatici) nel 67% dei pazienti e di 2-3 (lievemente sintomatici) nel 32% dei pazienti, come definito nel *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) (il dolore più intenso nelle ultime 24 ore su una scala da 0 a 10). Il 45% circa dei pazienti aveva una patologia misurabile dei tessuti molli all'ingresso nello studio e il 12% dei pazienti presentava metastasi viscerali (polmonari e/o epatiche).

Gli endpoint co-primari di efficacia sono stati la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (*radiographic progression-free survival*, rPFS). In aggiunta agli endpoint co-primari, il beneficio è stato determinato anche tramite il tempo all'inizio della chemioterapia citotossica, la migliore risposta complessiva dei tessuti molli, il tempo al primo evento scheletrico, la risposta PSA (riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale), il tempo alla progressione del PSA e il tempo al peggioramento del punteggio totale FACT-P.

La progressione radiologica è stata determinata tramite acquisizione di immagini sequenziali, come definito in base ai criteri del PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (per le lesioni ossee) e/o ai criteri RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (per le lesioni dei tessuti molli). La rPFS è stata analizzata tramite valutazione radiologica della progressione con revisione centrale.

All'analisi *ad interim* pre-specificata per la sopravvivenza complessiva nel momento in cui sono stati osservati 540 decessi, il trattamento con enzalutamide ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva in confronto al trattamento con placebo, con una riduzione del 29,4% del rischio di decesso [Hazard Ratio (HR) = 0,706, (CI 95%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Nel momento in cui sono stati osservati 784 decessi, è stata condotta un'analisi aggiornata della sopravvivenza. I risultati di questa analisi erano in accordo con quelli ottenuti dall'analisi *ad interim* (Tabella 2, Figura 1). Nell'analisi aggiornata, il 52% dei pazienti trattati con enzalutamide e l'81% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto terapie per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

Tabella 2: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analisi <i>ad interim</i> pre-specificata		
Numero di decessi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valore p ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (CI 95%) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Analisi aggiornata della sopravvivenza		
Numero di decessi (%)	368 (42,4%)	416 (49,2%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valore P ^a	0,0002	
Hazard Ratio (CI 95%) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^{a)} Il valore p è derivato da un *log-rank test* non stratificato

^{b)} L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale non stratificato. Un HR <1 è a favore di enzalutamide NR, non raggiunto.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva basate sull'analisi aggiornata della sopravvivenza nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

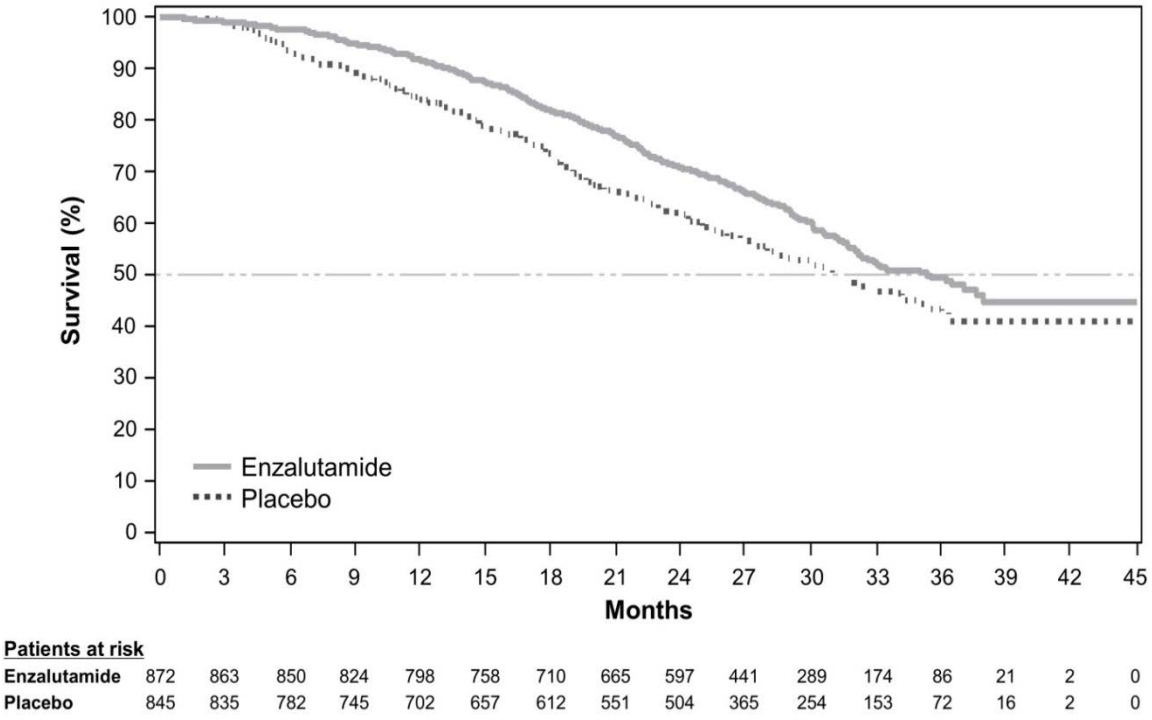
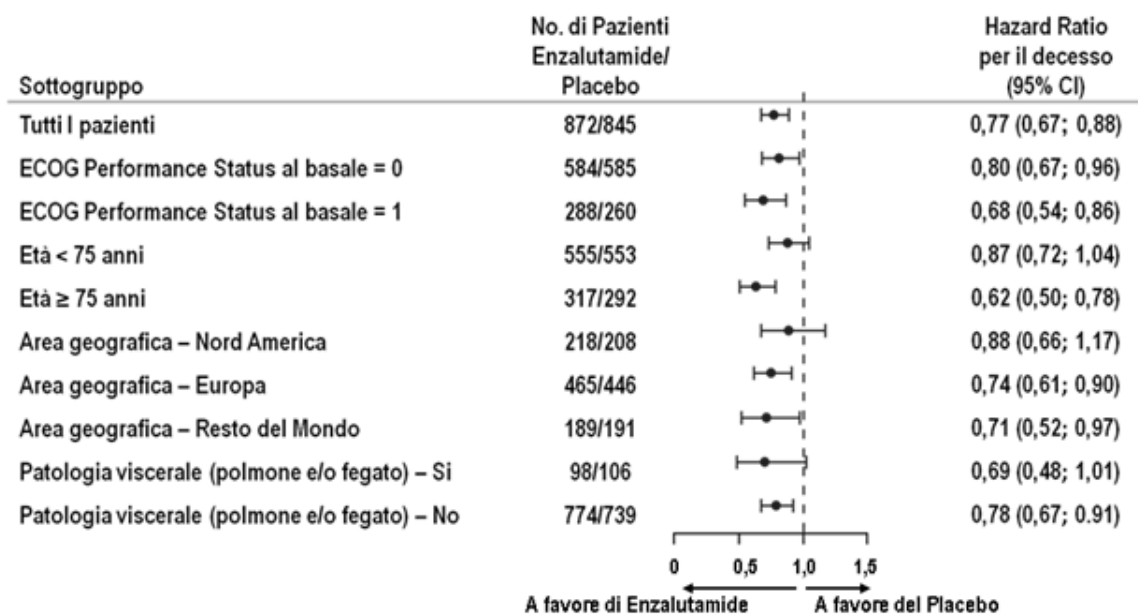
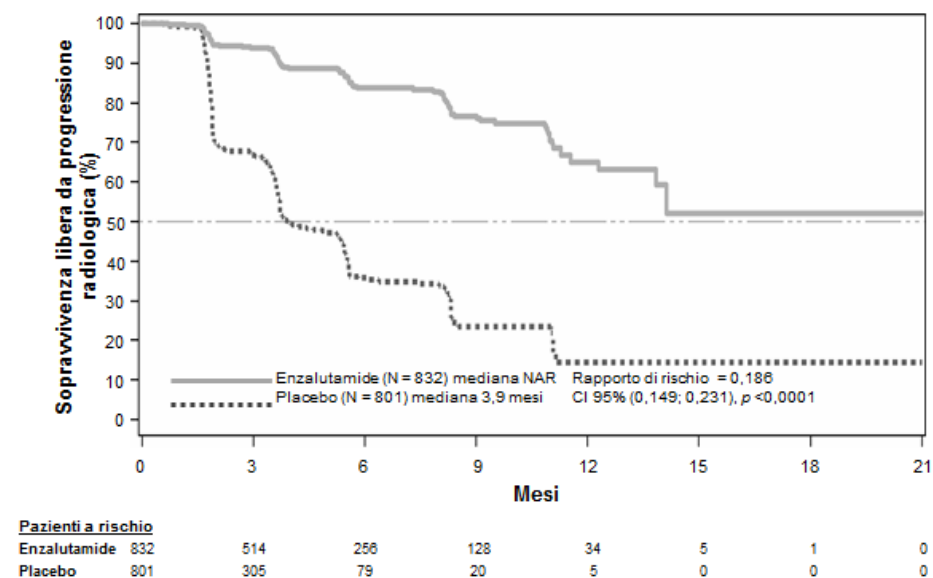


