

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 40 mg enzalutamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke zachte capsule bevat 57,8 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Witte tot gebroken witte, langwerpige, zachte capsules (van ongeveer 20 mm x 9 mm) gemarkeerd met "ENZ" in zwarte inkt op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xtandi is geïndiceerd voor:

- de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (CRPC) die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1);
- de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde CRPC bij wie de ziekte progressief was tijdens of na behandeling met docetaxel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met enzalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is 160 mg enzalutamide (vier zachte capsules van 40 mg) als eenmaal daagse orale dosis.

Bij patiënten die niet operatief zijn gecastreerd dient chemische castratie met een 'Luteïnising Hormone Releasing Hormone' (LHRH)-analoog tijdens de behandeling te worden voortgezet.

Als een patiënt Xtandi niet op het gebruikelijke tijdstip inneemt, dient de voorgeschreven dosis zo dicht mogelijk op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen. Als een patiënt een dosis van een hele dag mist, dient de behandeling de volgende dag met de gebruikelijke dagelijkse dosis te worden hervat.

Als een patiënt last krijgt van een \geq graad 3 toxiciteit of een onverdraaglijke bijwerking, dient de behandeling gestopt te worden gedurende één week of tot de symptomen verbeteren tot \leq graad 2. Vervolgens dient de behandeling, indien gerechtvaardigd, hervat te worden op dezelfde of een verlaagde dosis (120 mg of 80 mg).

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags. Als het gelijktijdig toedienen van de sterke CYP2C8-remmer wordt stopgezet, dient de dosis enzalutamide weer teruggebracht te worden naar de dosis zoals deze was voorafgaand aan het toedienen van de sterke CYP2C8-remmer (zie rubriek 4.5).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B of C). Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is echter waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van enzalutamide bij pediatrische patiënten voor de indicatie behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde CRPC.

Wijze van toediening

Xtandi is voor oraal gebruik. De zachte capsules Xtandi mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op insulden

Voorzichtigheid is geboden wanneer Xtandi wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van insulden of andere predisponerende factoren waaronder, maar niet beperkt tot, onderliggend hersenletsel, beroerte, primaire hersentumoren of -metastasen of alcoholisme. Daarnaast kan het risico op insulden hoger zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de insuldrempel verlagen. De beslissing over voortzetting van de behandeling bij patiënten die een insult ontwikkelen, dient per geval te worden genomen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Bij patiënten die Xtandi kregen zijn zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulden, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder geassocieerde hypertensie. Een diagnose van PRES vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur door magnetic resonance imaging (MRI). Het wordt aanbevolen om de behandeling met Xtandi te stoppen bij patiënten bij wie zich PRES ontwikkelt.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Enzalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot het verlies van werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden in rubriek 4.5). Daarom dient een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen uitgevoerd te worden bij het starten van de enzalutamidebehandeling. Gelijktijdig

gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van vele metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.5) dienen over het algemeen vermeden te worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarine-achtige anticoagulantia dient te worden vermeden. Wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met een anticoagulans dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 (zoals warfarine of acenocoumarol) dient extra International Normalised Ratio (INR) monitoring te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat enzalutamide niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Ernstige leverinsufficiëntie

Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is waargenomen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, waarschijnlijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie. De klinische relevantie van deze observatie blijft onbekend. Een langere tijd om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken wordt echter verwacht, en zowel de tijd tot maximaal farmacologisch effect als de tijd tot start en afname van de enzyminductie (zie rubriek 4.5) kan worden verlengd.

Recente hartaandoeningen

In de fase 3-studies werden patiënten uitgesloten met een recent myocardinfarct (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) behalve bij een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 45\%$, bradycardie of ongecontroleerde hypertensie. Hier dient rekening mee gehouden te worden wanneer Xtandi bij deze patiënten wordt voorgeschreven.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes, te beoordelen voorafgaand aan de start van Xtandi.

Gebruik in combinatie met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van Xtandi met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van enzalutamide heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze docetaxel (zie rubriek 4.5); een toename in het optreden van docetaxel-geïnduceerde neutropenie kan echter niet worden uitgesloten.

Hulpstoffen

Xtandi bevat sorbitol (E420). Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen met enzalutamide, zich manifesterend met symptomen als, maar niet beperkt tot, tongoedeem, lipoeedeem en farynxoedeem (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentieel van andere geneesmiddelen om blootstelling aan enzalutamide te beïnvloeden

CYP2C8-remmers

CYP2C8 speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van enzalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. Na orale toediening van de sterke CYP2C8-remmer gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide met 326% toe, terwijl de C_{\max} van

enzalutamide afnam met 18%. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC toe met 77%, terwijl de C_{max} afnam met 19%. Sterke remmers (bijv. gemfibrozil) van CYP2C8 dienen vermeden te worden of met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de behandeling met enzalutamide. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis van enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers

CYP3A4 speelt een kleine rol bij het metabolisme van enzalutamide. Na orale toediening van de sterke CYP3A4-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen, nam de AUC van enzalutamide toe met 41%, terwijl de C_{max} onveranderd bleef. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC met 27% toe, terwijl de C_{max} wederom onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers.

CYP2C8- en CYP3A4-inductoren

Na orale toediening van de matige CYP2C8 en sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide plus de actieve metaboliet met 37% af, terwijl de C_{max} onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP2C8 en CYP3A4.

Potentieel van enzalutamide om blootstelling aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Enzyminductie

Enzalutamide is een sterke enzyminductor en verhoogt de synthese van vele enzymen en transporters. Daarom wordt interactie verwacht met veel gebruikelijke geneesmiddelen die substraten zijn van enzymen of transporters. De vermindering in plasmaconcentraties kan aanzienlijk zijn en kan leiden tot verlies of vermindering van klinisch effect. Er is ook een risico op toegenomen vorming van actieve metabolieten. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferase (UGT's – glucuronideconjugerende enzymen). Het transporteiwit P-gp kan ook geïnduceerd worden, evenals waarschijnlijk andere transporters, zoals 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2), 'breast cancer resistance protein' (BCRP) en de organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OAT1B1).

In-vivo-studies hebben aangetoond dat enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor en een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor is. Gelijktijdige toediening van enzalutamide (160 mg eenmaal daags) met enkelvoudige orale doses van gevoelige CYP-substraten bij patiënten met prostaatkanker leidde tot een afname van 86% in de AUC van midazolam (CYP3A4-substraat), een afname van 56% in de AUC van S-warfarine (CYP2C9-substraat) en een afname van 70% in de AUC van omeprazol (CYP2C19-substraat). UGT1A1 wordt mogelijk ook geïnduceerd. In een klinische studie bij patiënten met gemetastaseerde CRPC had Xtandi (160 mg eenmaal daags) geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende docetaxel (75 mg/m² via infusie, elke 3 weken). De AUC van docetaxel daalde met 12% [geometrische gemiddelde ratio (GMR) = 0,882 (90% BI: 0,767; 1,02)] terwijl de C_{max} afnam met 4% [GMR = 0,963 (90% BI: 0,834; 1,11)].

Interacties met bepaalde geneesmiddelen die geëlimineerd worden door metabolisme of actief transport, worden verwacht. Als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties dienen deze geneesmiddelen vermeden of met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het risico op leverschade na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met enzyminductoren.

De groepen van geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden zijn onder meer, maar niet beperkt tot:

- Analgetica (bijv. fentanyl, tramadol)
- Antibiotica (bijv. claritromycine, doxycycline)
- Middelen tegen kanker (bijv. cabazitaxel)
- Anticoagulantia (bijv. acenocoumarol, warfarine)

- Anti-epileptica (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- Antipsychotica (bijv. haloperidol)
- Bètablokkers (bijv. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Hartglycosiden (bijv. digoxine)
- Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale middelen tegen HIV (bijv. indinavir, ritonavir)
- Hypnotica (bijv. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. atorvastatine, simvastatine)
- Schildkliermiddelen (bijv. levothyroxine)

Het volledige inductiepotentieel van enzalutamide treedt mogelijk pas op na ongeveer 1 maand na het begin van de behandeling, als de steady-state plasmaconcentraties van enzalutamide worden bereikt, hoewel een aantal inductie-effecten eerder aanwezig kunnen zijn. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- of UGT1A1-substraten zijn, dienen geëvalueerd te worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van behandeling met enzalutamide. Indien nodig dient een dosisaanpassing overwogen te worden. Gezien de lange halfwaardetijd van enzalutamide (5,8 dagen, zie rubriek 5.2) kunnen effecten op enzymen gedurende één maand of langer na het stoppen met enzalutamide aanhouden. Een geleidelijke dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan noodzakelijk zijn wanneer er wordt gestopt met de enzalutamidebehandeling.

CYP1A2- en CYP2C8-substraten

Enzalutamide (160 mg eenmaal daags) veroorzaakte geen klinisch relevante verandering in de AUC of C_{\max} van cafeïne (CYP1A2-substraat) of pioglitazon (CYP2C8-substraat). De AUC van pioglitazon nam toe met 20% terwijl de C_{\max} afnam met 18%. De AUC en C_{\max} van cafeïne namen af met respectievelijk 11% en 4%. Er is geen dosisaanpassing geïndiceerd wanneer een CYP1A2- of CYP2C8-substraat gelijktijdig wordt toegediend met Xtandi.

P-gp-substraten

In-vitro-gegevens geven aan dat enzalutamide mogelijk een remmer is van de effluxtransporter P-gp. Het effect van enzalutamide op P-gp-substraten is niet *in-vivo* beoordeeld; onder klinische gebruiksomstandigheden kan enzalutamide echter een inductor van P-gp zijn via activatie van de pregnanereceptor (PXR) in de kern. Geneesmiddelen met een nauw therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp (bijv. colchicine, dabigatranetexilaat, digoxine) dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met Xtandi en kunnen mogelijk dosisaanpassingen nodig hebben om optimale plasmaconcentraties te behouden.

BCRP-, MRP2-, OAT3- en OCT1-substraten

Op basis van *in-vitro*-gegevens kan niet worden uitgesloten dat zowel remming van BCRP en MRP2 (in de darmen) als van organische aniontransporter 3 (OAT3) en organische kationtransporter 1 (OCT1) (systemisch) optreedt. Theoretisch is de inductie van deze transporters ook mogelijk, het netto-effect is op dit moment onbekend.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van Xtandi met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA- (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III- (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

Effect van voedsel op enzalutamideblootstelling

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van blootstelling aan enzalutamide. In klinische studies werd Xtandi toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen humane gegevens over het gebruik van Xtandi tijdens de zwangerschap en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Het is niet bekend of enzalutamide of de metaboliëten ervan aanwezig zijn in sperma. Een condoom is noodzakelijk tijdens en tot 3 maanden na behandeling met enzalutamide als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een zwangere vrouw. Als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden moeten een condoom en een andere vorm van anticonceptie worden gebruikt tijdens en tot 3 maanden na behandeling. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.

Enzalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Het is niet bekend of enzalutamide aanwezig is in moedermelk. Enzalutamide en/of de metaboliëten ervan worden uitgescheiden in melk van ratten (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat enzalutamide het voortplantingssysteem beïnvloedt bij mannelijke ratten en honden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enzalutamide heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat psychiatrische en neurologische voorvallen, waaronder insulpen, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van insulpen of andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4) dienen geadviseerd te worden over het risico voor de rijvaardigheid en de bediening van machines. Er is geen onderzoek gedaan om de effecten van enzalutamide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn asthenie/vermoeidheid, opvliegers, hoofdpijn en hypertensie. Andere belangrijke bijwerkingen zijn vallen, niet-pathologische fracturen, cognitieve stoornis en neutropenie.

Insulpen traden op bij 0,5% van de met enzalutamide behandelde patiënten, bij 0,1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 0,3% van de met bicalutamide behandelde patiënten.

Zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom zijn gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies worden hieronder per frequentie categorie opgesomd. De frequentie categorieën van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan

met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn vastgesteld in de gecontroleerde klinische studies en post-marketing

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: leukopenie, neutropenie niet bekend*: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*: tongoedeem, lipooedeem, farynxoedeem
Psychische stoornissen	Vaak: angst soms: visuele hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn vaak: geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, restless legs syndroom soms: cognitieve aandoening, insult niet bekend*: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Niet bekend*: QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvlieger, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend*: misselijkheid, braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, pruritus niet bekend*: huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Vaak: fracturen** niet bekend*: myalgie, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie/vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak: vallen

* Spontane meldingen afkomstig van post-marketingervaring

** Dit omvat alle fracturen met uitzondering van pathologische fracturen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Insult

In gecontroleerde klinische studies kregen 11 patiënten (0,5%) van de 2051 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl één patiënt (< 0,1%) die behandeld werd met placebo en één patiënt (< 0,3%) die behandeld werd met bicalutamide een insult kregen. De dosis lijkt een belangrijke voorspeller van het risico op insult te zijn, zoals weergegeven in preklinische gegevens en gegevens uit een dosisescalatiestudie. In de gecontroleerde klinische studies werden patiënten met een eerder insult of risicofactoren voor het krijgen van een insult uitgesloten.

In de AFFIRM-studie kregen zeven (0,9%) van de 800 patiënten die na chemotherapie behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl geen insulden voorkwamen bij patiënten die placebo kregen. Bij een aantal van deze patiënten waren potentieel bijdragende factoren aanwezig die elk op zich het risico op een insult kunnen hebben verhoogd. In de PREVAIL-studie trad bij één (0,1%) van de 871 chemotherapienaïeve patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide en bij één patiënt (0,1%) die placebo kreeg, een insult op. In gecontroleerde studies met bicalutamide hadden 3 patiënten (0,8%) van de 380 chemotherapienaïeve patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 1 patiënt (0,3%) van de 387 bicalutamide gebruikers een insult ervaren.

In een single-armstudie om de incidentie van insulden te beoordelen bij patiënten met predisponerende factoren voor een insult (waarbij 1,6% een voorgeschiedenis van insulden had), kregen 8 (2,2%) van de 366

patiënten die met enzalutamide behandeld werden, een insult. De mediane duur van de behandeling was 9,3 maanden.

Het mechanisme waardoor enzalutamide de insultdrempel kan verlagen is niet bekend, maar kan te maken hebben met gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken waaruit blijkt dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan zich binden aan en de activiteit kunnen remmen van het GABA-gereguleerde chloridekanaal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen antidotum voor enzalutamide. In het geval van een overdosis dient de behandeling met enzalutamide gestopt te worden en dienen algemene ondersteunende maatregelen gestart te worden, rekening houdend met de halfwaardetijd van 5,8 dagen. Na een overdosis kunnen patiënten een hoger risico lopen op insulten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoon-antagonisten en verwante middelen, anti-androgenen, ATC-code: L02BB04.

Werkingsmechanisme

Het is bekend dat prostaatkanker gevoelig is voor androgenen en reageert op de remming van androgeenreceptor-signalerings. Ondanks lage of zelfs niet detecteerbare niveaus van androgeen in het serum blijft androgeenreceptor-signalerings ziekteprogressie bevorderen. Voor stimulatie van de groei van de tumorcel via de androgeenreceptor is nucleaire lokalisatie en DNA-binding nodig. Enzalutamide is een krachtige remmer van androgeenreceptor-signalerings die een aantal stappen in de androgeenreceptor-signalerings blokkeert. Enzalutamide remt competitief de binding van androgenen aan androgeenreceptoren, remt de nucleaire translocatie van geactiveerde receptoren en remt de verbinding van de geactiveerde androgeenreceptor met DNA, zelfs bij overexpressie van de androgeenreceptor en bij prostaatkankercellen die resistent zijn voor anti-androgenen. De behandeling met enzalutamide vermindert de groei van prostaatkankercellen en kan kankerceldood en tumorregressie induceren. In preklinische onderzoeken mist enzalutamide androgeenreceptoragonistische activiteit.

Farmacodynamische effecten

In een klinische fase 3-studie (AFFIRM) bij patiënten bij wie eerdere chemotherapie met docetaxel faalde, had 54% van de patiënten die behandeld werden met enzalutamide versus 1,5% van de patiënten die placebo kregen, ten minste een afname van 50% in PSA-spiegels ten opzichte van baseline.

In een andere klinische fase 3-studie (PREVAIL) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die placebo kregen; 78% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

In een klinische fase 2-studie (TERRAIN) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die bicalutamide kregen; 82,7% versus 20,9% (verschil = 61,2%, $p < 0,0001$).

