

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xtandi 40 mg myke kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én myk kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én myk kapsel inneholder 52,4 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Hvite til off-white, avlange, myke kapsler (ca. 20 mm x 9 mm) påtrykt "ENZ" med svart blekk på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Xtandi er indisert til:

- behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1)
- behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxsel.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én enkelt oral dose daglig.

Medisinsk kastrasjon med en LHRH-analog skal fortsettes under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastret.

Dersom en pasient glemmer å ta Xtandi på det vanlige tidspunktet, skal forskrevet dose tas så tidlig som mulig etter det vanlige tidspunktet. Dersom en pasient glemmer å ta dagens dose, skal behandlingen gjenopptas neste dag med den vanlige daglige dosen.

Dersom en pasient opplever toksisitet  $\geq$  grad 3 eller en utolerbar bivirkning, bør behandlingen stanses i en uke eller til symptomene bedrer seg til  $\leq$  grad 2, og deretter gjenopptas med samme eller lavere dose (120 mg eller 80 mg) hvis tilrådelig.

*Bruk samtidig med sterke CYP2C8-hemmere*

Samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere bør om mulig unngås. Dersom pasienter må bruke en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør dosen av enzalutamid reduseres til 80 mg én gang daglig. Dersom samtidig

bruk av den sterke CYP2C8-hemmeren avbrytes, bør dosen av enzalutamid endres tilbake til dosen som ble brukt før initierting av den sterke CYP2C8-hemmeren (se pkt. 4.5).

#### *Eldre personer*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C). Det har imidlertid blitt observert forlenget halveringstid for legemidlet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4).

#### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke enzalutamid i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte.

#### Administrasjonsmåte

Xtandi er for oral bruk. Kapslene skal svelges hele med vann, og kan tas uavhengig av måltid.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Risiko for krampeanfalle

Det bør utvises forsiktighet når Xtandi administreres til pasienter som tidligere har hatt krampeanfalle eller som har andre predisponerende faktorer, iberegnet, men ikke begrenset til, underliggende hjerneskade, slag, primære hjernetumorer eller hjernemetastaser, eller alkoholisme. Risikoen for krampeanfalle kan i tillegg være forhøyet hos pasienter som mottar samtidig behandling med legemidler som senker terskelen for krampeanfalle. Beslutningen om å fortsette behandlingen hos pasienter som utvikler krampeanfalle, skal tas i hvert enkelt tilfelle.

#### Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har blitt rapportert hos pasienter som har fått Xtandi (se pkt. 4.8). PRES er en sjelden, reversibel, nevrologisk tilstand som kan opptre med raskt utviklende symptomer som krampeanfalle, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser, med eller uten ledsagende hypertensjon. Diagnosen PRES krever bekreftelse ved hjelp av billeddiagnostikk av hjernen, fortrinnsvis magnetresonanstomografi (MRI). Det anbefales å seponere Xtandi hos pasienter som utvikler PRES.

#### Bruk samtidig med andre legemidler

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og kan medføre redusert effekt av mange vanlig benyttede legemidler (se eksempler i pkt. 4.5). Ved oppstart av behandling med enzalutamid bør det derfor foretas en gjennomgang av legemidler som brukes samtidig. Bruk av enzalutamid samtidig med legemidler som er sensitive substrater av mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt unngås hvis den terapeutiske effekten av disse har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner.

Bruk samtidig med warfarin- og kumarin-lignende antikoagulantia bør unngås. Dersom Xtandi brukes samtidig med en antikoagulant som metaboliseres via CYP2C9 (som warfarin eller acenokumarol), bør International Normalised Ratio (INR) overvåkes ekstra nøye (se pkt. 4.5).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da enzalutamid ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen.

#### Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Forlenget halveringstid for legemidlet har blitt observert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, muligens forbundet med økt vevsfordeling. Klinisk relevans for denne observasjonen er ikke kjent. Det forventes imidlertid å ta lengre tid å nå steady state-konsentrasjon, og tiden til maksimal farmakologisk effekt samt tiden til innsetting og nedgang i enzyminduksjonen (se pkt. 4.5) kan øke.

#### Nylig kardiovaskulær sykdom

Fase III-studiene utelukket pasienter med nylig myokardinfarkt (i løpet av de siste 6 månedene) eller ustabil angina (i de siste 3 månedene), hjertesvikt av NYHA-klasse (*New York Heart Association*) III eller IV unntatt ved en venstre ventrikkels ejectivesfraksjon (LVEF) på  $\geq 45$  %, bradykardi eller ukontrollert hypertensjon. Dette bør tas med i betraktningen dersom Xtandi forskrives til disse pasientene.

#### Androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet

Hos pasienter som har en tidligere historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal legene vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsades de pointes, før start av Xtandi.

#### Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerheten og effekten ved bruk av Xtandi sammen med kjemoterapi har ikke blitt fastslått. Samtidig administrasjon av enzalutamid har ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøs docetaxel (se pkt. 4.5), men en økning i forekomsten av docetaxel-indusert nøyotropeni kan ikke utelukkes.