Figura 2: Analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva per sottogruppi: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95% nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)



All'analisi pre-specificata della rPFS è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione dell'81,4% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,186 (CI 95%: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Centodiciotto (14%) pazienti trattati con enzalutamide e 321 (40%) pazienti trattati con placebo hanno presentato un evento. La rPFS mediana non è stata raggiunta (CI 95%: 13,8; non raggiunto) nel gruppo di trattamento con enzalutamide ed è stata di 3,9 mesi (CI 95%: 3,7; 5,4) nel gruppo di trattamento con placebo (Figura 3). Un beneficio costante in termini di rPFS è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti (per es. età, *performance* ECOG al basale, PSA e LDH al basale, punteggi di Gleason alla diagnosi e malattia viscerale allo *screening*). Un'analisi pre-specificata di *follow-up* della rPFS, basata sulla valutazione della progressione radiologica da parte dello sperimentatore, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione del 69,3% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,307 (CI 95%: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. La rPFS mediana è stata di 19,7 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,4 mesi nel gruppo placebo.

Figura 3: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiologica nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)



Al momento dell'analisi primaria erano stati randomizzati 1.633 pazienti.

In aggiunta agli endpoint co-primari di efficacia, miglioramenti statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nei seguenti endpoint definiti in modo prospettico.

Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica è stato di 28,0 mesi per i pazienti che ricevevano enzalutamide e 10,8 mesi per i pazienti che ricevevano un placebo (HR = 0,350, CI 95%: [0,303; 0,403], p < 0, 0001).

La percentuale di pazienti trattati con enzalutamide con malattia misurabile al basale che hanno ottenuto una risposta obiettiva dei tessuti molli è stata del 58,8% (CI 95%: 53,8; 63,7) in confronto al 5,0% (CI 95%: 3,0; 7,7) dei pazienti che ricevevano un placebo. La differenza assoluta in termini di risposta obiettiva dei tessuti molli tra i bracci enzalutamide e placebo è stata del 53,9% (CI 95%: 48,5%; 59,1%, p<0,0001). Risposte complete sono state segnalate nel 19,7% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo e risposte parziali sono state segnalate nel 39,1% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo.

Enzalutamide ha ridotto in misura significativa, pari al 28%, il rischio di evento scheletrico [HR = 0,718 (CI 95%: 0,610; 0,844) valore p < 0,0001]. Un evento scheletrico è stato definito come una radioterapia o chirurgia ossea dovuta al carcinoma prostatico, una frattura ossea patologica, una compressione della colonna vertebrale o una modifica della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha incluso 587 eventi scheletrici, tra cui 389 eventi (66,3%) costituiti da radioterapia ossea, 79 eventi (13,5%) da compressione della colonna vertebrale, 70 eventi (11,9%) da fratture ossee patologiche, 45 eventi (7,6%) da modifiche della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 22 eventi (3,7%) da chirurgia ossea.

I pazienti che ricevevano enzalutamide hanno presentato una percentuale di risposta PSA totale (definita come una riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale) significativamente maggiore in confronto ai pazienti che ricevevano un placebo: 78,0% contro 3,5% (differenza = 74,5%, p < 0,0001).

Il tempo mediano alla progressione del PSA in base ai criteri PCWG2 è stato di 11,2 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,8 mesi per i pazienti trattati con placebo [HR=0,169, (CI 95%: 0,147; 0,195), p<0,0001].

Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 37,5% il rischio di peggioramento di FACT-P in confronto al placebo. Il tempo mediano al peggioramento di FACT-P è stato di 11,3 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,6 mesi nel gruppo placebo.

Studio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazienti naive alla chemioterapia)

Lo studio TERRAIN ha arruolato 375 pazienti *naive* alla chemioterapia e alla terapia anti-androgena che sono stati randomizzati a ricevere o enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N = 184) o bicalutamide alla dose di 50 mg una volta al giorno (N = 191). La PFS mediana era 15,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide rispetto a 5,8 mesi per i pazienti trattati con bicalutamide [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p <0,0001]. La sopravvivenza libera da progressione è stata definita come evidenza obiettiva di progressione radiologica della malattia, secondo valutazione centralizzata e indipendente, eventi a carico dell'apparato scheletrico, l'inizio di una nuova terapia antineoplastica o morte per qualsiasi causa, qualunque si sia verificato per primo. Un beneficio consistente in termini di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati.