In een single-armstudie (9785-CL-0410) bij patiënten die eerder minstens 24 weken met abirateron (plus prednison) werden behandeld, had 22,4% een afname van $\geq 50\%$ in de PSA-spiegels ten opzichte van baseline. Op basis van de voorafgaande chemotherapie geschiedenis, waren de resultaten van het aantal patiënten met een $\geq 50\%$ afname in de PSA-spiegels 22,1% en 23,3%, voor respectievelijk de patiëntengroepen zonder eerdere chemotherapie en met eerdere chemotherapie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van enzalutamide werd vastgesteld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde multicenter klinische fase 3-studies [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] bij patiënten met progressieve gemetastaseerde prostaatkanker bij wie androgeendeprivatietherapie [LHRH-analoog of na bilaterale orchidectomie] had gefaald. Aan de PREVAIL-studie namen chemotherapienaïeve patiënten deel, terwijl aan de AFFIRM-studie patiënten deelnamen die eerder docetaxel hadden gekregen. Alle patiënten bleven een LHRH-analoog gebruiken of hadden voorafgaand bilaterale orchidectomie ondergaan. In de actieve behandelingsarm werd Xtandi oraal toegediend in een dagelijkse dosis van 160 mg. In beide klinische studies kregen de patiënten placebo in de controlearm en waren patiënten vrij, maar niet verplicht, om prednison te gebruiken (de maximum toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent).

Uitsluitend veranderingen in de PSA serumconcentratie voorspellen niet altijd klinisch voordeel. Daarom werd in beide studies aanbevolen om studiebehandelingen van de patiënten voort te zetten totdat werd voldaan aan de criteria voor beëindiging, zoals hieronder voor elke studie wordt gespecificeerd.

MDV3100-03 (PREVAIL-)studie (chemotherapienaïeve patiënten)

In totaal werden 1.717 asymptomatische of licht symptomatische chemotherapienaïeve patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel oraal enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 872) ofwel oraal placebo eenmaal daags (N = 845). Patiënten met viscerale ziekte, patiënten met een voorgeschiedenis van licht tot matig ernstig hartfalen (NYHA klasse I of II) en patiënten die geneesmiddelen gebruikten, die zijn geassocieerd met verlaging van de insuldrempel, werden toegestaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van insulsten of een aandoening die zou kunnen predisponeren voor een insult en patiënten met matig ernstige of ernstige pijn van prostaatkanker werden uitgesloten. De studiebehandeling duurde voort tot ziekteprogressie (bevestigde radiologische progressie, een skeletgerelateerd event of klinische progressie) en de start van ofwel een cytotoxische chemotherapie, een onderzoeksmiddel, of tot onacceptabele toxiciteit.

De demografische patiëntgegevens en de ziektekenmerken op baseline waren gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 42-93) en de etnische verdeling was 77% blank, 10% Aziatisch, 2% zwart en 11% andere of onbekende rassen. Achtenzestig procent (68%) van de patiënten had een 'ECOG performance status score' van 0 en 32% van de patiënten had een 'ECOG performance status' 1. De baseline-pijnbeoordeling was 0-1 (asymptomatisch) bij 67% van de patiënten en 2-3 (licht symptomatisch) bij 32% van de patiënten zoals gedefinieerd door het 'Brief Pain Inventory Short Form' (ergste pijn gedurende de voorafgaande 24 uur op een schaal van 0 tot en met 10). Bij inclusie in de studie had ongeveer 45% van de patiënten een meetbare aandoening van de weke delen, en 12% van de patiënten had viscerale (long- en/of lever-) metastasen.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving en radiologische progressievrije overleving (rPFS). Naast de co-primaire eindpunten werd het voordeel ook beoordeeld op basis van de tijd tot start van cytotoxische chemotherapie, beste totale radiologische respons van de weke delen, tijd tot eerste skeletgerelateerde event, PSA-respons ($\geq 50\%$ daling ten opzichte van baseline), tijd tot PSA-progressie en tijd tot afname in de FACT-P totaalscore.

Radiologische progressie werd beoordeeld met het gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals gedefinieerd door de 'Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2' (PCWG2) criteria (voor botlaesies) en/of de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST v 1.1) criteria (voor laesies in

weke delen). Bij analyse van rPFS werd gebruik gemaakt van centraal geëvalueerde radiologische beoordeling van progressie.

Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse voor totale overleving, wanneer er 540 sterfgevallen waren waargenomen, toonde behandeling met enzalutamide een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met behandeling met placebo met een 29,4% vermindering van het risico op overlijden [Hazard Ratio HR = 0,706, (95% BI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Een geüpdatete overlevingsanalyse werd uitgevoerd nadat er 784 sterfgevallen waren waargenomen. Resultaten van deze analyse waren consistent met de resultaten van de interimanalyse (tabel 2, figuur 1). Ten tijde van de geüpdatete analyse had 52% van de met enzalutamide behandelde patiënten en 81% van de met placebo behandelde patiënten vervolghtherapieën gekregen voor gemetastaseerde CRPC die de totale overleving kunnen verlengen.

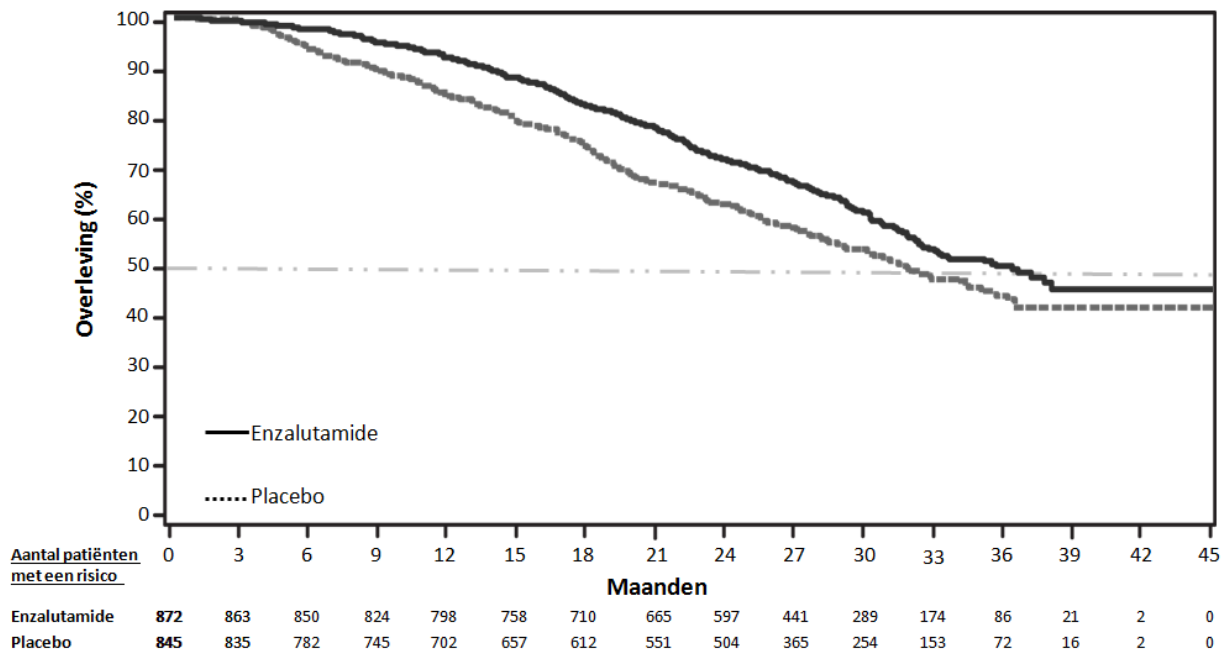
Tabel 2: Totale overleving van patiënten behandeld met enzalutamide of met placebo in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vooraf gespecificeerde interimanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediane overleving, maanden (95% BI)	32,4 (30,1; NB)	30,2 (28,0; NB)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Geüpdatete overlevingsanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediane overleving, maanden (95% BI)	35,3 (32,2; NB)	31,3 (28,8; 34,2)
P-waarde ^a	0,0002	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

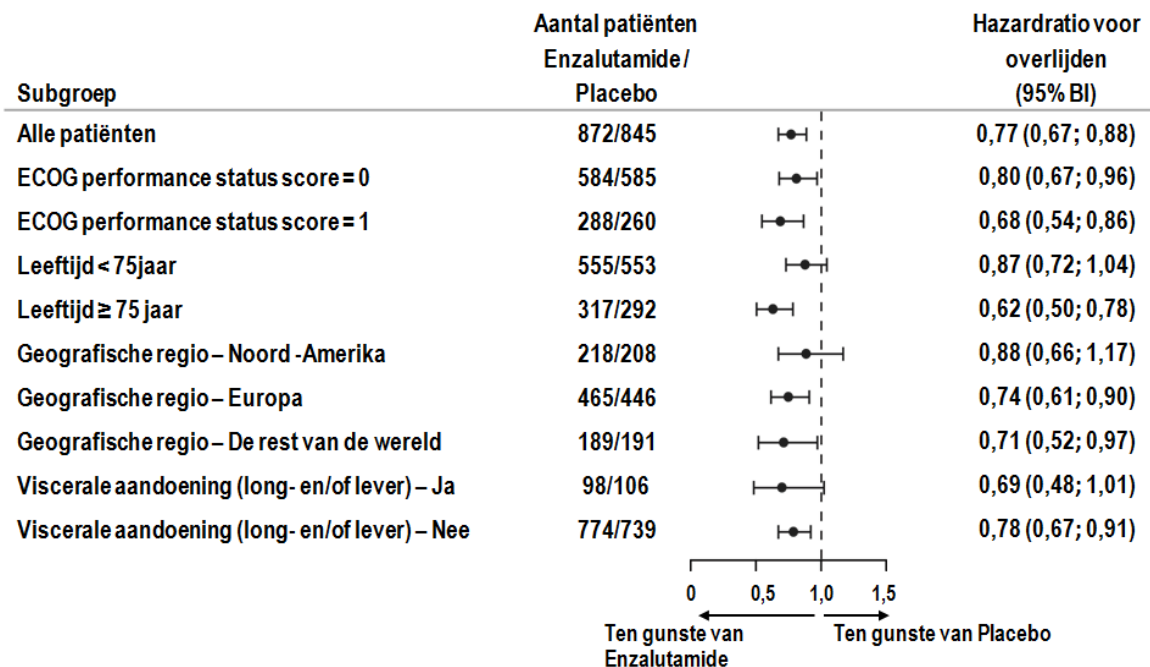
^a P-waarde is afgeleid van een ongestratificeerde log-rank test.

^b Hazardratio is afgeleid van een ongestratificeerd proportioneel hazardmodel. Hazardratio <1 betekent een voorkeur voor enzalutamide
NB, niet bereikt.

Figuur 1: Kaplan-Meier totale overlevingscurves gebaseerd op de geüpdatete overlevingsanalyse van de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



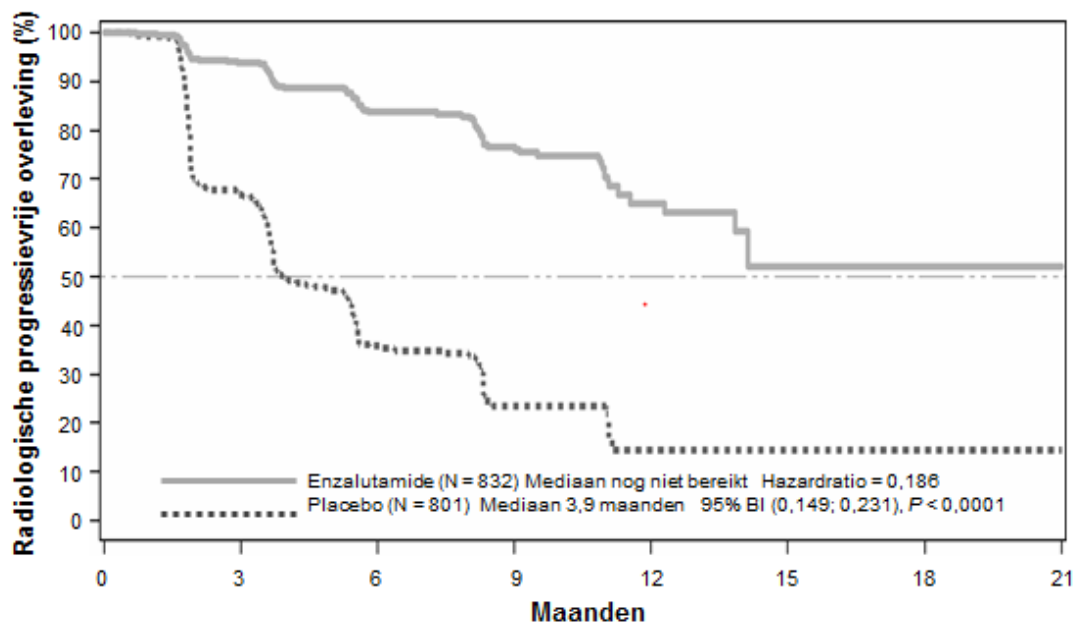
Figuur 2: Geüpdatete totale overlevingsanalyse per subgroep: Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



Bij de vooraf gespecificeerde rPFS-analyse werd een statistisch significante verbetering aangetoond tussen de behandelgroepen met een 81,4% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden [HR = 0,186 (95% BI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Honderdachtien (14%) met enzalutamide behandelde patiënten en 321 (40%) van de met placebo behandelde patiënten hadden een 'event'. De mediane rPFS werd niet bereikt (95% BI: 13,8, niet bereikt) in de met enzalutamide behandelde groep en was 3,9 maanden (95% BI:

3,7; 5,4) in de met placebo behandelde groep (Figuur 3). Er werd consistent rPFS-voordeel waargenomen in alle vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen (bijv. leeftijd, baseline 'ECOG-performance', baseline van PSA en LDH, Gleason-score bij diagnose en viscerale aandoening bij de screening). Een vooraf gespecificeerde follow-up rPFS-analyse, op basis van de beoordeling van radiologische progressie door de onderzoeker, toonde een statistisch significante verbetering aan tussen de behandelgroepen met een 69,3% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden [HR = 0,307 (95% BI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. De mediane rPFS was 19,7 maanden in de enzalutamidegroep en 5,4 maanden in de placebogroep.

Figuur 3: Kaplan-Meier curves van radiologische progressievrije overleving in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



<u>Aantal patiënten met risico</u>								
Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Ten tijde van de primaire analyse waren 1.633 patiënten gerandomiseerd.

Naast de co-primaire werkzaamheidseindpunten werden statistisch significante verbeteringen ook aangetoond in de volgende prospectief gedefinieerde eindpunten.

De mediane tijd tot de start van cytotoxische chemotherapie was 28,0 maanden voor patiënten die enzalutamide kregen en 10,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,350, 95% BI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Het percentage met enzalutamide behandelde patiënten met meetbare ziekte op baseline die een objectieve radiologische respons van de weke delen hadden, was 58,8% (95% BI: 53,8; 63,7) vergeleken met 5,0% (95% BI: 3,0; 7,7) van de patiënten die placebo kregen. Het absolute verschil in objectieve radiologische respons van de weke delen tussen de enzalutamide- en de placeboarm was 53,9% (95% BI: 48,5%; 59,1%, $p < 0,0001$). Complete respons werd gemeld bij 19,7% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 1,0% van de met placebo behandelde patiënten, en partiële respons werd gemeld bij 39,1% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 3,9% van de met placebo behandelde patiënten.

Enzalutamide verlaagde met 28% [HR = 0,718 (95% BI: 0,610; 0,844) p -waarde $< 0,0001$] significant het risico op het eerste skeletgerelateerde event. Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestralingstherapie of chirurgie van het bot voor prostaatkanker, pathologische botfractuur,

ruggenmergcompressie of verandering van antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 587 skeletgerelateerde events, waarvan 389 gevallen (66,3%) bestraling van het bot, 79 gevallen (13,5%) ruggenmergcompressie, 70 gevallen (11,9%) pathologische botfractuur, 45 gevallen (7,6%) een verandering in antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn en 22 gevallen (3,7%) chirurgie van het bot betroffen.

Patiënten die enzalutamide kregen, toonden een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een $\geq 50\%$ vermindering ten opzichte van baseline), vergeleken met patiënten die placebo kregen, 78,0% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot PSA-progressie volgens de PCWG2-criteria was 11,2 maanden voor patiënten behandeld met enzalutamide en 2,8 maanden voor patiënten die placebo kregen [HR = 0,169, (95% BI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Behandeling met enzalutamide verlaagde het risico op afname van de FACT-P met 37,5% vergeleken met placebo ($p < 0,001$). De mediane tijd tot afname van de FACT-P was 11,3 maanden in de enzalutamidegroep en 5,6 maanden in de placebogroep.

9785-CL-0222 (TERRAIN) studie (chemotherapienaïeve patiënten)

In de TERRAIN studie werden er 375 chemo- en antiandrogeentherapienaïeve patiënten ingesloten die werden gerandomiseerd naar ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 184) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 191). De mediane PFS was 15,7 maanden voor patiënten op enzalutamide versus 5,8 maanden voor patiënten op bicalutamide [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Progressievrije overleving werd gedefinieerd als objectief bewijs van radiologische progressie van de ziekte door onafhankelijke centrale beoordeling, skeletgerelateerde events, initiatie van nieuwe antineoplastische therapie of dood door welke oorzaak dan ook, welke het eerst optrad. Consistent PFS voordeel werd waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten.

CRPC2 (AFFIRM-)studie (patiënten die eerder chemotherapie kregen)

De werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide bij patiënten met gemetastaseerde CRPC die docetaxel hadden gekregen en die een LHRH-analoog gebruikten of een orchidectomie hadden ondergaan werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studie. In totaal werden 1199 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar ofwel enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N=800) ofwel placebo eenmaal daags (N = 399). Patiënten waren vrij, maar niet verplicht om prednison te gebruiken (maximale toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent). Patiënten die gerandomiseerd waren naar één van de armen dienden de behandeling voort te zetten totdat er sprake was van ziekteprogressie (gedefinieerd als bevestigde radiologische progressie of het optreden van een skeletgerelateerde event) en de start van een nieuwe systemische antineoplastische behandeling, onacceptabele toxiciteit of terugtrekking uit het onderzoek.

De volgende demografische patiëntgegevens en ziektekenmerken op baseline werden gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 41-92) en de etnische verdeling was 93% blank, 4% zwart, 1% Aziatisch en 2% overig. De 'ECOG performance score' was 0-1 bij 91,5% van de patiënten en 2 bij 8,5% van de patiënten; 28% had een gemiddelde 'Brief Pain Inventory'-score van ≥ 4 (gemiddelde van de door de patiënt gemelde ergste pijn gedurende de voorgaande 24 uur berekend over zeven dagen vóór randomisatie). Het merendeel (91%) van de patiënten had botmetastasen en 23% had een viscerale aandoening van de longen en/of de lever. Bij opname in de studie had 41% van de gerandomiseerde patiënten alleen PSA-progressie, terwijl 59% van de patiënten radiologische progressie had. Eenenvijftig procent (51%) van de patiënten gebruikte op baseline bisfosfonaten.

In de AFFIRM-studie waren patiënten uitgesloten die medische aandoeningen hadden waardoor zij mogelijk gepredisponeerd waren voor insulden (zie rubriek 4.8) en die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze de insuldrempel verlagen. Exclusie gold ook voor klinisch significante cardiovasculaire ziektes zoals ongecontroleerde hypertensie, recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of onstabiele angina, hartfalen klasse III of IV van de 'New York Heart Association' (behalve bij een ejectiefraction van $\geq 45\%$), klinisch significante ventriculaire aritmieën of AV-blok (zonder permanente pacemaker).

De in het protocol vooraf gespecificeerde interimanalyse na 520 sterfgevallen toonde een statistisch significante superioriteit aan in de totale overleving bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide in vergelijking met placebo (tabel 3 en figuur 4 en 5).

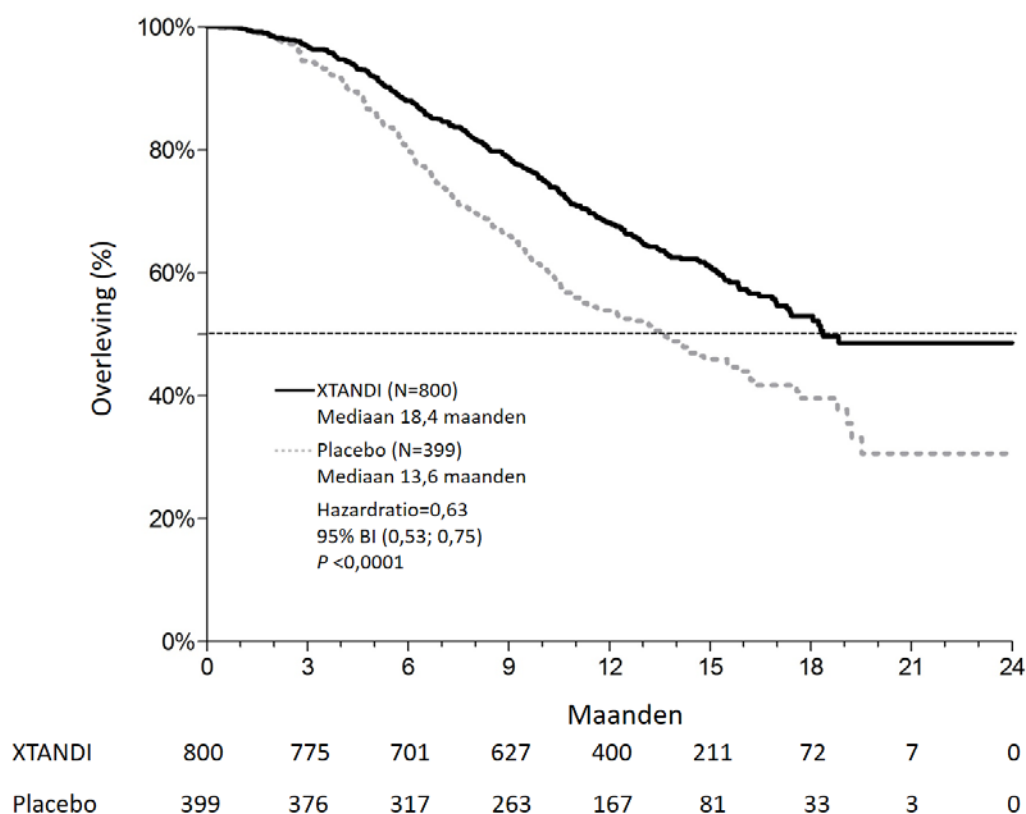
Tabel 3: Totale overleving van patiënten die ofwel met enzalutamide of met placebo zijn behandeld in de AFFIRM-studie (intent-to-treat-analyse)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Sterfgevallen (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediane overleving (maanden) (95% BI)	18,4 (17,3; NB)	13,6 (11,3; 15,8)
p-waarde ^a	< 0,0001	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

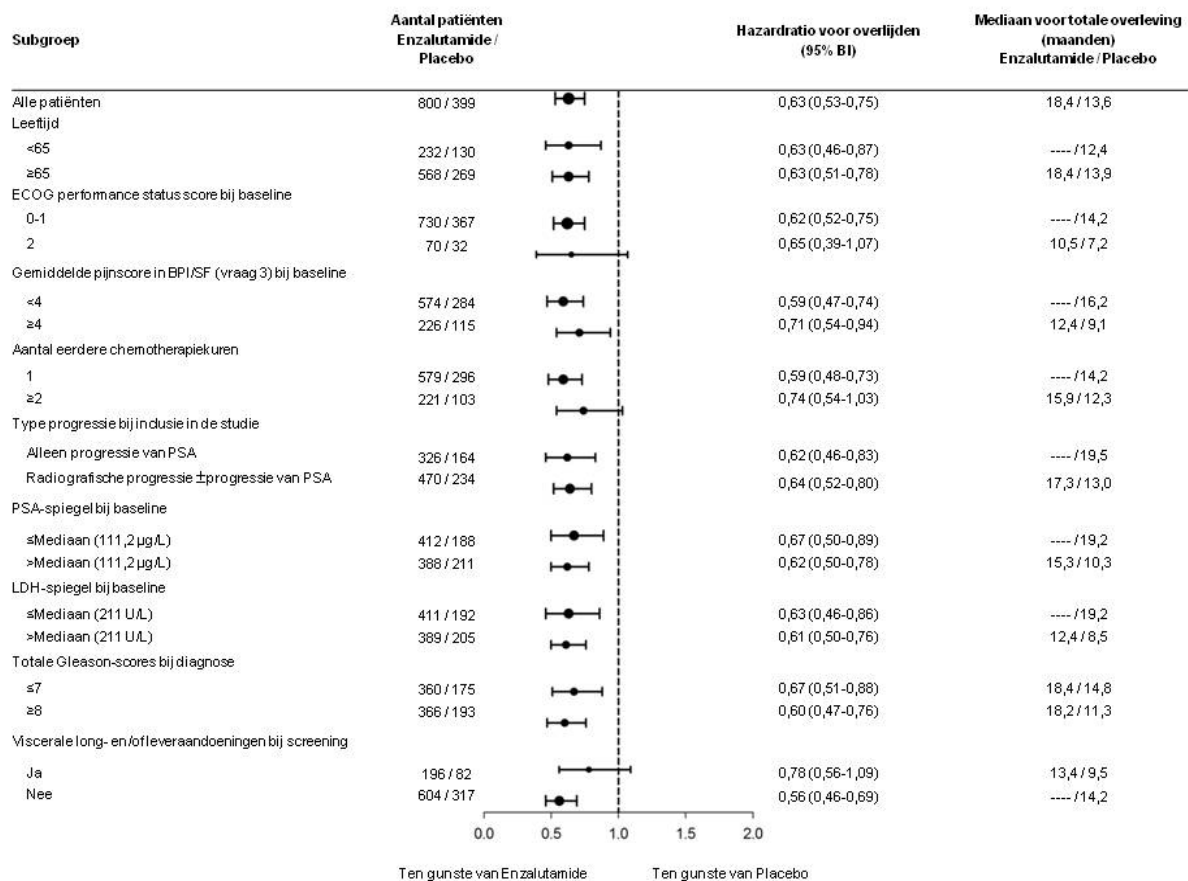
a De p-waarde wordt afgeleid uit een log-rank test gestratificeerd op 'ECOG performance status score' (0-1 vs. 2) en gemiddelde pijnscore < 4 vs. ≥ 4)

b Een hazardratio wordt afgeleid uit een gestratificeerd proportioneel hazardmodel. Een hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide
NB, niet bereikt.

Figuur 4: Kaplan-Meier totale overlevingscurves in de AFFIRM-studie (intent-to-treat-analyse)



Figuur 5: Totale overleving per subgroep in de AFFIRM-studie – hazardratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval



ECOG: ‘Eastern Cooperative Oncology Group’; BPI-SF: ‘Brief Pain Inventory-Short Form’; PSA: Prostaatspecifiek antigeen

Naast de waargenomen verbetering van de totale overleving waren belangrijke secundaire eindpunten (PSA-progressie, radiologische progressievrije overleving en tijd tot de eerste skeletgerelateerde events) in het voordeel van enzalutamide en deze waren statistisch significant na correctie voor meervoudig testen.

Radiologische progressievrije overleving als beoordeeld door de onderzoeker met RECIST v1.1 voor weke delen en het optreden van 2 of meer botlaesies tijdens een botscan was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 2,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,404; 95% BI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). De analyse betrof 216 sterfgevallen zonder gedocumenteerde progressie en 645 gevallen met gedocumenteerde progressie waarvan 303 (47%) kwam door progressie in weke delen, 268 (42%) door progressie van botlaesies en 74 (11%) door zowel weke delen als botlaesies.

Bevestigde PSA-afname van 50% of 90% was respectievelijk 54,0% en 24,8% voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en respectievelijk 1,5% en 0,9% voor patiënten die placebo kregen ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 3,0 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,248; 95% BI: [0,204; 0,303]); $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot het eerste skeletgerelateerde event was 16,7 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 13,3 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,688; 95% BI: [0,566; 0,835]); $p < 0,0001$). Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestraling of operatie van het bot, pathologische botbreuk, compressie van het ruggenmerg of verandering van de antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 448 skeletgerelateerde events waarvan 277 gevallen (62%) bestraling van het bot, 95 gevallen (21%) ruggenmergcompressie, 47 gevallen (10%) een pathologische botfractuur, 36 gevallen (8%) verandering in antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn en 7 gevallen (2%) operaties van het bot betroffen.

9785-CL-0410 studie (enzalutamide post abirateron bij patiënten met gemetastaseerde CRPC)

De studie was een single-armstudie bij 214 patiënten met progressieve gemetastaseerde CRPC die enzalutamide (160 mg eenmaal daags) kregen na minstens 24 weken behandeling met abirateronacetaat plus prednison. De mediane rPFS (radiologische progressievrije overleving, het primaire eindpunt van de studie) was 8,1 maanden (95% BI: 6,1; 8,3). De mediane OS werd niet bereikt. De PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) was 22,4% (95% BI: 17,0; 28,6).

Voor de 145 patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 7,9 maanden (95% BI: 5,5; 10,8). De PSA-respons was 23,2% (95% BI: 13,9; 34,9).

Voor de 69 patiënten die eerder geen chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 8,1 maanden (95% BI: 5,7; 8,3). De PSA-respons was 22,1% (95% BI: 15,6; 29,7).

Alhoewel bij sommige patiënten er een beperkte respons was op behandeling met enzalutamide na abirateron, is de reden voor deze bevinding momenteel niet bekend. De studieopzet kon niet identificeren welke patiënten waarschijnlijk baat zouden hebben, noch de optimale volgorde bepalen waarin enzalutamide en abirateron gegeven moeten worden.

Ouderen

Van de 1.671 patiënten in de fase 3-studies die enzalutamide kregen, waren er 1.261 (75%) 65 jaar en ouder, en 516 patiënten (31%) waren 75 jaar en ouder. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze oudere patiënten en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met enzalutamide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enzalutamide is slecht wateroplosbaar. De oplosbaarheid van enzalutamide is vergroot door caprylocaproylmacrogolglyceriden als emulgator/surfactant. In preklinische studies was de absorptie van enzalutamide toegenomen wanneer opgelost in caprylocaproylmacrogolglyceriden.

De farmacokinetiek van enzalutamide is bestudeerd bij patiënten met prostaatkanker en bij gezonde mannelijke proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 5,8 dagen (bereik 2,8 -10,2 dagen) en de steady-state wordt na ongeveer een maand bereikt. Met een dagelijkse orale toediening hoopt enzalutamide zich ongeveer 8,3 keer meer op in vergelijking met een enkelvoudige dosis. Dagelijkse fluctuaties in plasmaconcentraties zijn klein (piek-tot-dalratio van 1,25). Klaring van enzalutamide treedt voornamelijk op via metabolisatie in de lever, waarbij een actieve metaboliet wordt geproduceerd die gelijkwaardig actief is aan enzalutamide en in ongeveer dezelfde plasmaconcentratie als enzalutamide circuleert.

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van enzalutamide bij patiënten worden 1 tot 2 uur na toediening waargenomen. Gebaseerd op een massa-balansstudie bij mensen wordt de orale absorptie van enzalutamide geschat op ten minste 84,2%. Enzalutamide is geen substraat van de effluxtransporters P-gp of BCRP. Bij steady-state zijn de gemiddelde C_{max} -waarden voor enzalutamide en de actieve metaboliet ervan respectievelijk 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% coëfficiënt van variatie [CV]) en 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van absorptie. In klinische studies werd Xtandi toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V/F) van enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 110 l (29% CV). Het distributievolume van enzalutamide is groter dan het totale watervolume in het lichaam, hetgeen de uitgebreide extravasculaire distributie aangeeft. Onderzoeken bij knaagdieren wijzen erop dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Enzalutamide wordt voor 97% tot 98% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine. De actieve metaboliet wordt voor 95% gebonden aan plasma-eiwitten. Er was geen verplaatsing van eiwitbinding tussen enzalutamide en andere sterk gebonden geneesmiddelen (warfarine, ibuprofen en salicylzuur) *in vitro*.