Studio CRPC2 (AFFIRM) (pazienti che precedentemente avevano ricevuto una chemioterapia)

L'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti con CRPC metastatico che avevano ricevuto docetaxel e stavano assumendo un analogo dell'LHRH o avevano subito un'orchietomia sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, multicentrico di fase 3. Un totale di 1199 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno (n=800) o placebo una volta al giorno (n=399). Ai pazienti era consentito ma non richiesto di assumere prednisone (massima dose giornaliera consentita 10 mg di prednisone o equivalente). I pazienti randomizzati in ciascuno dei due bracci dovevano proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia (definita come progressione radiografica confermata della malattia o il verificarsi di eventi a carico dell'apparato scheletrico) e inizio di un nuovo trattamento antineoplastico sistemico, tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento.

I seguenti dati demografici e le seguenti caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati nei due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (range 41-92 anni) con la seguente distribuzione per razza: i pazienti caucasici rappresentano il 93%, i neri il 4%, gli asiatici l'1% e gli altri gruppi il 2%. Il punteggio ECOG della *performance* era di 0-1 nel 91,5% dei pazienti e 2 nell'8,5% dei pazienti; il 28% ha ottenuto un punteggio alla scala BPI-SF ≥ 4 (media dell'intensità massima del dolore riferito dal paziente nel corso delle precedenti 24 ore calcolato per sette giorni prima della randomizzazione). La maggior parte dei pazienti (91%) presentava metastasi ossee e nel 23% vi era interessamento polmonare viscerale e/o epatico. All'ingresso nello studio, il 41% dei pazienti randomizzati presentava solo progressione del PSA, mentre il 59% dei pazienti mostrava una progressione radiografica. Il cinquantuno per cento (51%) dei pazienti era trattato con bifosfonati al basale.

Dallo studio AFFIRM sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni (vedere il paragrafo 4.8) e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione $\geq 45\%$), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco atrio ventricolare (senza pacemaker permanente).

L'analisi *ad interim* pre-specificata nel protocollo dopo 520 decessi ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) tra i pazienti trattati con enzalutamide e quelli trattati con placebo (Tabella 3 e Figure 4 e 5).

Tabella 3: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decessi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (CI 95%)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
Valore p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (CI 95%) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a Il valore p è derivato da un test log-rank stratificato il rispetto al punteggio ECOG (0-1 vs. 2) e rispetto al punteggio del dolore medio (<4 vs. ≥4).

^b L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale stratificato. HR <1 favorevole a enzalutamide NR, non raggiunto

Figura 4: Curve di sopravvivenza complessiva (Overall Survival) di Kaplan-Meier nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

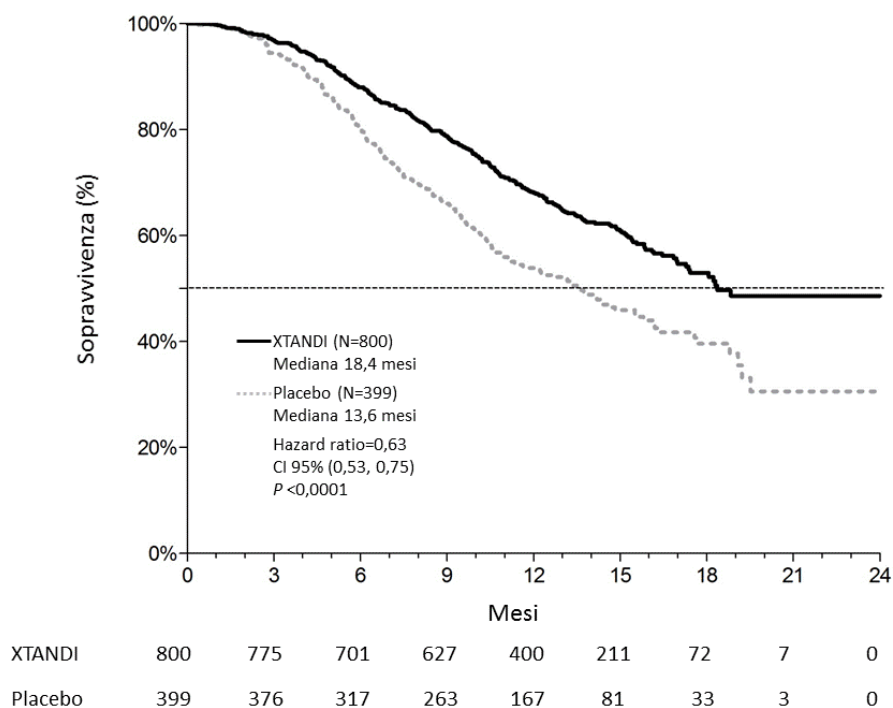
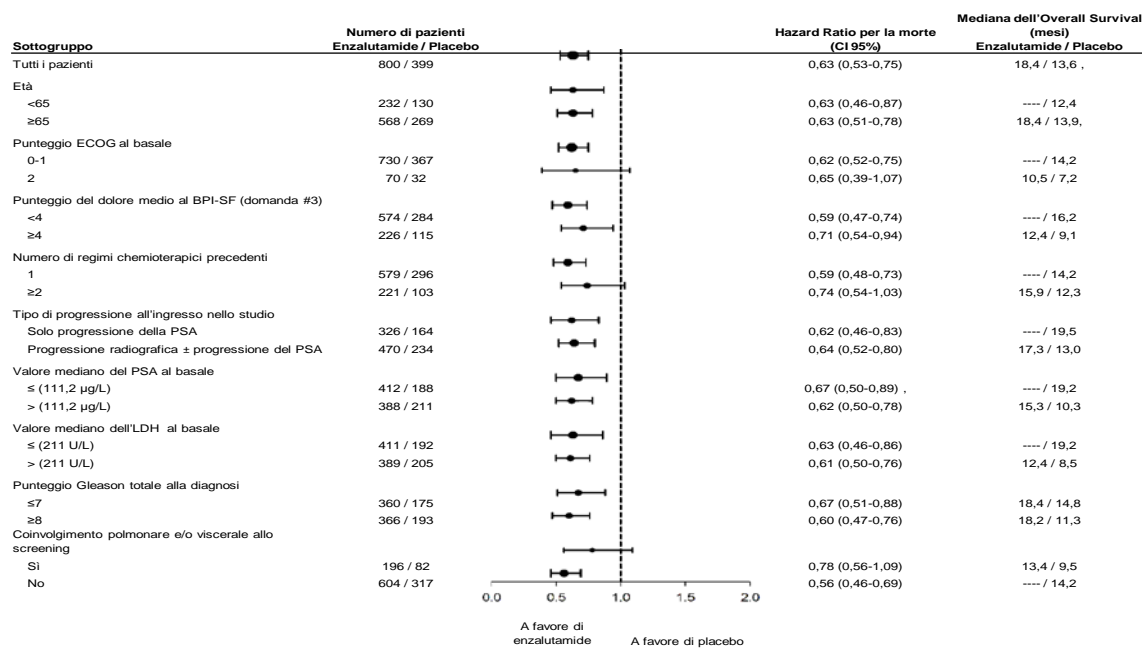