Biotransformatie

Enzalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Er zijn twee belangrijke metabolieten in menselijk plasma: N-desmethyl-enzalutamide (actief) en een carboxylzuurderivaat (niet actief). Enzalutamide wordt door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4/5 gemetaboliseerd (zie rubriek 4.5), beide spelen een rol bij de vorming van de actieve metaboliet. *In vitro* wordt N-desmethyl-enzalutamide gemetaboliseerd tot de carboxylzuurmetaboliet door carboxylesterase 1, welke ook een kleine rol speelt bij het metabolisme van enzalutamide tot de carboxylzuurmetaboliet. N-desmethyl-enzalutamide werd *in vitro* niet gemetaboliseerd door CYP's.

Bij klinisch gebruik is enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor, een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor en heeft het geen klinisch relevant effect op CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van enzalutamide bij patiënten varieert van 0,520 tot 0,564 l/u.

Na orale toediening van ¹⁴C-enzalutamide wordt 84,6% van de radioactiviteit 77 dagen na toediening teruggevonden: 71,0% wordt teruggevonden in de urine (voornamelijk als de niet actieve metaboliet, met sporenhoeveelheden van enzalutamide en de actieve metaboliet) en 13,6% wordt teruggevonden in de feces (0,39% van de dosis als onveranderde enzalutamide).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of OCT1; en N-desmethyl-enzalutamide is geen substraat voor P-gp of BCRP.

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide en de belangrijkste metabolieten ervan de volgende transporters niet remmen bij klinisch relevante concentraties: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 of OAT1.

Lineariteit

Er werden geen belangrijke afwijkingen van dosisproportionaliteit binnen het dosisbereik van 40 tot 160 mg opgemerkt. De C_{min}-waarden bij 'steady-state' van enzalutamide en de actieve metaboliet bij individuele patiënten bleven constant gedurende meer dan een jaar van chronische behandeling, wat aangeeft dat de farmacokinetiek lineair in de tijd is wanneer steady-state bereikt is.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formele nierinsufficiëntie-studie afgerond voor enzalutamide. Patiënten met serumcreatinine > 177 µmol/l (2 mg/dl) werden uitgesloten van klinische studies. Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met berekende creatineklaringswaarden (CrCL-waarden) ≥ 30 ml/min (geschat met de Cockcroft en Gault-formule). Enzalutamide is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) of terminale nierziekte en voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van deze patiënten. Het is niet waarschijnlijk dat enzalutamide significant wordt verwijderd door intermitterende hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen uitgesproken effect op de totale blootstelling aan enzalutamide of de actieve metaboliet ervan. De halfwaardetijd van enzalutamide was echter verdubbeld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde controlepersonen (10,4 dagen vergeleken met 4,7 dagen), mogelijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie.

De farmacokinetiek van enzalutamide werd onderzocht bij proefpersonen met lichte (N = 6), matige (N = 8), of ernstige (N = 8) leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C) op baseline en bij 22 gematchte controlepersonen met een normale leverfunctie. Na een enkelvoudige orale dosis van 160 mg enzalutamide namen de AUC en C_{max} voor enzalutamide bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 5% en 24% toe en namen de AUC en C_{max} van enzalutamide bij proefpersonen met matige insufficiëntie met respectievelijk 29% toe en 11% af, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met

ernstige insufficiëntie met respectievelijk 5% toe en 41% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus ongebonden actieve metaboliet namen de AUC en de C_{max} bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 14% en 19% toe en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met matige insufficiëntie respectievelijk toe met 14% en af met 17%, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie met respectievelijk 34% toe en 27% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen.

Ras

De meeste patiënten in de klinische studies (> 84%) waren blank. Op basis van farmacokinetische gegevens uit een studie bij Japanse patiënten met prostaatkanker waren er geen klinisch relevante verschillen in blootstelling tussen Japanse patiënten en blanke patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke verschillen in de farmacokinetiek van enzalutamide bij andere rassen te kunnen beoordelen.

Ouderen

Er werd geen klinisch relevant effect van leeftijd gezien op de farmacokinetiek van enzalutamide bij de farmacokinetische analyse van de oudere populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enzalutamidebehandeling van zwangere muizen resulteerde in een toename van de incidentie van embryofetale sterfgevallen en externe en skeletveranderingen. Reproductietoxiciteitstudies werden niet uitgevoerd met enzalutamide, maar in studies bij ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) werden atrofie, aspermie/hypospermie en hypertrofie/hyperplasie in het voortplantingsstelsel opgemerkt, in overeenstemming met de farmacologische activiteit van enzalutamide. In studies bij muizen (4 weken), ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) waren veranderingen in de voortplantingsorganen geassocieerd met enzalutamide; verminderingen van het orgaangewicht met atrofie van de prostaat en de epididymis. Leydig-celhypertrofie en/of -hyperplasie werd waargenomen bij muizen (4 weken) en honden (39 weken). Aanvullende veranderingen in voortplantingsweefsels waren hypertrofie/hyperplasie van de hypofyse en atrofie van de glandula vesiculosa bij ratten en testiculaire hypospermie en degeneratie van de tubuli seminiferi bij honden. Er werden verschillen tussen geslachten opgemerkt in de borstklieren bij ratten (atrofie bij mannetjes en lobulaire hyperplasie bij vrouwtjes). Veranderingen in de voortplantingsorganen bij beide soorten kwamen overeen met de farmacologische activiteit van enzalutamide en gingen over of namen gedeeltelijk af na een herstelperiode van 8 weken. Er waren in beide diersoorten geen andere belangrijke verschillen in de klinische pathologie of histopathologie in een van de andere orgaansystemen, waaronder de lever.

Studies bij zwangere ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden overgedragen aan foetussen. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan ratten op dag 14 van de zwangerschap met een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de foetus 4 uur na toediening bereikt en was deze lager dan in het plasma van de moeder met een weefsel/plasmaverhouding van 0,27. De radioactiviteit in de foetus nam af tot 0,08 maal de maximale concentratie op 72 uur na toediening.

Studies bij zogende ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in rattenmelk. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan zogende ratten bij een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de melk 4 uur na toediening bereikt en was deze 3,54 maal hoger dan in het plasma van de moeder. Onderzoeksresultaten hebben ook aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan via melk worden overgebracht naar babyratweefsels en vervolgens worden geëlimineerd.

Enzalutamide veroorzaakte geen mutaties in de microbiële mutagenesetest (Ames-test) en was niet clastogeen in zowel de cytogenetische *in-vitro*-test met lymfoomcellen van muizen als de *in-vivo*-test van micronuclei bij muizen. Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren verricht om de eventuele carcinogeniteit van enzalutamide te onderzoeken. Enzalutamide was *in vitro* niet fototoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Caprylocaproylmacrogol-8 glyceriden
Butylhydroxyanisol (E320)
Butylhydroxytolueen (E321)

Capsule-omhulsel

Gelatine
Sorbitol-sorbitanoplossing
Glycerol
Titaniumdioxide (E171)
Gezuiverd water

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Polyvinylacetaatftalaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een kartonnen etui met daarin blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/aluminium met 28 zachte capsules. Elke doos bevat 4 etuis (112 zachte capsules).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/846/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi – 40 mg filmomhulde tabletten

Xtandi – 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xtandi – 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

Xtandi – 80 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg enzalutamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Xtandi – 40 mg filmomhulde tabletten

Gele ronde - filmomhulde tabletten, met de inscriptie E 40.

Xtandi – 80 mg filmomhulde tabletten

Gele ovale - filmomhulde tabletten, met de inscriptie E 80.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xtandi is geïndiceerd voor:

- de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (CRPC) die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1);
- de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde CRPC bij wie de ziekte progressief was tijdens of na behandeling met docetaxel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met enzalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is 160 mg enzalutamide (vier filmomhulde tabletten van 40 mg of twee filmomhulde tabletten van 80 mg) als eenmaal daagse orale dosis.

Bij patiënten die niet operatief zijn gecastreerd dient chemische castratie met een ‘Luteinising Hormone Releasing Hormone’ (LHRH)-analoog tijdens de behandeling te worden voortgezet.

Als een patiënt Xtandi niet op het gebruikelijke tijdstip inneemt, dient de voorgeschreven dosis zo dicht mogelijk op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen. Als een patiënt een dosis van een hele dag mist, dient de behandeling de volgende dag met de gebruikelijke dagelijkse dosis te worden hervat.

Als een patiënt last krijgt van een \geq graad 3 toxiciteit of een onverdraaglijke bijwerking, dient de behandeling gestopt te worden gedurende één week of tot de symptomen verbeteren tot \leq graad 2. Vervolgens dient de behandeling, indien gerechtvaardigd, hervat te worden op dezelfde of een verlaagde dosis (120 mg of 80 mg).

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags. Als het gelijktijdig toedienen van de sterke CYP2C8-remmer wordt stopgezet, dient de dosis enzalutamide weer teruggebracht te worden naar de dosis zoals deze was voorafgaand aan het toedienen van de sterke CYP2C8-remmer (zie rubriek 4.5).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B of C). Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is echter waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van enzalutamide bij pediatrische patiënten voor de indicatie behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde CRPC.

Wijze van toediening

Xtandi is voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten Xtandi mogen niet worden gekauwd, opgelost of geopend, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op insulsten

Voorzichtigheid is geboden wanneer Xtandi wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van insulsten of andere predisponerende factoren waaronder, maar niet beperkt tot, onderliggend hersenletsel, beroerte, primaire hersentumoren of -metastasen of alcoholisme. Daarnaast kan het risico op insulsten hoger zijn bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de insulstdrempel verlagen. De beslissing over voortzetting van de behandeling bij patiënten die een insult ontwikkelen, dient per geval te worden genomen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Bij patiënten die Xtandi kregen zijn zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulsten, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder geassocieerde hypertensie. Een diagnose van PRES vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur door magnetic resonance imaging (MRI). Het wordt aanbevolen om de behandeling met Xtandi te stoppen bij patiënten bij wie zich PRES ontwikkelt.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Enzalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot het verlies van werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden in rubriek 4.5). Daarom dient een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen uitgevoerd te worden bij het starten van de enzalutamidebehandeling. Gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van vele metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.5) dienen over het algemeen vermeden te worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarine-achtige anticoagulantia dient te worden vermeden. Wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met een anticoagulans dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 (zoals warfarine of acenocoumarol) dient extra International Normalised Ratio (INR) monitoring te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat enzalutamide niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Ernstige leverinsufficiëntie

Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is waargenomen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, waarschijnlijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie. De klinische relevantie van deze observatie blijft onbekend. Een langere tijd om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken wordt echter verwacht, en zowel de tijd tot maximaal farmacologisch effect als de tijd tot start en afname van de enzyminductie (zie rubriek 4.5) kan worden verlengd.

Recente hartaandoeningen

In de fase 3-studies werden patiënten uitgesloten met een recent myocardinfarct (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) behalve bij een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 45\%$, bradycardie of ongecontroleerde hypertensie. Hier dient rekening mee gehouden te worden wanneer Xtandi bij deze patiënten wordt voorgeschreven.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes, te beoordelen voorafgaand aan de start van Xtandi.

Gebruik in combinatie met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van Xtandi met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van enzalutamide heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze docetaxel (zie rubriek 4.5); een toename in het optreden van docetaxel-geïnduceerde neutropenie kan echter niet worden uitgesloten.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen met enzalutamide, zich manifesterend met symptomen als, maar niet beperkt tot, tongoedeem, lipoeedeem en farynxoedeem (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentieel van andere geneesmiddelen om blootstelling aan enzalutamide te beïnvloeden

CYP2C8-remmers

CYP2C8 speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van enzalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. Na orale toediening van de sterke CYP2C8-remmer gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide met 326% toe, terwijl de C_{max} van

enzalutamide afnam met 18%. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC toe met 77%, terwijl de C_{max} afnam met 19%. Sterke remmers (bijv. gemfibrozil) van CYP2C8 dienen vermeden te worden of met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de behandeling met enzalutamide. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis van enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers

CYP3A4 speelt een kleine rol bij het metabolisme van enzalutamide. Na orale toediening van de sterke CYP3A4-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen, nam de AUC van enzalutamide toe met 41%, terwijl de C_{max} onveranderd bleef. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC met 27% toe, terwijl de C_{max} wederom onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers.

CYP2C8- en CYP3A4-inductoren

Na orale toediening van de matige CYP2C8 en sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide plus de actieve metaboliet met 37% af, terwijl de C_{max} onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP2C8 en CYP3A4.

Potentieel van enzalutamide om blootstelling aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Enzyminductie

Enzalutamide is een sterke enzyminductor en verhoogt de synthese van vele enzymen en transporters. Daarom wordt interactie verwacht met veel gebruikelijke geneesmiddelen die substraten zijn van enzymen of transporters. De vermindering in plasmaconcentraties kan aanzienlijk zijn en kan leiden tot verlies of vermindering van klinisch effect. Er is ook een risico op toegenomen vorming van actieve metabolieten. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferase (UGT's – glucuronideconjugerende enzymen). Het transporteiwit P-gp kan ook geïnduceerd worden, evenals waarschijnlijk andere transporters, zoals 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2), 'breast cancer resistance protein' (BCRP) en de organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OAT1B1).

In-vivo-studies hebben aangetoond dat enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor en een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor is. Gelijktijdige toediening van enzalutamide (160 mg eenmaal daags) met enkelvoudige orale doses van gevoelige CYP-substraten bij patiënten met prostaatcarcinoom leidde tot een afname van 86% in de AUC van midazolam (CYP3A4-substraat), een afname van 56% in de AUC van S-warfarine (CYP2C9-substraat) en een afname van 70% in de AUC van omeprazol (CYP2C19-substraat). UGT1A1 wordt mogelijk ook geïnduceerd. In een klinische studie bij patiënten met gemetastaseerde CRPC had Xtandi (160 mg eenmaal daags) geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende docetaxel (75 mg/m² via infusie, elke 3 weken). De AUC van docetaxel daalde met 12% [geometrische gemiddelde ratio (GMR) = 0,882 (90% BI: 0,767; 1,02)] terwijl de C_{max} afnam met 4% [GMR = 0,963 (90% BI: 0,834; 1,11)].

Interacties met bepaalde geneesmiddelen die geëlimineerd worden door metabolisme of actief transport, worden verwacht. Als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties dienen deze geneesmiddelen vermeden of met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het risico op leverschade na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met enzyminductoren.

De groepen van geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden zijn onder meer, maar niet beperkt tot:

- Analgetica (bijv. fentanyl, tramadol)
- Antibiotica (bijv. claritromycine, doxycycline)
- Middelen tegen kanker (bijv. cabazitaxel)
- Anticoagulantia (bijv. acenocoumarol, warfarine)

- Anti-epileptica (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- Antipsychotica (bijv. haloperidol)
- Bètablokkers (bijv. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Hartglycosiden (bijv. digoxine)
- Corticosteroiden (bijv. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale middelen tegen HIV (bijv. indinavir, ritonavir)
- Hypnotica (bijv. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. atorvastatine, simvastatine)
- Schildkliermiddelen (bijv. levothyroxine)

Het volledige inductiepotentieel van enzalutamide treedt mogelijk pas op na ongeveer 1 maand na het begin van de behandeling, als de steady-state plasmaconcentraties van enzalutamide worden bereikt, hoewel een aantal inductie-effecten eerder aanwezig kunnen zijn. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- of UGT1A1-substraten zijn, dienen geëvalueerd te worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van behandeling met enzalutamide. Indien nodig dient een dosisaanpassing overwogen te worden. Gezien de lange halfwaardetijd van enzalutamide (5,8 dagen, zie rubriek 5.2) kunnen effecten op enzymen gedurende één maand of langer na het stoppen met enzalutamide aanhouden. Een geleidelijke dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan noodzakelijk zijn wanneer er wordt gestopt met de enzalutamidebehandeling.

CYP1A2- en CYP2C8-substraten

Enzalutamide (160 mg eenmaal daags) veroorzaakte geen klinisch relevante verandering in de AUC of C_{\max} van cafeïne (CYP1A2-substraat) of pioglitazon (CYP2C8-substraat). De AUC van pioglitazon nam toe met 20% terwijl de C_{\max} afnam met 18%. De AUC en C_{\max} van cafeïne namen af met respectievelijk 11% en 4%. Er is geen dosisaanpassing geïndiceerd wanneer een CYP1A2- of CYP2C8-substraat gelijktijdig wordt toegediend met Xtandi.

P-gp-substraten

In-vitro-gegevens geven aan dat enzalutamide mogelijk een remmer is van de effluxtransporter P-gp. Het effect van enzalutamide op P-gp-substraten is niet *in-vivo* beoordeeld; onder klinische gebruiksomstandigheden kan enzalutamide echter een inductor van P-gp zijn via activatie van de pregnanereceptor (PXR) in de kern. Geneesmiddelen met een nauw therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp (bijv. colchicine, dabigatranetexilaat, digoxine) dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met Xtandi en kunnen mogelijk dosisaanpassingen nodig hebben om optimale plasmaconcentraties te behouden.

BCRP-, MRP2-, OAT3- en OCT1-substraten

Op basis van *in-vitro*-gegevens kan niet worden uitgesloten dat zowel remming van BCRP en MRP2 (in de darmen) als van organische aniontransporter 3 (OAT3) en organische kationtransporter 1 (OCT1) (systemisch) optreedt. Theoretisch is de inductie van deze transporters ook mogelijk, het netto-effect is op dit moment onbekend.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van Xtandi met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA- (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III- (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

Effect van voedsel op enzalutamideblootstelling

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van blootstelling aan enzalutamide. In klinische studies werd Xtandi toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen humane gegevens over het gebruik van Xtandi tijdens de zwangerschap en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Het is niet bekend of enzalutamide of de metaboliëten ervan aanwezig zijn in sperma. Een condoom is noodzakelijk tijdens en tot 3 maanden na behandeling met enzalutamide als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een zwangere vrouw. Als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden moeten een condoom en een andere vorm van anticonceptie worden gebruikt tijdens en tot 3 maanden na behandeling. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.

Enzalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Het is niet bekend of enzalutamide aanwezig is in moedermelk. Enzalutamide en/of de metaboliëten ervan worden uitgescheiden in melk van ratten (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat enzalutamide het voortplantingssysteem beïnvloedt bij mannelijke ratten en honden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enzalutamide heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat psychiatrische en neurologische voorvallen, waaronder insulten, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4) dienen geadviseerd te worden over het risico voor de rijvaardigheid en de bediening van machines. Er is geen onderzoek gedaan om de effecten van enzalutamide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn asthenie/vermoeidheid, opvliegers, hoofdpijn en hypertensie. Andere belangrijke bijwerkingen zijn vallen, niet-pathologische fracturen, cognitieve stoornis en neutropenie.

Insulten traden op bij 0,5% van de met enzalutamide behandelde patiënten, bij 0,1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 0,3% van de met bicalutamide behandelde patiënten.

Zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom zijn gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies worden hieronder per frequentie categorie opgesomd. De frequentie categorieën van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn vastgesteld in de gecontroleerde klinische studies en post-marketing

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: leukopenie, neutropenie niet bekend*: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*: tongoedeem, lipoeedeem, farynxoedeem
Psychische stoornissen	Vaak: angst soms: visuele hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: hoofdpijn vaak: geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, restless legs syndroom soms: cognitieve aandoening, insult niet bekend*: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Niet bekend*: QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvlieger, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend*: misselijkheid, braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, pruritus niet bekend*: huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Vaak: fracturen** niet bekend*: myalgie, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie/vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak: vallen

* Spontane meldingen afkomstig van post-marketingervaring

** Dit omvat alle fracturen met uitzondering van pathologische fracturen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Insult

In gecontroleerde klinische studies kregen 11 patiënten (0,5%) van de 2051 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl één patiënt (< 0,1%) die behandeld werd met placebo en één patiënt (< 0,3%) die behandeld werd met bicalutamide een insult kregen. De dosis lijkt een belangrijke voorspeller van het risico op insult te zijn, zoals weergegeven in preklinische gegevens en gegevens uit een dosisescalatiestudie. In de gecontroleerde klinische studies werden patiënten met een eerder insult of risicofactoren voor het krijgen van een insult uitgesloten.

In de AFFIRM-studie kregen zeven (0,9%) van de 800 patiënten die na chemotherapie behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl geen insulden voorkwamen bij patiënten die placebo kregen. Bij een aantal van deze patiënten waren potentieel bijdragende factoren aanwezig die elk op zich het risico op een insult kunnen hebben verhoogd. In de PREVAIL-studie trad bij één (0,1%) van de 871 chemotherapienaïeve patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide en bij één patiënt (0,1%) die placebo kreeg, een insult op. In gecontroleerde studies met bicalutamide hadden 3 patiënten (0,8%) van de 380 chemotherapienaïeve patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 1 patiënt (0,3%) van de 387 bicalutamide gebruikers een insult ervaren.

In een single-armstudie om de incidentie van insulden te beoordelen bij patiënten met predisponerende factoren voor een insult (waarbij 1,6% een voorgeschiedenis van insulden had), kregen 8 (2,2%) van de 366

patiënten die met enzalutamide behandeld werden, een insult. De mediane duur van de behandeling was 9,3 maanden.

Het mechanisme waardoor enzalutamide de insulddrempel kan verlagen is niet bekend, maar kan te maken hebben met gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken waaruit blijkt dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan zich binden aan en de activiteit kunnen remmen van het GABA-gereguleerde chloridekanaal.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen antidotum voor enzalutamide. In het geval van een overdosis dient de behandeling met enzalutamide gestopt te worden en dienen algemene ondersteunende maatregelen gestart te worden, rekening houdend met de halfwaardetijd van 5,8 dagen. Na een overdosis kunnen patiënten een hoger risico lopen op insulten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoon-antagonisten en verwante middelen, anti-androgenen, ATC-code: L02BB04.

Werkingsmechanisme

Het is bekend dat prostaatkanker gevoelig is voor androgenen en reageert op de remming van androgeenreceptorsignalerings. Ondanks lage of zelfs niet detecteerbare niveaus van androgeen in het serum blijft androgeenreceptorsignalerings ziekteprogressie bevorderen. Voor stimulatie van de groei van de tumorcel via de androgeenreceptor is nucleaire lokalisatie en DNA-binding nodig. Enzalutamide is een krachtige remmer van androgeenreceptorsignalerings die een aantal stappen in de androgeenreceptorsignalerings blokkeert. Enzalutamide remt competitief de binding van androgenen aan androgeenreceptoren, remt de nucleaire translocatie van geactiveerde receptoren en remt de verbinding van de geactiveerde androgeenreceptor met DNA, zelfs bij overexpressie van de androgeenreceptor en bij prostaatkankercellen die resistent zijn voor anti-androgenen. De behandeling met enzalutamide vermindert de groei van prostaatkankercellen en kan kankerceldood en tumorregressie induceren. In preklinische onderzoeken mist enzalutamide androgeenreceptoragonistische activiteit.

Farmacodynamische effecten

In een klinische fase 3-studie (AFFIRM) bij patiënten bij wie eerdere chemotherapie met docetaxel faalde, had 54% van de patiënten die behandeld werden met enzalutamide versus 1,5% van de patiënten die placebo kregen, ten minste een afname van 50% in PSA-spiegels ten opzichte van baseline.

In een andere klinische fase 3-studie (PREVAIL) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die placebo kregen; 78% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

In een klinische fase 2-studie (TERRAIN) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die bicalutamide kregen; 82,7% versus 20,9% (verschil = 61,2%, $p < 0,0001$).

In een single-armstudie (9785-CL-0410) bij patiënten die eerder minstens 24 weken met abirateron (plus prednison) werden behandeld, had 22,4% een afname van $\geq 50\%$ in de PSA-spiegels ten opzichte van baseline. Op basis van de voorafgaande chemotherapie geschiedenis, waren de resultaten van het aantal patiënten met een $\geq 50\%$ afname in de PSA-spiegels 22,1% en 23,3%, voor respectievelijk de patiëntengroepen zonder eerdere chemotherapie en met eerdere chemotherapie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van enzalutamide werd vastgesteld in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde multicenter klinische fase 3-studies [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] bij patiënten met progressieve gemetastaseerde prostaatkanker bij wie androgeendeprivatietherapie [LHRH-analoog of na bilaterale orchidectomie] had gefaald. Aan de PREVAIL-studie namen chemotherapienaïeve patiënten deel, terwijl aan de AFFIRM-studie patiënten deelnamen die eerder docetaxel hadden gekregen. Alle patiënten bleven een LHRH-analoog gebruiken of hadden voorafgaand bilaterale orchidectomie ondergaan. In de actieve behandelingsarm werd Xtandi oraal toegediend in een dagelijkse dosis van 160 mg. In beide klinische studies kregen de patiënten placebo in de controlearm en waren patiënten vrij, maar niet verplicht, om prednison te gebruiken (de maximum toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent).

Uitsluitend veranderingen in de PSA serumconcentratie voorspellen niet altijd klinisch voordeel. Daarom werd in beide studies aanbevolen om studiebehandelingen van de patiënten voort te zetten totdat werd voldaan aan de criteria voor beëindiging, zoals hieronder voor elke studie wordt gespecificeerd.

MDV3100-03 (PREVAIL-)studie (chemotherapienaïeve patiënten)

In totaal werden 1.717 asymptomatische of licht symptomatische chemotherapienaïeve patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel oraal enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 872) ofwel oraal placebo eenmaal daags (N = 845). Patiënten met viscerale ziekte, patiënten met een voorgeschiedenis van licht tot matig ernstig hartfalen (NYHA klasse I of II) en patiënten die geneesmiddelen gebruikten, die zijn geassocieerd met verlaging van de insuldrempel, werden toegestaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van insulsten of een aandoening die zou kunnen predisponeren voor een insult en patiënten met matig ernstige of ernstige pijn van prostaatkanker werden uitgesloten. De studiebehandeling duurde voort tot ziekteprogressie (bevestigde radiologische progressie, een skeletgerelateerd event of klinische progressie) en de start van ofwel een cytotoxische chemotherapie, een onderzoeksmiddel, of tot onacceptabele toxiciteit.

De demografische patiëntgegevens en de ziektekenmerken op baseline waren gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 42-93) en de etnische verdeling was 77% blank, 10% Aziatisch, 2% zwart en 11% andere of onbekende rassen. Achtenzestig procent (68%) van de patiënten had een 'ECOG performance status score' van 0 en 32% van de patiënten had een 'ECOG performance status' 1. De baseline-pijnbeoordeling was 0-1 (asymptomatisch) bij 67% van de patiënten en 2-3 (licht symptomatisch) bij 32% van de patiënten zoals gedefinieerd door het 'Brief Pain Inventory Short Form' (ergste pijn gedurende de voorafgaande 24 uur op een schaal van 0 tot en met 10). Bij inclusie in de studie had ongeveer 45% van de patiënten een meetbare aandoening van de weke delen, en 12% van de patiënten had viscerale (long- en/of lever-) metastasen.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving en radiologische progressievrije overleving (rPFS). Naast de co-primaire eindpunten werd het voordeel ook beoordeeld op basis van de tijd tot start van cytotoxische chemotherapie, beste totale radiologische respons van de weke delen, tijd tot eerste skeletgerelateerde event, PSA-respons ($\geq 50\%$ daling ten opzichte van baseline), tijd tot PSA-progressie en tijd tot afname in de FACT-P totaalscore.

Radiologische progressie werd beoordeeld met het gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals gedefinieerd door de 'Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2' (PCWG2) criteria (voor botlaesies) en/of de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST v 1.1) criteria (voor laesies in weke delen). Bij analyse van rPFS werd gebruik gemaakt van centraal geëvalueerde radiologische beoordeling van progressie.

Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse voor totale overleving, wanneer er 540 sterfgevallen waren waargenomen, toonde behandeling met enzalutamide een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met behandeling met placebo met een 29,4% vermindering van het risico op overlijden [Hazard Ratio HR = 0,706 (95% BI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Een geüpdatete overlevingsanalyse werd uitgevoerd nadat er 784 sterfgevallen waren waargenomen. Resultaten van deze analyse waren consistent met de resultaten van de interimanalyse (tabel 2, figuur 1). Ten tijde van de geüpdatete analyse had 52% van de met enzalutamide behandelde patiënten en 81% van de met placebo behandelde patiënten vervolghtherapieën gekregen voor gemetastaseerde CRPC die de totale overleving kunnen verlengen.

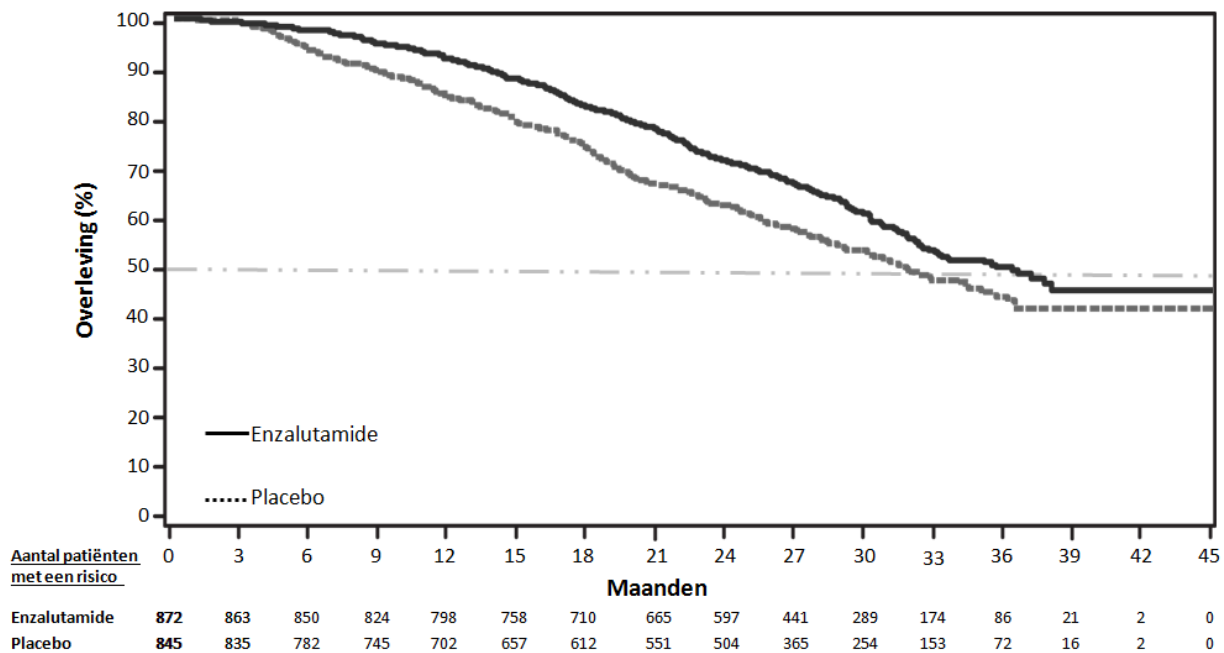
Tabel 2: Totale overleving van patiënten behandeld met enzalutamide of met placebo in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vooraf gespecificeerde interimanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediane overleving, maanden (95% BI)	32,4 (30,1; NB)	30,2 (28,0; NB)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Geüpdatete overlevingsanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediane overleving, maanden (95% BI)	35,3 (32,2; NB)	31,3 (28,8; 34,2)
P-waarde ^a	0,0002	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

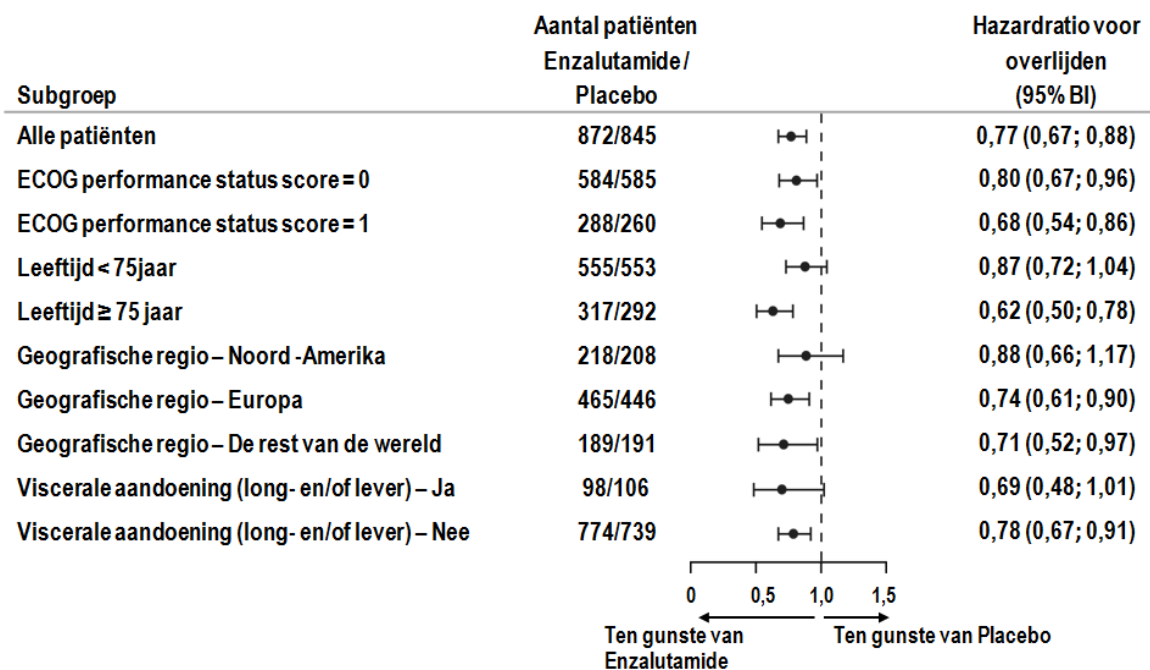
^a P-waarde is afgeleid van een ongestratificeerde log-rank test.