Figura 5: Sopravvivenza complessiva (Overall Survival) per sottogruppi nello studio AFFIRM – Hazard Ratio e intervallo di confidenza 95%



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: Antigene Prostatico Specifico

Oltre al miglioramento della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) osservato, gli endpoint secondari chiave (progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione radiografica e tempo d'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico) favorito erano in favore di enzalutamide e si sono rivelati statisticamente significativi a seguito dell'aggiustamento per l'esecuzione di più test.

La sopravvivenza senza progressione radiografica valutata dallo sperimentatore tramite i criteri RECIST v1.1 per i tessuti molli e la comparsa di 2 o più lesioni ossee alla scintigrafia ossea è stata di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,9 mesi per i pazienti che hanno ricevuto placebo (HR = 0,404, CI 95%: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee.

La riduzione confermata del PSA del 50% o del 90% si è verificata rispettivamente nel 54,0% e nel 24,8% dei pazienti trattati con enzalutamide e rispettivamente nell'1,5% e nello 0,9% dei pazienti cui è stato somministrato placebo ($p < 0,0001$). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 3,0 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo (HR = 0,248, CI 95%: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico è stato di 16,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 13,3 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo (HR = 0,688, CI 95%: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Un evento a carico dell'apparato scheletrico è stato definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha rilevato 448 eventi a carico dell'apparato scheletrico, 277 dei quali (62%) riguardavano radiazioni alle ossa, 95 (21%) compressione del midollo spinale, 47 (10%) fratture ossee patologiche, 36 (8%) variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 7 (2%) interventi chirurgici alle ossa.

Studio 9785-CL-0410 (enzalutamide post abiraterone in pazienti con CRPC metastatico)

Lo studio era a braccio singolo in 214 pazienti con progressione di CRPC metastatico che hanno ricevuto enzalutamide (160 mg una volta al giorno) dopo almeno 24 settimane di trattamento con abiraterone acetato più prednisone. La rPFS mediana (sopravvivenza senza progressione radiografica, endpoint primario dello studio) era di 8,1 mesi (95% CI: 6,1, 8,3). La OS mediana non è stata raggiunta. La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA (definita come diminuzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) è stata del 22,4% (95% CI: 17,0, 28,6).

Per i 145 pazienti che avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 7,9 mesi (95% CI: 5,5, 10,8). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 23,2% (95% CI: 13,9, 34,9).

Per i 69 pazienti che non avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 8,1 mesi (95% CI: 5,7, 8,3). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 22,1% (95% CI: 15,6, 29,7).

Anche se in alcuni pazienti è stata riscontrata una risposta limitata al trattamento con enzalutamide dopo abiraterone, la ragione di questo risultato non è attualmente conosciuta. Il disegno dello studio non poteva identificare i pazienti che avrebbero probabilmente beneficiato del trattamento, né l'ordine in cui enzalutamide e abiraterone dovrebbero essere sequenziati in modo ottimale.

Anziani

Dei 1.671 pazienti inclusi negli studi di fase III che hanno ricevuto enzalutamide, 1.261 pazienti (75%) erano di età pari o superiore ai 65 anni e 516 pazienti (31%) erano di età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti anziani e i pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con enzalutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per quanto riguarda il carcinoma della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Enzalutamide è scarsamente solubile in acqua. La solubilità di enzalutamide è aumentata da macrogolgliceridi caprilocaprilici come emulsionanti / tensioattivi. Negli studi preclinici, l'assorbimento di enzalutamide era aumentato quando enzalutamide era dissolto in macrogolgliceridi caprilocaproilici.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata valutata in pazienti affetti da cancro alla prostata e in soggetti maschi sani. L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è di 5,8 giorni (range tra 2,8 e 10,2 giorni) e lo steady-state viene raggiunto nell'arco di circa un mese. Somministrato giornalmente per via orale, enzalutamide presenta un accumulo di 8,3 volte rispetto a una singola dose. Le variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche sono ridotte (rapporto picco-valle 1,25). L'eliminazione di enzalutamide avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con produzione di un metabolita attivo che ha attività pari all'enzalutamide e circola più o meno con la medesima concentrazione plasmatica di enzalutamide.

Assorbimento

L'assorbimento orale delle compresse rivestite con film di enzalutamide è stato valutato in volontari sani di sesso maschile dopo una dose singola di 160 mg di Xtandi - compresse rivestite con film, e per predire il profilo farmacocinetico allo steady-state sono stati utilizzati un modello e una simulazione di farmacocinetica. Sulla base di queste previsioni e di altri dati a supporto, il tempo mediano per raggiungere le massime concentrazioni plasmatiche di enzalutamide (C_{max}) è di 2 ore (range da 0,5 a 6 ore), e i profili farmacocinetici allo steady-state di enzalutamide e del suo metabolita attivo sono simili per la formulazione in compresse rivestite con film e per la formulazione in capsule molli di Xtandi. Dopo la somministrazione orale della formulazione in capsula molle (Xtandi 160 mg al giorno) nei pazienti con CRPC metastatico, i valori medi di C_{max} nel plasma allo steady-state per enzalutamide e il

suo metabolita attivo sono rispettivamente 16,6 µg / mL (23% coefficiente di variazione [CV]) e 12,7 µg / mL (30 % CV).

Secondo uno studio di bilanciamento di massa condotto sull'uomo, l'assorbimento orale di enzalutamide è stimato essere pari ad almeno l'84,2%. Enzalutamide non è un substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) o proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP).

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sul grado di assorbimento. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto al cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente medio (V/F) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è pari a 110 L (CV 29%). Il volume di distribuzione di enzalutamide è superiore al volume di acqua corporea totale, indicativo di un'abbondante distribuzione extravascolare. Gli studi nei roditori indicano che enzalutamide e il suo metabolita attivo possono attraversare la barriera ematoencefalica.

Enzalutamide si lega alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, per il 97-98%. Il metabolita attivo si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. *In vitro* non c'è stato spiazzamento dal sito di legame con le proteine plasmatiche tra enzalutamide e altri prodotti medicinali con elevato legame proteico (warfarin, ibuprofene e acido salicilico).