^b Hazardratio is afgeleid van een ongestratificeerd proportioneel hazardmodel. Hazardratio <1 betekent een voorkeur voor enzalutamide
NB, niet bereikt.

Figuur 1: Kaplan-Meier totale overlevingscurves gebaseerd op de geüpdatete overlevingsanalyse van de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



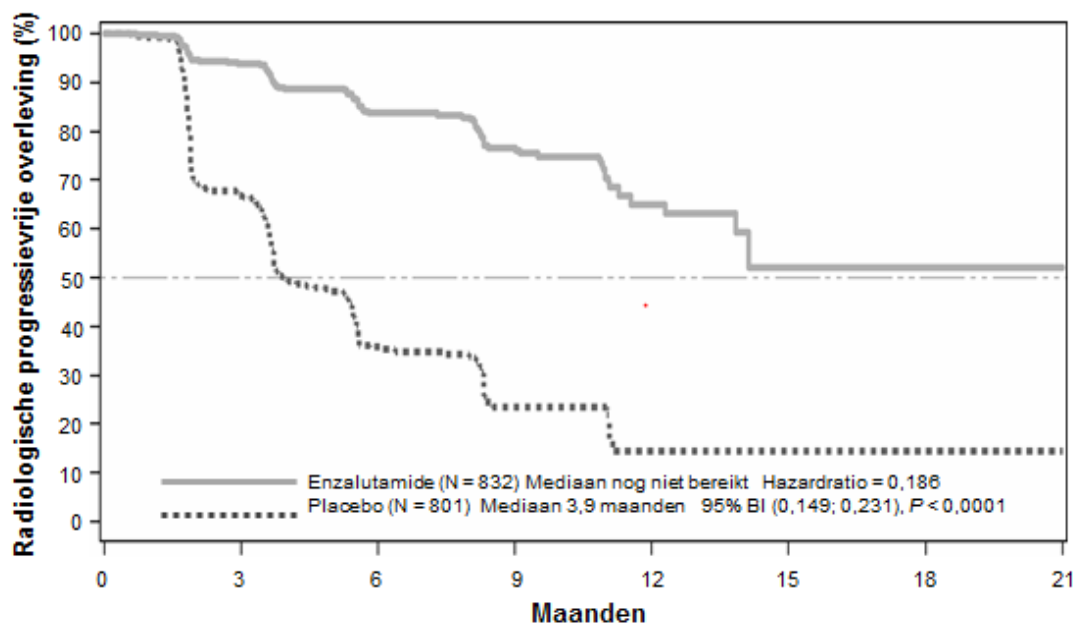
Figuur 2: Geüpdatete totale overlevingsanalyse per subgroep: hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



Bij de vooraf gespecificeerde rPFS-analyse werd een statistisch significante verbetering aangetoond tussen de behandelgroepen met een 81,4% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden [HR = 0,186 (95% BI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Honderdachtien (14%) met enzalutamide behandelde patiënten en 321 (40%) van de met placebo behandelde patiënten hadden een 'event'. De mediane rPFS werd niet bereikt (95% BI: 13,8, niet bereikt) in de met enzalutamide behandelde groep en was 3,9 maanden (95% BI: 3,7; 5,4) in de met placebo behandelde groep (Figuur 3). Er werd consistent rPFS-voordeel waargenomen in

alle vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen (bijv. leeftijd, baseline 'ECOG-performance', baseline van PSA en LDH, Gleason-score bij diagnose en viscerale aandoening bij de screening). Een vooraf gespecificeerde follow-up rPFS-analyse, op basis van de beoordeling van radiologische progressie door de onderzoeker, toonde een statistisch significante verbetering aan tussen de behandelgroepen met een 69,3% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden [HR = 0,307 (95% BI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. De mediane rPFS was 19,7 maanden in de enzalutamidegroep en 5,4 maanden in de placebogroep.

Figuur 3: Kaplan-Meier curves van radiologische progressievrije overleving in de PREVAIL-studie (intent-to-treat-analyse)



Aantal patiënten met risico								
Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Ten tijde van de primaire analyse waren 1.633 patiënten gerandomiseerd.

Naast de co-primaire werkzaamheidseindpunten werden statistisch significante verbeteringen ook aangetoond in de volgende prospectief gedefinieerde eindpunten.

De mediane tijd tot de start van cytotoxische chemotherapie was 28,0 maanden voor patiënten die enzalutamide kregen en 10,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,350, 95% BI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Het percentage met enzalutamide behandelde patiënten met meetbare ziekte op baseline die een objectieve radiologische respons van de weke delen hadden, was 58,8% (95% BI: 53,8; 63,7) vergeleken met 5,0% (95% BI: 3,0; 7,7) van de patiënten die placebo kregen. Het absolute verschil in objectieve radiologische respons van de weke delen tussen de enzalutamide- en de placeboarm was 53,9% (95% BI: 48,5%; 59,1%, $p < 0,0001$). Complete respons werd gemeld bij 19,7% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 1,0% van de met placebo behandelde patiënten, en partiële respons werd gemeld bij 39,1% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 3,9% van de met placebo behandelde patiënten.

Enzalutamide verlaagde met 28% [HR = 0,718 (95% BI: 0,610; 0,844) p -waarde $< 0,0001$] significant het risico op het eerste skeletgerelateerde event. Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestralingstherapie of chirurgie van het bot voor prostaatkanker, pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie of verandering van antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn. De

analyse omvatte 587 skeletgerelateerde events, waarvan 389 gevallen (66,3%) bestraling van het bot, 79 gevallen (13,5%) ruggenmergcompressie, 70 gevallen (11,9%) pathologische botfractuur, 45 gevallen (7,6%) een verandering in antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn en 22 gevallen (3,7%) chirurgie van het bot betroffen.

Patiënten die enzalutamide kregen, toonden een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een $\geq 50\%$ vermindering ten opzichte van baseline), vergeleken met patiënten die placebo kregen, 78,0% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot PSA-progressie volgens de PCWG2-criteria was 11,2 maanden voor patiënten behandeld met enzalutamide en 2,8 maanden voor patiënten die placebo kregen [HR = 0,169, (95% BI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Behandeling met enzalutamide verlaagde het risico op afname van de FACT-P met 37,5% vergeleken met placebo ($p < 0,001$). De mediane tijd tot afname van de FACT-P was 11,3 maanden in de enzalutamidegroep en 5,6 maanden in de placebogroep.

9785-CL-0222 (TERRAIN) studie (chemotherapienaïeve patiënten)

In de TERRAIN studie werden er 375 chemo- en antiandrogentherapienaïeve patiënten ingesloten die werden gerandomiseerd naar ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 184) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 191). De mediane PFS was 15,7 maanden voor patiënten op enzalutamide versus 5,8 maanden voor patiënten op bicalutamide [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Progressievrije overleving werd gedefinieerd als objectief bewijs van radiologische progressie van de ziekte door onafhankelijke centrale beoordeling, skeletgerelateerde events, initiatie van nieuwe antineoplastische therapie of dood door welke oorzaak dan ook, welke het eerst optrad. Consistent PFS voordeel werd waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten.

CRPC2 (AFFIRM-)studie (patiënten die eerder chemotherapie kregen)

De werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide bij patiënten met gemetastaseerde CRPC die docetaxel hadden gekregen en die een LHRH-analoog gebruikten of een orchidectomie hadden ondergaan werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studie. In totaal werden 1199 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar ofwel enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N=800) ofwel placebo eenmaal daags (N = 399). Patiënten waren vrij, maar niet verplicht om prednison te gebruiken (maximale toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent). Patiënten die gerandomiseerd waren naar één van de armen dienden de behandeling voort te zetten totdat er sprake was van ziekteprogressie (gedefinieerd als bevestigde radiologische progressie of het optreden van een skeletgerelateerde event) en de start van een nieuwe systemische antineoplastische behandeling, onacceptabele toxiciteit of terugtrekking uit het onderzoek.

De volgende demografische patiëntgegevens en ziektekenmerken op baseline werden gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 41-92) en de etnische verdeling was 93% blank, 4% zwart, 1% Aziatisch en 2% overig. De 'ECOG performance score' was 0-1 bij 91,5% van de patiënten en 2 bij 8,5% van de patiënten; 28% had een gemiddelde 'Brief Pain Inventory'-score van ≥ 4 (gemiddelde van de door de patiënt gemelde ergste pijn gedurende de voorgaande 24 uur berekend over zeven dagen vóór randomisatie). Het merendeel (91%) van de patiënten had botmetastasen en 23% had een viscerale aandoening van de longen en/of de lever. Bij opname in de studie had 41% van de gerandomiseerde patiënten alleen PSA-progressie, terwijl 59% van de patiënten radiologische progressie had. Eenenvijftig procent (51%) van de patiënten gebruikte op baseline bisfosfonaten.

In de AFFIRM-studie waren patiënten uitgesloten die medische aandoeningen hadden waardoor zij mogelijk gepredisponeerd waren voor insulden (zie rubriek 4.8) en die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze de insuldrempel verlagen. Exclusie gold ook voor klinisch significante cardiovasculaire ziektes zoals ongecontroleerde hypertensie, recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of onstabiele angina, hartfalen

klasse III of IV van de 'New York Heart Association' (behalve bij een ejectiefractie van $\geq 45\%$), klinisch significante ventriculaire aritmieën of AV-blok (zonder permanente pacemaker).

De in het protocol vooraf gespecificeerde interimanalyse na 520 sterfgevallen toonde een statistisch significante superioriteit aan in de totale overleving bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide in vergelijking met placebo (tabel 3 en figuur 4 en 5).

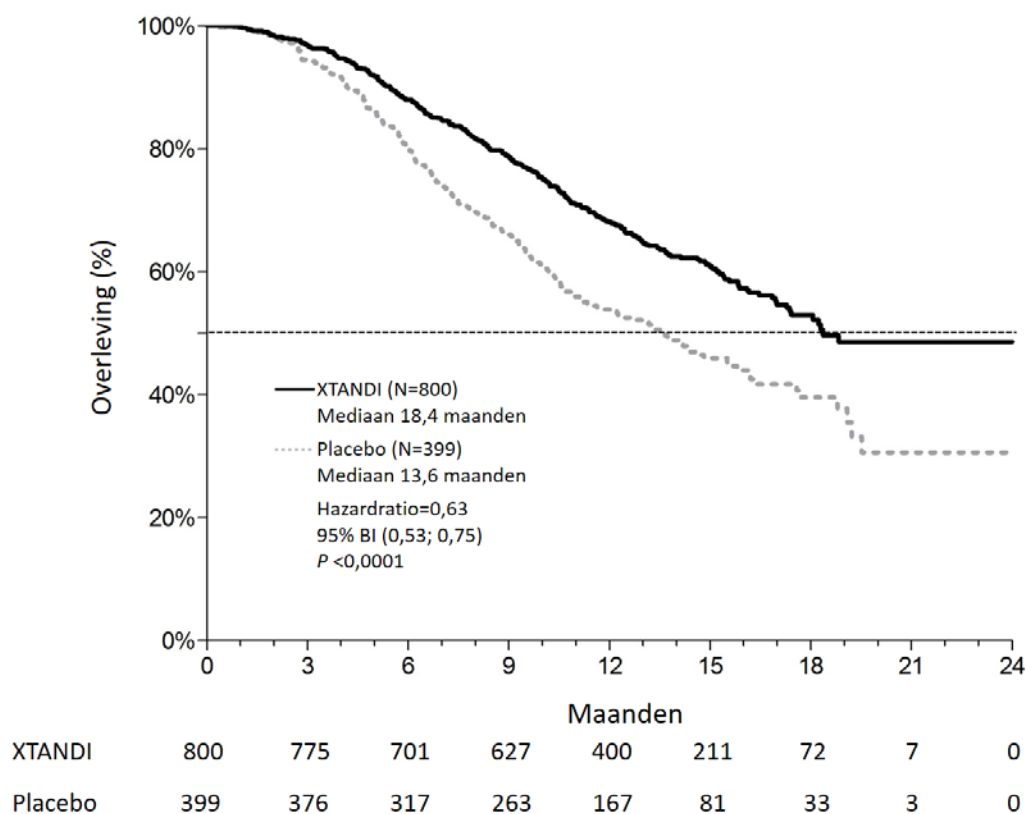
Tabel 3: Totale overleving van patiënten die ofwel met enzalutamide of met placebo zijn behandeld in de AFFIRM-studie (intent-to-treat-analyse)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Sterfgevallen (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediane overleving (maanden) (95% BI)	18,4 (17,3; NB)	13,6 (11,3; 15,8)
p-waarde ^a	< 0,0001	
Hazardratio (95% BI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

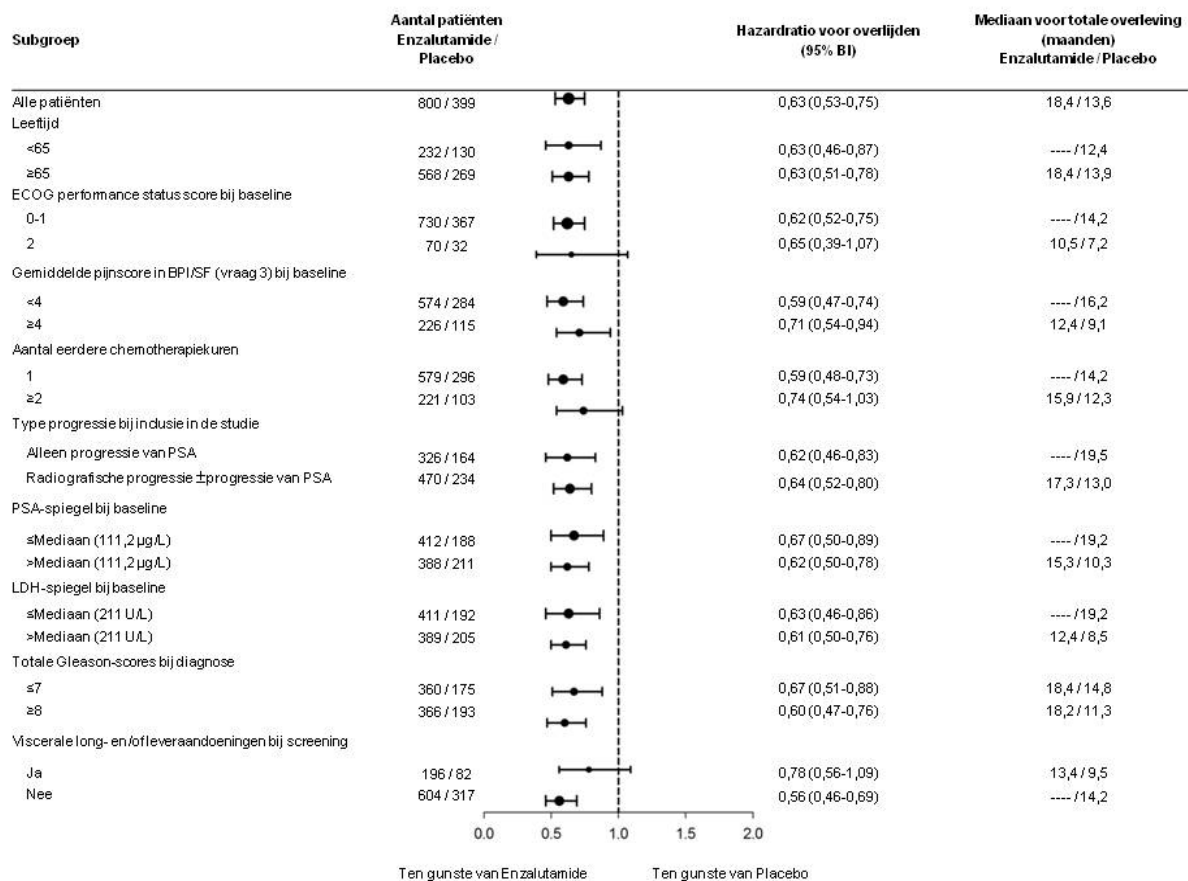
a De p-waarde wordt afgeleid uit een log-rank test gestratificeerd op 'ECOG performance status score' (0-1 vs. 2) en gemiddelde pijnscore < 4 vs. ≥ 4)

b Een hazardratio wordt afgeleid uit een gestratificeerd proportioneel hazardmodel. Een hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide
NB, niet bereikt.