Biotrasformazione

Enzalutamide viene estesamente metabolizzato. Nel plasma umano sono presenti due metaboliti principali: N-desmetil enzalutamide (attivo) e un derivato dell'acido carbossilico (inattivo). Enzalutamide viene metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5); entrambi svolgono un ruolo nella formazione del metabolita attivo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamide è metabolizzato nel metabolita acido carbossilico dalla carbossilesterasi 1, che svolge anche un ruolo secondario nel metabolismo di enzalutamide nel metabolita acido carbossilico. N-desmetil enzalutamide non è stata metabolizzata dagli enzimi CYP *in vitro*.

Nelle condizioni di uso clinico enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4, un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19 e non ha effetti clinicamente rilevanti sul CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Nei pazienti la clearance apparente media (CL/F) di enzalutamide varia tra 0,520 e 0,564 L/h.

In seguito alla somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide, l'84,6% della radioattività viene recuperato entro 77 giorni post-dose: il 71,0% viene recuperato nelle urine (principalmente come metabolita inattivo, con tracce di enzalutamide e di metabolita attivo), e il 13,6% viene recuperato nelle feci (0,39% della dose come enzalutamide immodificata).

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), o del trasportatore di cationi organici (OCT1); N-desmetil enzalutamide non è un substrato di P-gp o BCRP.

I dati *in vitro* indicano che enzalutamide e i suoi principali metaboliti a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiscono i seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

Linearità

Nell'intervallo di dose 40-160 mg non si osservano deviazioni significative rispetto alla proporzionalità della dose. I valori di C_{min} di enzalutamide e del metabolita attivo allo steady-state nei singoli pazienti sono rimasti costanti nel corso di un periodo superiore a un anno di terapia cronica, dimostrando una farmacocinetica lineare una volta raggiunto lo steady-state.

Compromissione renale

Non è stato completato alcuno studio formale con enzalutamide in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale. I pazienti con creatinina sierica >177 µmol/L (2 mg/dL) sono stati esclusi dagli studi clinici. Secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con valori della clearance della creatinina calcolata (CrCL) \geq 30 mL/min (stimati con la formula di Cockcroft-Gault). Enzalutamide non è stato valutato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (CrCL <30 mL/min) o malattia renale allo stadio finale, pertanto è necessaria cautela quando si trattano questi pazienti. È improbabile che enzalutamide venga eliminato in misura significativa mediante emodialisi intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua.

Compromissione epatica

La compromissione epatica non ha un effetto pronunciato sull'esposizione complessiva a enzalutamide o ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, l'emivita di enzalutamide è raddoppiata in pazienti con severa compromissione epatica se confrontati con soggetti sani di controllo (10,4 giorni confrontati con 4,7 giorni), probabilmente in correlazione con una aumentata distribuzione tissutale.

La farmacocinetica di enzalutamide è stata esaminata in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (n=6), moderata (n=8), o severa (n=8) al basale (rispettivamente classe Child-Pugh A, B o C) e in 22 soggetti appaiati di controllo con funzionalità epatica normale. Successivamente alla somministrazione di una singola dose da 160 mg di enzalutamide, l'AUC e la C_{max} di enzalutamide in soggetti con compromissione epatica lieve aumentano rispettivamente del 5% e del 24%, in soggetti con compromissione epatica moderata l'AUC aumenta del 29% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce dell'11%, rispettivamente e in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 5% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce del 41%, se confrontate con soggetti sani di controllo. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC in soggetti con compromissione lieve aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 19%, rispettivamente, e in soggetti con compromissione moderata l'AUC aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 17%, in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 34% e la C_{max} diminuisce del 27%, rispettivamente, se confrontati con soggetti sani di controllo.

Etnia

La maggior parte dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici (>84%) erano caucasici. Sulla base dei dati farmacocinetici ottenuti in uno studio condotto su pazienti giapponesi affetti da carcinoma prostatico, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra giapponesi e caucasici. Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nella farmacocinetica di enzalutamide in altre razze.

Anziani

Nell'analisi farmacocinetica su popolazione anziana non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sulla farmacocinetica di enzalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei topi in gravidanza, il trattamento con enzalutamide ha determinato un aumento dell'incidenza delle morti embriofetali e alterazioni esterne e scheletriche. Con enzalutamide non sono stati condotti studi tossicologici sulla riproduzione; tuttavia, in studi su ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane) sono state osservate atrofia, aspermia/ipospermia e ipertrofia/iperplasia nel sistema riproduttivo, in linea con l'attività farmacologica di enzalutamide. Negli studi su topi (4 settimane), ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane), i cambiamenti negli organi riproduttivi associati a enzalutamide sono stati riduzioni del peso degli organi con atrofia della prostata e dell'epididimo. Iperptrofia e/o iperplasia delle cellule di Leydig sono state osservate nel topo (4 settimane) e nel cane (39 settimane). Ulteriori cambiamenti dei tessuti riproduttivi comprendono: ipertrofia/iperplasia dell'ipofisi e atrofia delle vescicole seminali nei ratti e ipospermia testicolare e degenerazione dei tubuli seminiferi nei cani. Differenze di genere sono state osservate nelle ghiandole mammarie dei ratti (atrofia maschile e iperplasia lobulare femminile). I cambiamenti negli organi riproduttivi in entrambe le specie si sono dimostrati coerenti con l'attività farmacologica di enzalutamide e si sono riportati alla norma o parzialmente risolti dopo un periodo di recupero di 8 settimane. In nessuna delle due specie si

sono evidenziati altri significativi cambiamenti anatomopatologici o dell'istopatologia in altri sistemi di organi, tra cui il fegato.

Studi in ratte gravide hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono trasferiti al feto. Dopo somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide radiomarcata a ratte al giorno 14 della gravidanza alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel feto è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era più bassa di quella nel plasma materno, con un rapporto tessuto/plasma di 0,27. La radioattività nel feto è diminuita a 0,08 volte la concentrazione massima, 72 ore dopo la somministrazione.

Studi in ratte in allattamento hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte. Dopo somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide radiomarcata a ratte in allattamento alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel latte è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era 3,54 volte superiore a quella nel plasma materno. I risultati degli studi hanno mostrato inoltre che enzalutamide e/o i suoi metaboliti vengono trasferiti ai tessuti del ratto neonato attraverso il latte ed eliminati successivamente.

Enzalutamide non ha indotto mutazioni nel test di mutagenesi microbica (Ames) e non si è rivelato clastogenico né nel test citogenetico *in vitro* con cellule di linfoma nel topo né nel test dei micronuclei nel topo *in vivo*. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di enzalutamide. In vitro enzalutamide non si è rivelato fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa acetato succinato
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Talco
Macrogol (8000)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono richieste particolari condizioni di conservazione per questo medicinale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film 40 mg

Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 28 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 112 compresse rivestite con film (4 involucri).

Comprese rivestite con film 80 mg

Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 56 compresse rivestite con film (4 involucri).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/002 (compresse rivestite con film 40 mg)

EU/1/13/846/003 (compresse rivestite con film 80 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xtandi 40 mg capsule molli
enzalutamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna capsula contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

112 capsule molli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/001 112 capsule molli

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

INVOLUCRO DI CARTONE SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg capsule molli
enzalutamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna capsula contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sorbitolo (E420).
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule molli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi 40 mg compresse rivestite con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO CON BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi
80 mg compresse rivestite con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

INVOLUCRO DI CARTONE SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi 40 mg compresse rivestite con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

INVOLUCRO DI CARTONE SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film
enzalutamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xtandi
80 mg compresse rivestite con film

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 80 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xtandi 40 mg capsule molli enzalutamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xtandi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xtandi
3. Come prendere Xtandi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xtandi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xtandi e a cosa serve

Xtandi contiene il principio attivo enzalutamide. Xtandi è utilizzato per il trattamento di uomini adulti con cancro alla prostata che si è diffuso in altre parti dell'organismo.

Come agisce Xtandi

Xtandi è un medicinale che agisce bloccando l'attività di ormoni denominati androgeni (come il testosterone). Bloccando gli androgeni, enzalutamide arresta la crescita e la divisione delle cellule del cancro della prostata.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xtandi

Non prenda Xtandi:

- se è allergico a enzalutamide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza (vedere "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Avvertenze e precauzioni

Convulsioni

In 5 pazienti su 1.000 trattati con Xtandi e in meno di un paziente su 1.000 trattati con placebo sono stati riferiti episodi convulsivi (vedere anche 'Altri medicinali e Xtandi' più avanti e il paragrafo 4, 'Possibili effetti indesiderati').

Tra le condizioni che possono esporre a un aumentato rischio di convulsioni vi sono:

- se ha avuto in precedenza episodi convulsivi
- se ha avuto in precedenza gravi lesioni alla testa o ha una storia clinica di traumi cranici
- se ha avuto in precedenza alcuni tipi di ictus
- se ha avuto in precedenza un tumore cerebrale o un cancro che si è diffuso al cervello
- se assume regolarmente o saltuariamente grandi quantità di alcool
- se assume un medicinale che può causare convulsioni o aumentare la predisposizione alle convulsioni (vedere 'Altri medicinali e Xtandi', sotto).

Se ha un episodio convulsivo durante il trattamento:

Si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere l'assunzione di Xtandi.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti trattati con Xtandi sono stati riportati rari casi di PRES, una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile (vedere anche il paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati').

Si rivolga al medico prima di prendere Xtandi:

- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (per es. warfarin, acenocumarolo)
- se sta usando un chemioterapico come docetaxel
- se ha problemi al fegato
- se ha problemi ai reni.

Si rivolga al medico se ha una delle seguenti condizioni:

qualsiasi disturbo del cuore o dei vasi sanguigni, compresi problemi del ritmo cardiaco (aritmie), o se è in trattamento con medicinali per questi disturbi. Il rischio di problemi del ritmo cardiaco può aumentare con l'uso di Xtandi.

Se è allergico a enzalutamide è possibile che si gonfino lingua, labbra o gola. Se è allergico a enzalutamide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale, non prenda Xtandi.

Se è in una delle condizioni elencate sopra o se non è sicuro, avverta il medico prima di prendere questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato da bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Xtandi

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Lei deve conoscere i nomi dei medicinali che assume. Tenga con sé un elenco di questi da mostrare al medico quando le viene prescritto un nuovo medicinale. Non deve iniziare o interrompere una terapia prima di parlarne con il medico che le ha prescritto Xtandi.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Se vengono assunti in concomitanza con Xtandi, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di convulsioni:

- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'asma o di altre malattie respiratorie (per es. aminofillina, teofillina)
- medicinali utilizzati per il trattamento di alcuni disturbi psichiatrici, quali la depressione e la schizofrenia (per es. clozapina, olanzapina, risperidone, ziprasidone, bupropione, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, dossepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento del dolore (per es. petidina)

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Questi medicinali possono influenzare l'azione di Xtandi, o Xtandi può influenzare l'azione di questi medicinali:

È il caso, per esempio, di alcuni medicinali utilizzati per:

- abbassare il colesterolo (per es. gemfibrozil, atorvastatina, simvastatina)
- trattare il dolore (per es. fentanyl, tramadolo)
- trattare il cancro (per es. cabazitaxel)
- trattare l'epilessia (per es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- trattare alcuni disturbi psichiatrici quali gravi forme di ansia o schizofrenia (per es. diazepam, midazolam, aloperidolo)

- trattare i disturbi del sonno (per es. zolpidem)
- trattare le malattie cardiache o ridurre la pressione arteriosa (per es. bisoprololo, digossina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranololo, verapamil)
- trattare gravi malattie di natura infiammatoria (per es. desametasone, prednisolone)
- trattare le infezioni HIV (per es. indinavir, ritonavir)
- trattare le infezioni batteriche (per es. claritromicina, doxiciclina)
- trattare i disturbi alla tiroide (per es. levotiroxina)
- trattare la gotta (per es. colchicina)
- prevenire le malattie cardiache o l'ictus (dabigatran etexilato)

Xtandi potrebbe interferire con alcuni medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco (per es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o potrebbe aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco quando viene utilizzato con altri medicinali (per es. metadone (utilizzato per alleviare il dolore e nei programmi di disintossicazione dalla tossicodipendenza), moxifloxacina (un antibiotico), antipsicotici (utilizzati per gravi malattie mentali)).

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopraelencati. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Xtandi o di qualsiasi altro medicinale che sta assumendo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Xtandi non è indicato per le donne.** Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in gravidanza. Non deve essere assunto da donne che sono in gravidanza, potrebbero iniziare una gravidanza o stanno allattando con latte materno.
- Questo medicinale può avere effetto sulla fertilità maschile.
- Se ha rapporti sessuali con una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, utilizzi il profilattico e un altro metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, utilizzi il profilattico per proteggere il nascituro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare strumenti o macchinari poiché gli effetti indesiderati di Xtandi includono le convulsioni. Se è ad alto rischio di convulsioni (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"), ne parli con il medico.

Xtandi contiene sorbitolo

Ciascuna capsula molle di questo medicinale contiene 57,8 mg di sorbitolo (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Xtandi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose abituale è 160 mg (quattro capsule molli), assunte una volta al giorno alla stessa ora.