Figuur 4: Kaplan-Meier totale overlevingscurves in de AFFIRM-studie (intent-to-treat-analyse)



Figuur 5: Totale overleving per subgroep in de AFFIRM-studie – Hazardratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval



ECOG: ‘Eastern Cooperative Oncology Group’; BPI-SF: ‘Brief Pain Inventory-Short Form’; PSA: Prostaatspecifiek antigeen

Naast de waargenomen verbetering van de totale overleving waren belangrijke secundaire eindpunten (PSA-progressie, radiologische progressievrije overleving en tijd tot de eerste skeletgerelateerde events) in het voordeel van enzalutamide en deze waren statistisch significant na correctie voor meervoudig testen.

Radiologische progressievrije overleving als beoordeeld door de onderzoeker met RECIST v1.1 voor weke delen en het optreden van 2 of meer botlaesies tijdens een botscan was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 2,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,404; 95% BI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). De analyse betrof 216 sterfgevallen zonder gedocumenteerde progressie en 645 gevallen met gedocumenteerde progressie waarvan 303 (47%) kwam door progressie in weke delen, 268 (42%) door progressie van botlaesies en 74 (11%) door zowel weke delen als botlaesies.

Bevestigde PSA-afname van 50% of 90% was respectievelijk 54,0% en 24,8% voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en respectievelijk 1,5% en 0,9% voor patiënten die placebo kregen ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 3,0 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,248; 95% BI: [0,204; 0,303]); $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot het eerste skeletgerelateerde event was 16,7 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 13,3 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,688; 95% BI: [0,566; 0,835]); $p < 0,0001$). Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestraling of operatie van het bot, pathologische botbreuk, compressie van het ruggenmerg of verandering van de antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 448 skeletgerelateerde events waarvan 277 gevallen (62%) bestraling van het bot, 95 gevallen (21%) ruggenmergcompressie, 47 gevallen (10%) een pathologische botfractuur, 36 gevallen (8%) verandering in antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn en 7 gevallen (2%) operaties van het bot betroffen.

De studie was een single-armstudie bij 214 patiënten met progressieve gemetastaseerde CRPC die enzalutamide (160 mg eenmaal daags) kregen na minstens 24 weken behandeling met abirateronacetaat plus prednison. De mediane rPFS (radiologische progressievrije overleving, het primaire eindpunt van de studie) was 8,1 maanden (95% BI: 6,1; 8,3). De mediane OS werd niet bereikt. De PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) was 22,4% (95% BI: 17,0; 28,6).

Voor de 145 patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 7,9 maanden (95% BI: 5,5; 10,8). De PSA-respons was 23,2% (95% BI: 13,9; 34,9).

Voor de 69 patiënten die eerder geen chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 8,1 maanden (95% BI: 5,7; 8,3). De PSA-respons was 22,1% (95% BI: 15,6; 29,7).

Alhoewel bij sommige patiënten er een beperkte respons was op behandeling met enzalutamide na abirateron, is de reden voor deze bevinding momenteel niet bekend. De studieopzet kon niet identificeren welke patiënten waarschijnlijk baat zouden hebben, noch de optimale volgorde bepalen waarin enzalutamide en abirateron gegeven moeten worden.

Ouderen

Van de 1.671 patiënten in de fase 3-studies die enzalutamide kregen, waren er 1.261 (75%) 65 jaar en ouder, en 516 patiënten (31%) waren 75 jaar en ouder. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze oudere patiënten en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met enzalutamide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enzalutamide is slecht wateroplosbaar. De oplosbaarheid van enzalutamide is vergroot door caprylocaproylmacrogolglyceriden als emulgator/surfactant. In preklinische studies was de absorptie van enzalutamide toegenomen wanneer opgelost in caprylocaproylmacrogolglyceriden.

De farmacokinetiek van enzalutamide is bestudeerd bij patiënten met prostaatkanker en bij gezonde mannelijke proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 5,8 dagen (bereik 2,8 -10,2 dagen) en de steady-state wordt na ongeveer een maand bereikt. Met een dagelijkse orale toediening hoopt enzalutamide zich ongeveer 8,3 keer meer op in vergelijking met een enkelvoudige dosis. Dagelijkse fluctuaties in plasmaconcentraties zijn klein (piek-tot-dalratio van 1,25). Klaring van enzalutamide treedt voornamelijk op via metabolisatie in de lever, waarbij een actieve metaboliet wordt geproduceerd die gelijkwaardig actief is aan enzalutamide en in ongeveer dezelfde plasmaconcentratie als enzalutamide circuleert.

Absorptie

De orale absorptie van enzalutamide filmomhulde tabletten werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele dosis van 160 mg Xtandi – filmomhulde tabletten en farmacokinetische modellering en simulatie werden gebruikt om het farmacokinetische profiel bij steady-state te voorspellen. Op basis van deze voorspellingen en andere ondersteunende gegevens is de mediane tijd tot het bereiken van maximale enzalutamide plasmaconcentraties (C_{max}) 2 uur (bereik 0,5 tot 6 uur) en zijn de farmacokinetische profielen bij steady-state van enzalutamide en de actieve metaboliet vergelijkbaar voor de filmomhulde tabletten en de Xtandi zachte capsules formulering. Na orale toediening van de zachte capsule formulering (Xtandi 160 mg dagelijks) bij patiënten met gemetastaseerd CRPC zijn bij steady-state in plasma de gemiddelde C_{max} -waarden voor enzalutamide en de actieve metaboliet ervan respectievelijk 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% CV) en 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Gebaseerd op een massa-balansstudie bij mensen wordt de orale absorptie van enzalutamide geschat op ten minste 84,2%. Enzalutamide is geen substraat van de effluxtransporters P-gp of BCRP.

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van absorptie. In klinische studies werd Xtandi toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V/F) van enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 110 l (29% CV). Het distributievolume van enzalutamide is groter dan het totale watervolume in het lichaam, hetgeen de uitgebreide extravasculaire distributie aangeeft. Onderzoeken bij knaagdieren wijzen erop dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Enzalutamide wordt voor 97% tot 98% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine. De actieve metaboliet wordt voor 95% gebonden aan plasma-eiwitten. Er was geen verplaatsing van eiwitbinding tussen enzalutamide en andere sterk gebonden geneesmiddelen (warfarine, ibuprofen en salicylzuur) *in vitro*.

Biotransformatie

Enzalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Er zijn twee belangrijke metabolieten in menselijk plasma: N-desmethyl-enzalutamide (actief) en een carboxylzuurderivaat (niet actief). Enzalutamide wordt door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4/5 gemetaboliseerd (zie rubriek 4.5), beide spelen een rol bij de vorming van de actieve metaboliet. *In vitro* wordt N-desmethyl-enzalutamide gemetaboliseerd tot de carboxylzuurmetaboliet door carboxylesterase 1, welke ook een kleine rol speelt bij het metabolisme van enzalutamide tot de carboxylzuurmetaboliet. N-desmethyl-enzalutamide werd *in vitro* niet gemetaboliseerd door CYP's.

Bij klinisch gebruik is enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor, een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor en heeft het geen klinisch relevant effect op CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van enzalutamide bij patiënten varieert van 0,520 tot 0,564 l/u.

Na orale toediening van ¹⁴C-enzalutamide wordt 84,6% van de radioactiviteit 77 dagen na toediening teruggevonden: 71,0% wordt teruggevonden in de urine (voornamelijk als de niet actieve metaboliet, met sporenhoeveelheden van enzalutamide en de actieve metaboliet) en 13,6% wordt teruggevonden in de feces (0,39% van de dosis als onveranderde enzalutamide).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of OCT1; en N-desmethyl-enzalutamide is geen substraat voor P-gp of BCRP.

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide en de belangrijkste metabolieten ervan de volgende transporters niet remmen bij klinisch relevante concentraties: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 of OAT1.

Lineariteit

Er werden geen belangrijke afwijkingen van dosisproportionaliteit binnen het dosisbereik van 40 tot 160 mg opgemerkt. De C_{min}-waarden bij 'steady-state' van enzalutamide en de actieve metaboliet bij individuele patiënten bleven constant gedurende meer dan een jaar van chronische behandeling, wat aangeeft dat de farmacokinetiek lineair in de tijd is wanneer steady-state bereikt is.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formele nierinsufficiëntie-studie afgerond voor enzalutamide. Patiënten met serumcreatinine > 177 µmol/l (2 mg/dl) werden uitgesloten van klinische studies. Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met berekende creatineklaringswaarden (CrCL-waarden) ≥ 30 ml/min (geschat met de Cockcroft en Gault-formule). Enzalutamide is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) of terminale nierziekte en voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van deze patiënten. Het is niet waarschijnlijk dat enzalutamide significant wordt verwijderd door intermitterende hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen uitgesproken effect op de totale blootstelling aan enzalutamide of de actieve metaboliet ervan. De halfwaardetijd van enzalutamide was echter verdubbeld bij patiënten met ernstige

leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde controlepersonen (10,4 dagen vergeleken met 4,7 dagen), mogelijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie.

De farmacokinetiek van enzalutamide werd onderzocht bij proefpersonen met lichte (N = 6), matige (N = 8), of ernstige (N = 8) leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C) op baseline en bij 22 gematchte controlepersonen met een normale leverfunctie. Na een enkelvoudige orale dosis van 160 mg enzalutamide namen de AUC en C_{\max} voor enzalutamide bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 5% en 24% toe en namen de AUC en C_{\max} van enzalutamide bij proefpersonen met matige insufficiëntie met respectievelijk 29% toe en 11% af, en namen de AUC en C_{\max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie met respectievelijk 5% toe en 41% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus ongebonden actieve metaboliet namen de AUC en de C_{\max} bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 14% en 19% toe en namen de AUC en C_{\max} bij proefpersonen met matige insufficiëntie respectievelijk toe met 14% en af met 17%, en namen de AUC en C_{\max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie met respectievelijk 34% toe en 27% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen.

Ras

De meeste patiënten in de klinische studies (> 84%) waren blank. Op basis van farmacokinetische gegevens uit een studie bij Japanse patiënten met prostaatcarcinoom waren er geen klinisch relevante verschillen in blootstelling tussen Japanse patiënten en blanke patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke verschillen in de farmacokinetiek van enzalutamide bij andere rassen te kunnen beoordelen.

Ouderen

Er werd geen klinisch relevant effect van leeftijd gezien op de farmacokinetiek van enzalutamide bij de farmacokinetische analyse van de oudere populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enzalutamidebehandeling van zwangere muizen resulteerde in een toename van de incidentie van embryofoetale sterfgevallen en externe en skeletveranderingen. Reproductietoxiciteitstudies werden niet uitgevoerd met enzalutamide, maar in studies bij ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) werden atrofie, aspermie/hypospermie en hypertrofie/hyperplasie in het voortplantingsstelsel opgemerkt, in overeenstemming met de farmacologische activiteit van enzalutamide. In studies bij muizen (4 weken), ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) waren veranderingen in de voortplantingsorganen geassocieerd met enzalutamide; verminderingen van het orgaangewicht met atrofie van de prostaat en de epididymis. Leydig-celhypertrofie en/of -hyperplasie werd waargenomen bij muizen (4 weken) en honden (39 weken). Aanvullende veranderingen in voortplantingsweefsels waren hypertrofie/hyperplasie van de hypofyse en atrofie van de glandula vesiculosa bij ratten en testiculaire hypospermie en degeneratie van de tubuli seminiferi bij honden. Er werden verschillen tussen geslachten opgemerkt in de borstklieren bij ratten (atrofie bij mannetjes en lobulaire hyperplasie bij vrouwtjes). Veranderingen in de voortplantingsorganen bij beide soorten kwamen overeen met de farmacologische activiteit van enzalutamide en gingen over of namen gedeeltelijk af na een herstelperiode van 8 weken. Er waren in beide diersoorten geen andere belangrijke verschillen in de klinische pathologie of histopathologie in een van de andere orgaansystemen, waaronder de lever.

Studies bij zwangere ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden overgedragen aan foetussen. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan ratten op dag 14 van de zwangerschap met een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de foetus 4 uur na toediening bereikt en was deze lager dan in het plasma van de moeder met een weefsel/plasmaverhouding van 0,27. De radioactiviteit in de foetus nam af tot 0,08 maal de maximale concentratie op 72 uur na toediening.

Studies bij zogende ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in rattenmelk. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan zogende ratten bij een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de melk 4 uur na toediening bereikt en was deze 3,54 maal hoger dan in het

plasma van de moeder. Onderzoeksresultaten hebben ook aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan via melk worden overgebracht naar babyratweefsels en vervolgens worden geëlimineerd.

Enzalutamide veroorzaakte geen mutaties in de microbiële mutagenesetest (Ames-test) en was niet clastogeen in zowel de cytogenetische *in-vitro*-test met lymfoomcellen van muizen als de *in-vivo*-test van micronuclei bij muizen. Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij dieren verricht om de eventuele carcinogeniteit van enzalutamide te onderzoeken. Enzalutamide was *in vitro* niet fototoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromelloseacetaatsuccinaat

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal silica

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

Hypromellose

Talk

Macrogol (8000)

Titaniumdioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 mg filmomhulde tabletten

Een kartonnen etui met daarin blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/aluminium met 28 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 112 filmomhulde tabletten (4 etuis).

80 mg filmomhulde tabletten

Een kartonnen etui met daarin blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/aluminium met 14 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 56 filmomhulde tabletten (4 etuis).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen..

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg zachte capsules
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol (E420).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

112 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/846/001 112 zachte capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETUI ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg zachte capsules
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sorbitol (E420).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/846/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 40 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 80 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/846/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 80 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETUI ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 40 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETUI ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 80 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xtandi 80 mg filmomhulde tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 40 mg

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xtandi 80 mg

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xtandi 40 mg zachte capsules Enzalutamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xtandi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xtandi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Xtandi bevat de werkzame stof enzalutamide. Xtandi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen met prostaatkanker die is uitgezaaid naar andere lichaamsdelen.

Hoe werkt Xtandi?

Xtandi is een geneesmiddel dat werkt door de activiteit van hormonen, genaamd androgenen (zoals testosteron), te blokkeren. Door het blokkeren van androgenen zorgt enzalutamide ervoor dat prostaatkankercellen niet meer groeien en delen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u kunt zwanger worden (zie 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid')

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Insulten

Insulten werden gemeld bij ongeveer 5 op de 1.000 mensen die Xtandi innamen en bij minder dan 1 op de 1.000 mensen die placebo innamen (zie ook 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder en rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').

Een aantal omstandigheden waarin u een groter risico loopt op insulten zijn onder andere:

- Als u eerder insulten hebt gehad
- Als u ernstig hoofdletsel hebt gehad of een geschiedenis van hoofdtrauma hebt
- Als u bepaalde soorten beroertes hebt gehad
- Als u een hersentumor hebt gehad of kanker die is uitgezaaid naar de hersenen
- Als u regelmatig of van tijd tot tijd zeer grote hoeveelheden alcohol drinkt
- Als u een geneesmiddel gebruikt dat insulten kan veroorzaken of dat de gevoeligheid voor insulten verhoogt (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder)

Als u tijdens de behandeling een insult hebt:

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Xtandi.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Xtandi kregen, zijn zeldzame gevallen van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een insult hebt, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. (Zie ook rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Neem contact op met uw arts voordat u begint met Xtandi

- Als u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolsels voorkomen (bijv. warfarine, acenocoumarol)
- Als u chemotherapie gebruikt zoals docetaxel
- Als u problemen met uw lever hebt
- Als u problemen met uw nieren hebt

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

Elke vorm van hart- of vaataandoeningen, inclusief hartritme problemen (aritmie), of als u behandeld wordt met medicijnen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Xtandi.

Als u allergisch bent voor enzalutamide kan dit leiden tot zwelling van de tong, lip of keel. Als u allergisch bent voor enzalutamide of voor één van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel, gebruik Xtandi dan niet.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat innemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet voor gebruik bij kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xtandi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. U moet weten wat de namen zijn van de geneesmiddelen die u gebruikt. Houd een lijst ervan bij u om aan uw arts te laten zien wanneer u een nieuw geneesmiddel krijgt voorgeschreven. U dient niet te beginnen of te stoppen met het gebruik van geneesmiddelen voordat u met de arts hebt gesproken die Xtandi heeft voorgeschreven.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen het risico op een insult verhogen als ze tegelijkertijd met Xtandi worden gebruikt:

- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om astma of andere ademhalingsziekten te behandelen (bijv. aminofylline, theofylline);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde psychische stoornissen zoals depressie en schizofrenie te behandelen (bijv. clozapine, olanzapine, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chloorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepine, imipramine, maprotiline, mirtazapine);
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van pijn (bijv. pethidine).

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Xtandi beïnvloeden of Xtandi kan de werking van deze geneesmiddelen beïnvloeden:

Dit omvat bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om:

- het cholesterol te verlagen (bijv. gemfibrozil, atorvastatine, simvastatine);
- pijn te behandelen (bijv. fentanyl, tramadol);
- kanker te behandelen (bijv. cabazitaxel);
- epilepsie te behandelen (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur);
- bepaalde psychische stoornissen zoals een ernstige angststoornis of schizofrenie te behandelen (bijv.

- diazepam, midazolam, haloperidol);
- slaapstoornissen te behandelen (bijv. zolpidem);
- hartaandoeningen te behandelen of de bloeddruk te verlagen (bijv. bisoprolol, digoxine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nifedipine, propranolol, verapamil);
- ernstige ontstekingsgerelateerde aandoeningen te behandelen (bijv. dexamethason, prednisolon);
- een HIV-infectie te behandelen (bijv. indinavir, ritonavir);
- bacteriële infecties te behandelen (bijv. claritromycine, doxycycline);
- schildklieraandoeningen te behandelen (bijv. levothyroxine);
- jicht te behandelen (bijv. colchicine);
- hartaandoeningen of beroertes te voorkomen (dabigatranetexilaat).

Xtandi kan een verstorend effect hebben op sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van hartritme problemen (bijv. kinidine, procaïnamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritme problemen verhogen wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met een aantal andere geneesmiddelen (bijv. methadon (gebruikt als pijnstiller en ter vermindering van ontwenningverschijnselen bij een drugsverslaving), moxifloxacin (een antibioticum), antipsychotica die worden gebruikt voor ernstige psychische aandoeningen).

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen gebruikt die hierboven vermeld staan. De dosis Xtandi of die van een ander geneesmiddel dat u gebruikt moet mogelijk gewijzigd worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Xtandi is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.** Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door vrouwen die zwanger zijn. Het dient niet te worden ingenomen door vrouwen die zwanger zijn, zwanger kunnen worden of borstvoeding geven.
- Dit geneesmiddel heeft mogelijk invloed op de mannelijke vruchtbaarheid.
- Als u seks hebt met een vrouw die zwanger kan raken, dient u een condoom en een andere effectieve anticonceptiemethode te gebruiken gedurende behandeling en gedurende 3 maanden na behandeling met dit geneesmiddel. Als u seks hebt met een zwangere vrouw dient u een condoom te gebruiken om het ongeboren kind te beschermen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft matige invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken aangezien insulaten tot de bijwerkingen van Xtandi behoren. Als u een vergroot risico loopt op insulaten (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’), overleg dan met uw arts.

Xtandi bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 57,8 mg sorbitol (een type suiker) per zachte capsule. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 160 mg (vier zachte capsules) die eenmaal per dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden.

Innemen van Xtandi

- Slik de zachte capsules in hun geheel door met water.
- Kauw niet op de zachte capsules, los ze niet op en open ze niet voordat u ze doorslikt.
- Xtandi kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Uw arts kan u ook andere medicijnen voorschrijven terwijl u Xtandi inneemt.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Xtandi en neem contact op met uw arts als u meer zachte capsules hebt ingenomen dan voorgeschreven. Mogelijk hebt u een verhoogd risico op een insult of andere bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet Xtandi in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, dient u uw gebruikelijke dosis in te nemen zodra u eraan denkt.
- Als u de hele dag bent vergeten Xtandi in te nemen, dient u uw gebruikelijke dosis de volgende dag in te nemen.
- Neem direct contact op met uw arts als u langer dan één dag bent vergeten Xtandi in te nemen.
- **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit heeft verteld.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Insulten

Insulten werden gemeld bij ongeveer 5 op de 1.000 mensen die Xtandi innamen en bij minder dan 1 op de 1.000 mensen die placebo innamen.

De kans op insulten is groter als u meer dan de aanbevolen dosis van dit geneesmiddel inneemt, als u bepaalde andere geneesmiddelen inneemt of als u een groter risico op insulten loopt dan normaal (zie rubriek 2).

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts **als u een insult hebt**. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Xtandi.

Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Xtandi kregen, zijn zeldzame gevallen (kan voorkomen bij maximaal 1 op 1000 mensen) van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een insult hebt, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Vermoeidheid, hoofdpijn, opvliegers, hoge bloeddruk

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

Vallen, botbreuken, angstig voelen, droge huid, jeuk, moeite met onthouden, borstvergroting bij mannen (gynaecomastie), symptoom van restless legs syndroom (een oncontroleerbare drang om een deel van het lichaam, meestal het been, te bewegen), verminderde concentratie, vergeetachtigheid

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

Hallucinaties, moeite met helder nadenken, laag aantal witte bloedcellen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Spierpijn, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn, veranderingen in het ECG (QT-verlenging), maagklachten waaronder misselijkheid, huiduitslag, braken, zwelling van de lippen, tong en/of keel, vermindering van het aantal bloedplaatjes (waardoor het risico op bloedingen en blauwe plekken toeneemt), diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het kartonnen etui en de kartonnen buitenverpakking achter EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik geen zachte capsules die lekt, beschadigd is of als er zichtbaar mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enzalutamide. Elke zachte capsule bevat 40 mg enzalutamide.
- De andere stoffen in dit middel zijn caprylocaproylmacrogol-8 glyceriden, butylhydroxyanisol (E320) en butylhydroxytolueen (E321).
- De stoffen in het omhulsel van de capsule zijn gelatine, sorbitol-sorbitanoplossing (zie rubriek 2), glycerol, titaniumdioxide (E171) en gezuiverd water.
- De stoffen in de inkt zijn: zwart ijzeroxide (E172) en polyvinylacetaatftalaat.

Hoe ziet Xtandi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Xtandi zachte capsules zijn witte tot gebroken witte, langwerpige, zachte capsules (ongeveer 20 mm x 9 mm) aan één zijde bedrukt met "ENZ".
- Elke doos bevat 112 zachte capsules in 4 blisteretuis met elk 28 zachte capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xtandi 40 mg filmomhulde tabletten Xtandi 80 mg filmomhulde tabletten Enzalutamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xtandi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xtandi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Xtandi bevat de werkzame stof enzalutamide. Xtandi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen met prostaatkanker die is uitgezaaid naar andere lichaamsdelen.

Hoe werkt Xtandi?

Xtandi is een geneesmiddel dat werkt door de activiteit van hormonen, genaamd androgenen (zoals testosteron), te blokkeren. Door het blokkeren van androgenen zorgt enzalutamide ervoor dat prostaatkankercellen niet meer groeien en delen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u kunt zwanger worden (zie 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid')

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Insulten

Insulten werden gemeld bij ongeveer 5 op de 1.000 mensen die Xtandi innamen en bij minder dan 1 op de 1.000 mensen die placebo innamen (zie ook 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder en rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').

Een aantal omstandigheden waarin u een groter risico loopt op insulten zijn onder andere:

- Als u eerder insulten hebt gehad
- Als u ernstig hoofdletsel hebt gehad of een geschiedenis van hoofdtrauma hebt
- Als u bepaalde soorten beroertes hebt gehad
- Als u een hersentumor hebt gehad of kanker die is uitgezaaid naar de hersenen
- Als u regelmatig of van tijd tot tijd zeer grote hoeveelheden alcohol drinkt
- Als u een geneesmiddel gebruikt dat insulten kan veroorzaken of dat de gevoeligheid voor insulten verhoogt (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder)

Als u tijdens de behandeling een insult hebt:

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Xtandi.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Xtandi kregen, zijn zeldzame gevallen van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een insult hebt, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. (Zie ook rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).

Neem contact op met uw arts voordat u begint met Xtandi

- Als u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolsels voorkomen (bijv. warfarine, acenocoumarol)
- Als u chemotherapie gebruikt zoals docetaxel
- Als u problemen met uw lever hebt
- Als u problemen met uw nieren hebt

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

Elke vorm van hart- of vaataandoeningen, inclusief hartritme problemen (aritmie), of als u behandeld wordt met medicijnen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Xtandi.

Als u allergisch bent voor enzalutamide kan dit leiden tot een zwelling van tong, lip of keel. Neem Xtandi niet in als u allergisch bent voor enzalutamide of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat innemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet voor gebruik bij kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xtandi nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. U moet weten wat de namen zijn van de geneesmiddelen die u gebruikt. Houd een lijst ervan bij u om aan uw arts te laten zien wanneer u een nieuw geneesmiddel krijgt voorgeschreven. U dient niet te beginnen of te stoppen met het gebruik van geneesmiddelen voordat u met de arts hebt gesproken die Xtandi heeft voorgeschreven.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen het risico op een insult verhogen als ze tegelijkertijd met Xtandi worden gebruikt:

- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om astma of andere ademhalingsziekten te behandelen (bijv. aminofylline, theofylline);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde psychische stoornissen zoals depressie en schizofrenie te behandelen (bijv. clozapine, olanzapine, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chloorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepine, imipramine, maprotiline, mirtazapine);
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van pijn (bijv. pethidine).

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Xtandi beïnvloeden of Xtandi kan de werking van deze geneesmiddelen beïnvloeden:

Dit omvat bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om:

- het cholesterol te verlagen (bijv. gemfibrozil, atorvastatine, simvastatine);
- pijn te behandelen (bijv. fentanyl, tramadol);
- kanker te behandelen (bijv. cabazitaxel);
- epilepsie te behandelen (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur);
- bepaalde psychische stoornissen zoals een ernstige angststoornis of schizofrenie te behandelen (bijv.

- diazepam, midazolam, haloperidol);
- slaapstoornissen te behandelen (bijv. zolpidem);
- hartaandoeningen te behandelen of de bloeddruk te verlagen (bijv. bisoprolol, digoxine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nifedipine, propranolol, verapamil);
- ernstige ontstekingsgerelateerde aandoeningen te behandelen (bijv. dexamethason, prednisolon);
- een HIV-infectie te behandelen (bijv. indinavir, ritonavir);
- bacteriële infecties te behandelen (bijv. claritromycine, doxycycline);
- schildklierandoeningen te behandelen (bijv. levothyroxine);
- jicht te behandelen (bijv. colchicine);
- hartaandoeningen of beroertes te voorkomen (dabigatranetexilaat).

Xtandi kan een verstorend effect hebben op sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van hartritme problemen (bijv. kinidine, procaïnamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritme problemen verhogen wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met een aantal andere geneesmiddelen (bijv. methadon (gebruikt als pijnstiller en ter vermindering van ontwenningssverschijnselen bij een drugsverslaving), moxifloxacin (een antibioticum), antipsychotica die worden gebruikt voor ernstige psychische aandoeningen).

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen gebruikt die hierboven vermeld staan. De dosis Xtandi of die van een ander geneesmiddel dat u gebruikt moet mogelijk gewijzigd worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Xtandi is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.** Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door vrouwen die zwanger zijn. Het dient niet te worden ingenomen door vrouwen die zwanger zijn, zwanger kunnen worden of borstvoeding geven.
- Dit geneesmiddel heeft mogelijk invloed op de mannelijke vruchtbaarheid.
- Als u seks hebt met een vrouw die zwanger kan raken, dient u een condoom en een andere effectieve anticonceptiemethode te gebruiken gedurende behandeling en gedurende 3 maanden na behandeling met dit geneesmiddel. Als u seks hebt met een zwangere vrouw dient u een condoom te gebruiken om het ongeboren kind te beschermen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft matige invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken aangezien insulaten tot de bijwerkingen van Xtandi behoren. Als u een verhoogd risico loopt op insulaten (zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’), overleg dan met uw arts.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 160 mg (vier filmomhulde tabletten van 40 mg of twee filmomhulde tabletten van 80 mg) die eenmaal per dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden.

Innemen van Xtandi

- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Kauw niet op de tabletten en los ze niet op voordat u ze doorslikt.
- Xtandi kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Uw arts kan u ook andere medicijnen voorschrijven terwijl u Xtandi inneemt.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Xtandi en neem contact op met uw arts als u meer tabletten hebt ingenomen dan voorgeschreven. Mogelijk hebt u een verhoogd risico op een insult of andere bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet Xtandi in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, dient u uw gebruikelijke dosis in te nemen zodra u eraan denkt.
- Als u de hele dag bent vergeten Xtandi in te nemen, dient u uw gebruikelijke dosis de volgende dag in te nemen.
- Neem direct contact op met uw arts als u langer dan één dag bent vergeten Xtandi in te nemen.
- **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit heeft verteld.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Insulten

Insulten werden gemeld bij ongeveer 5 op de 1.000 mensen die Xtandi innamen en bij minder dan 1 op de 1.000 mensen die placebo innamen.

De kans op insulten is groter als u meer dan de aanbevolen dosis van dit geneesmiddel inneemt, als u bepaalde andere geneesmiddelen inneemt of als u een groter risico op insulten loopt dan normaal (zie rubriek 2).

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts **als u een insult hebt**. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Xtandi.

Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Xtandi kregen, zijn zeldzame gevallen (kan voorkomen bij maximaal 1 op 1000 mensen) van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een insult hebt, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Vermoeidheid, hoofdpijn, opvliegers, hoge bloeddruk

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

Vallen, botbreuken, angstig voelen, droge huid, jeuk, moeite met onthouden, borstvergroting bij mannen (gynaecomastie), symptoom van restless legs syndroom (een oncontroleerbare drang om een deel van het lichaam, meestal het been, te bewegen), verminderde concentratie, vergeetachtigheid

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

Hallucinaties, moeite met helder nadenken, laag aantal witte bloedcellen

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Sierpijn, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn, veranderingen in het ECG (QT-verlenging), maagklachten waaronder misselijkheid, huiduitslag, braken, zwelling van de lippen, tong en/of keel, vermindering van het aantal bloedplaatjes (waardoor het risico op bloedingen en blauwe plekken toeneemt), diarree

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het kartonnen etui en de kartonnen buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is enzalutamide.

Elke filmomhulde tablet Xtandi van 40 mg bevat 40 mg enzalutamide.

Elke filmomhulde tablet Xtandi van 80 mg bevat 80 mg enzalutamide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: Hypromelloseacetaatsuccinaat, microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal silica, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat
- Tabletomhulling: Hypromellose, talk, macrogol 8000, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (minder dan 23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

Hoe ziet Xtandi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xtandi 40 mg filmomhulde tabletten zijn gele ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie E 40. Elke doos bevat 112 tabletten in 4 blisteretuis met elk 28 tabletten.

Xtandi 80 mg filmomhulde tabletten zijn gele ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie E 80. Elke doos bevat 56 tabletten in 4 blisteretuis met elk 14 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).