Assunzione di Xtandi

- Deglutire le capsule molli intere con acqua.
- Non masticare, sciogliere o aprire le capsule molli prima di deglutire.
- Xtandi può essere assunto con o senza cibo.

Il medico può prescrivere anche altri medicinali durante il trattamento con Xtandi.

Se prende più Xtandi di quanto deve

Se prende più capsule molli di quanto prescritto, interrompa il trattamento con Xtandi e contatti il medico. Potrebbe essere esposto a un aumentato rischio di convulsioni o di altri effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Xtandi

- Se dimentica di prendere Xtandi all'ora consueta, assuma la sua dose abituale non appena se ne ricorda.
- Se dimentica di prendere Xtandi per l'intera giornata, assuma la sua dose abituale il giorno seguente.
- Se dimentica di prendere Xtandi per più di un giorno, ne parli immediatamente con il medico.
- **Non assuma una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Xtandi

Non sospenda questo medicinale se non su richiesta del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Convulsioni

Episodi convulsivi sono stati riferiti in 5 pazienti su 1.000 trattati con Xtandi e in meno di un paziente su 1.000 trattati con placebo.

Il rischio di convulsioni è maggiore se assume una dose di questo medicinale superiore a quella raccomandata, se assume altri medicinali o se è esposto a un rischio di convulsioni superiore alla norma (vedere paragrafo 2).

Se ha un episodio convulsivo, si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere l'assunzione di Xtandi.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti trattati con Xtandi sono stati riportati rari casi di PRES (fino a 1 su 1.000 persone possono essere interessate), una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati molto comuni (che possono interessare più di una 1 persona su 10)

Stanchezza, mal di testa, vampate di calore, pressione del sangue elevata

Effetti indesiderati comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cadute, fratture ossee, ansia, pelle secca, prurito, disturbi della memoria, aumento di volume della mammella nell'uomo (ginecomastia), sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (bisogno incontrollabile di muovere una parte del corpo, in genere le gambe), ridotta concentrazione, smemoratezza

Effetti indesiderati non comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 100)

Allucinazioni, difficoltà a pensare chiaramente, basso numero di globuli bianchi

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Dolore muscolare, crampi muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena, cambiamenti dell'elettrocardiogramma (ECG) (prolungamento del QT), mal di stomaco inclusa sensazione di malessere (nausea), eruzione cutanea, malessere (vomito), gonfiore delle labbra, lingua e/o gola,

riduzione del numero delle piastrine del sangue (aumento del rischio di sanguinamento o di lividi), diarrea.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xtandi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'involucro di cartone e sull'astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non sono richieste particolari precauzioni di conservazione.

Non assuma capsule molli che perdono liquido, sono danneggiate o mostrano segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xtandi

- Il principio attivo è enzalutamide. Ciascuna capsula molle contiene 40 mg di enzalutamide.
- Gli altri componenti della capsula molle sono macrogol-8-gliceridi ca prilocaprici, butilidrossianisolo (E320), e butilidrossitoluene (E321).
- I componenti dell'involucro della capsula sono gelatina, sorbitolo e sorbitano soluzione (vedere paragrafo 2), glicerolo, titanio diossido (E171), ed acqua depurata.
- I componenti dell'inchiostro sono: ossido di ferro nero (E172) e polivinilacetato ftalato.

Descrizione dell'aspetto di Xtandi e contenuto della confezione

- Le capsule molli di Xtandi sono capsule molli oblunghe di colore da bianco a biancastro (circa 20 mm x 9 mm) con impresso su un lato "ENZ".
- Ciascuna confezione contiene 112 capsule molli in 4 blister/involucri da 28 capsule molli ciascuno.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Astellas Pharma Europe BV
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film

enzalutamide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Xtandi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xtandi
3. Come prendere Xtandi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xtandi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xtandi e a cosa serve

Xtandi contiene il principio attivo enzalutamide. Xtandi è utilizzato per il trattamento di uomini adulti con cancro alla prostata che si è diffuso in altre parti dell'organismo.

Come agisce Xtandi

Xtandi è un medicinale che agisce bloccando l'attività di ormoni denominati androgeni (come il testosterone). Bloccando gli androgeni, enzalutamide arresta la crescita e la divisione delle cellule del cancro della prostata.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xtandi

Non prenda Xtandi:

- se è allergico a enzalutamide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza (vedere "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Avvertenze e precauzioni

Convulsioni

In 5 pazienti su 1.000 trattati con Xtandi e in meno di un paziente su 1.000 trattati con placebo sono stati riferiti episodi convulsivi (vedere anche 'Altri medicinali e Xtandi' più avanti e il paragrafo 4, 'Possibili effetti indesiderati').

Tra le condizioni che possono esporre a un aumentato rischio di convulsioni vi sono:

- se ha avuto in precedenza episodi convulsivi
- se ha avuto in precedenza gravi lesioni alla testa o ha una storia clinica di traumi cranici
- se ha avuto in precedenza alcuni tipi di ictus
- se ha avuto in precedenza un tumore cerebrale o un cancro che si è diffuso al cervello
- se assume regolarmente o saltuariamente grandi quantità di alcool
- se assume un medicinale che può causare convulsioni o aumentare la predisposizione alle

convulsioni (vedere 'Altri medicinali e Xtandi', sotto).

Se ha un episodio convulsivo durante il trattamento:

Si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere l'assunzione di Xtandi.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti trattati con Xtandi sono stati riportati rari casi di PRES, una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile (vedere anche il paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati').

Si rivolga al medico prima di prendere Xtandi:

- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (per es. warfarin, acenocumarolo)
- se sta usando un chemioterapico come docetaxel
- se ha problemi al fegato
- se ha problemi ai reni.

Si rivolga al medico se ha una delle seguenti condizioni:

qualsiasi disturbo del cuore o dei vasi sanguigni, compresi problemi del ritmo cardiaco (aritmie), o se è in trattamento con medicinali per questi disturbi. Il rischio di problemi del ritmo cardiaco può aumentare con l'uso di Xtandi.

Se è allergico a enzalutamide è possibile che si gonfino lingua, labbra o gola. Se è allergico a enzalutamide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale, non prenda Xtandi.

Se è in una delle condizioni elencate sopra o se non è sicuro, avverta il medico prima di prendere questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato da bambini e adolescenti.

Altri medicinali e Xtandi

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Lei deve conoscere i nomi dei medicinali che assume. Tenga con sé un elenco di questi da mostrare al medico quando le viene prescritto un nuovo medicinale. Non deve iniziare o interrompere una terapia prima di parlarne con il medico che le ha prescritto Xtandi.

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Se vengono assunti in concomitanza con Xtandi, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di convulsioni:

- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'asma o di altre malattie respiratorie (per es. aminofillina, teofillina)
- medicinali utilizzati per il trattamento di alcuni disturbi psichiatrici, quali la depressione e la schizofrenia (per es. clozapina, olanzapina, risperidone, ziprasidone, bupropione, litio, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, amitriptilina, desipramina, dossepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento del dolore (per es. petidina)

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Questi medicinali possono influenzare l'azione di Xtandi, o Xtandi può influenzare l'azione di questi medicinali:

È il caso, per esempio, di alcuni medicinali utilizzati per:

- abbassare il colesterolo (per es. gemfibrozil, atorvastatina, simvastatina)
- trattare il dolore (per es. fentanyl, tramadolo)
- trattare il cancro (per es. cabazitaxel)
- trattare l'epilessia (per es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)

- trattare alcuni disturbi psichiatrici quali gravi forme di ansia o schizofrenia (per es. diazepam, midazolam, aloperidolo)
- trattare i disturbi del sonno (per es. zolpidem)
- trattare le malattie cardiache o ridurre la pressione arteriosa (per es. bisoprololo, digossina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, propranololo, verapamil)
- trattare gravi malattie di natura infiammatoria (per es. desametasone, prednisolone)
- trattare le infezioni HIV (per es. indinavir, ritonavir)
- trattare le infezioni batteriche (per es. claritromicina, doxiciclina)
- trattare i disturbi alla tiroide (per es. levotiroxina)
- trattare la gotta (per es. colchicina)
- prevenire le malattie cardiache o l'ictus (dabigatran etexilato)

Xtandi potrebbe interferire con alcuni medicinali usati per trattare problemi del ritmo cardiaco (per es. chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo) o potrebbe aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco quando viene utilizzato con altri medicinali (per es. metadone (utilizzato per alleviare il dolore e nei programmi di disintossicazione dalla tossicodipendenza), moxifloxacina (un antibiotico), antipsicotici (utilizzati per gravi malattie mentali)).

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopraelencati. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Xtandi o di qualsiasi altro medicinale che sta assumendo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

- **Xtandi non è indicato per le donne.** Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in gravidanza. Non deve essere assunto da donne che sono in gravidanza, potrebbero iniziare una gravidanza o stanno allattando con latte materno.
- Questo medicinale può avere effetto sulla fertilità maschile.
- Se ha rapporti sessuali con una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, utilizzi il profilattico e un altro metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, utilizzi il profilattico per proteggere il nascituro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare strumenti o macchinari poiché gli effetti indesiderati di Xtandi includono le convulsioni. Se è ad alto rischio di convulsioni (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"), ne parli con il medico.

3. Come prendere Xtandi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose abituale è 160 mg (quattro compresse rivestite con film da 40 mg o due compresse rivestite con film da 80 mg), assunte una volta al giorno alla stessa ora.

Assunzione di Xtandi

- Deglutire le compresse intere con acqua.
- Non masticare o sciogliere le compresse prima di deglutire.
- Xtandi può essere assunto con o senza cibo.

Il medico può prescrivere anche altri medicinali durante il trattamento con Xtandi.

Se prende più Xtandi di quanto deve

Se prende più compresse di quanto prescritto, interrompa il trattamento con Xtandi e contatti il medico. Potrebbe essere esposto a un aumentato rischio di convulsioni o di altri effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Xtandi

- Se dimentica di prendere Xtandi all'ora consueta, assuma la sua dose abituale non appena se ne ricorda.
- Se dimentica di prendere Xtandi per l'intera giornata, assuma la sua dose abituale il giorno seguente.
- Se dimentica di prendere Xtandi per più di un giorno, ne parli immediatamente con il medico.
- **Non assuma una dose doppia** per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Xtandi

Non sospenda questo medicinale se non su richiesta del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Convulsioni

Episodi convulsivi sono stati riferiti in 5 pazienti su 1.000 trattati con Xtandi e in meno di un paziente su 1.000 trattati con placebo.

Il rischio di convulsioni è maggiore se assume una dose di questo medicinale superiore a quella raccomandata, se assume altri medicinali o se è esposto a un rischio di convulsioni superiore alla norma (vedere paragrafo 2).

Se ha un episodio convulsivo, si rivolga al medico al più presto. Il medico può decidere che lei deve interrompere il trattamento con Xtandi.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

In pazienti trattati con Xtandi sono stati riportati rari casi di PRES (fino a 1 su 1.000 persone possono essere interessate), una rara condizione reversibile che coinvolge il cervello. Se lei ha convulsioni, mal di testa in peggioramento, confusione, cecità o altri problemi alla vista, contatti il medico appena possibile.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati molto comuni (che possono interessare più di una 1 persona su 10)

Stanchezza, mal di testa, vampate di calore, pressione del sangue elevata

Effetti indesiderati comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 10)

Cadute, fratture ossee, ansia, pelle secca, prurito, disturbi della memoria, aumento di volume della mammella nell'uomo (ginecomastia), sintomi della sindrome delle gambe senza riposo (bisogno incontrollabile di muovere una parte del corpo, in genere le gambe), ridotta concentrazione, smemoratezza

Effetti indesiderati non comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 100)

Allucinazioni, difficoltà a pensare chiaramente, basso numero di globuli bianchi

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Dolore muscolare, crampi muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena, cambiamenti dell'elettrocardiogramma (ECG) (prolungamento del QT), mal di stomaco inclusa sensazione di malessere (nausea), eruzione cutanea, malessere (vomito), gonfiore delle labbra, lingua e/o gola, riduzione del numero delle piastrine del sangue (aumento del rischio di sanguinamento o di lividi), diarrea.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xtandi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'involucro di cartone e sull'astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non sono richieste particolari precauzioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xtandi

- Il principio attivo è enzalutamide.
Ciascuna compressa rivestita con film da 40 mg contiene 40 mg di enzalutamide.
Ciascuna compressa rivestita con film da 80 mg contiene 80 mg di enzalutamide.
- Gli altri componenti delle compresse rivestite con film sono:
 - Nucleo della compressa: Ipromellosa acetato succinato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, magnesio stearato
 - Rivestimento della compressa: Ipromellosa, talco, macrogol 8000, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

Ciascuna compressa rivestita con film di questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (meno di 23 mg), quindi può essere definita essenzialmente "priva di sodio".

Descrizione dell'aspetto di Xtandi e contenuto della confezione

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, gialle, rotonde con inciso E 40. Ciascuna confezione contiene 112 compresse in 4 blister/involucri da 28 compresse ciascuno.

Xtandi 80 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, gialle, ovali con inciso E 80. Ciascuna confezione contiene 56 compresse in 4 blister/involucri da 14 compresse ciascuno.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Astellas Pharma Europe BV
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 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. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 447184

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.