#### Hjelpestoffer

Xtandi inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner manifestert som symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, tungeødem, leppeødem og faryngealt ødem har blitt observert med enzalutamid (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Potensial for at andre legemidler påvirker enzalutamideksponeringen

##### *CYP2C8-hemmere*

CYP2C8 spiller en viktig rolle i eliminasjonen av enzalutamid og i dannelsen av dets aktive metabolitt. Etter oral administrasjon av den sterke CYP2C8-hemmeren gemfibrozil (600 mg to ganger daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 326 % mens  $C_{\max}$  for enzalutamid ble redusert med 18 %. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC med 77 %, mens  $C_{\max}$  ble redusert med 19 %. Sterke hemmere (f.eks. gemfibrozil) av CYP2C8 må unngås eller brukes med forsiktighet under behandling med enzalutamid. Dersom pasienter må ta en sterk CYP2C8-hemmer samtidig, bør enzalutamid-dosen reduseres til 80 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

##### *CYP3A4-hemmere*

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metabolismeringen av enzalutamid. Etter oral administrasjon av den sterke CYP3A4-hemmeren itraconazol (200 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, økte AUC for enzalutamid med 41 % mens  $C_{\max}$  forble uendret. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne

aktive metabolitten, økte AUC med 27 %, mens  $C_{\max}$  også her var uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi blir gitt samtidig med hemmere av CYP3A4.

#### *CYP2C8- og CYP3A4-induktorer*

Etter oral administrasjon av den moderate CYP2C8- og sterke CYP3A4-induktoren rifampin (600 mg én gang daglig) til friske mannlige forsøkspersoner, ble AUC for enzalutamid pluss den aktive metabolitten redusert med 37 % mens  $C_{\max}$  forble uendret. Ingen dosejustering er nødvendig når Xtandi gis samtidig med induktorer av CYP2C8- eller CYP3A4.

#### Potensial for at enzalutamid påvirker eksponeringen for andre legemidler

##### *Enzyminduksjon*

Enzalutamid er en potent enzyminduktor og øker syntesen av mange enzymer og transportører, og det forventes derfor interaksjon med mange vanlige legemidler som er substrater av enzymer eller transportører. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonene kan være betydelig og medføre tap eller reduksjon av klinisk effekt. Det er også risiko for økt dannelse av aktive metabolitter. Enzymer som kan bli induert omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferase (UGT-er – glukuronidkonjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan også bli induert, og sannsynligvis også andre transportører, f.eks. MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*), BCRP (*breast cancer resistance protein*) og det organiske aniontransporterende polypeptidet 1B1 (OATP1B1).

Studier *in vivo* har vist at enzalutamid er en sterk induktor av CYP3A4 og en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19. Administrering av enzalutamid (160 mg én gang daglig) samtidig med enkeltvis, orale doser av sensitive CYP-substrater hos prostatakreftpasienter medførte en reduksjon på 86 % i AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en reduksjon på 56 % i AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % reduksjon i AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). Det er også mulig at UGT1A1 ble induert. I en klinisk studie av pasienter med metastatisk CRPC viste ikke Xtandi (160 mg én gang daglig) noen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene for intravenøst administrert docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> med infusjon hver 3. uke). AUC for docetaxel ble redusert med 12 % [geometrisk gjennomsnittsforskjelling (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767, 1,02)], mens  $C_{\max}$  ble redusert med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834, 1,11)].

Det forventes interaksjoner med visse legemidler som elimineres via metabolisme eller aktiv transport. Hvis den terapeutiske effekten har stor betydning for pasienten og dosen ikke enkelt kan justeres basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner, skal disse legemidlene unngås eller brukes med forsiktighet. Risikoen for leverskader etter bruk av paracetamol forventes å være høyere hos pasienter som samtidig behandles med enzyminduktorer.

Grupper av legemidler som kan bli påvirket omfatter, men er ikke begrenset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (f.eks. klaritromycin, doksykyklin)
- Anticancer-midler (f.eks. kabazitaxel)
- Antikoagulantia (f.eks. acenokumarol, warfarin)
- Antiepileptika (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
- Kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerterglykosider (f.eks. digoksin)
- Kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednisolon)
- Antivirale legemidler mot HIV (f.eks. indinavir, ritonavir)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
- Tyreoideapreparater (f.eks. levotyrosin)

Det fulle induksjonspotensialet til enzalutamid inntreffer muligens ikke før omkring 1 måned etter oppstart av behandlingen, når steady-state plasmakonsentrasjoner for enzalutamid nås, selv om noen

induksjonseffekter kan være synlige tidligere. Pasienter som tar legemidler som er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for mulig tap av farmakologiske effekter (eller økte effekter i tilfeller der det dannes aktive metabolitter) under den første måneden av behandling med enzalutamid, og dosejustering bør vurderes ved behov. Som følge av den lange halveringstiden for enzalutamid (5,8 dager, se pkt. 5.2) kan effekten på enzymene vedvare i en måned eller lenger etter seponering av enzalutamid. Det kan være nødvendig med en gradvis nedtrapping av dosen til det samtidige legemidlet ved stans av behandling med enzalutamid.

#### *CYP1A2- og CYP2C8-substrater*

Enzalutamid (160 mg én gang daglig) førte ikke til noen klinisk relevant endring i AUC eller  $C_{\max}$  for kaffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon økte med 20 %, mens  $C_{\max}$  ble redusert med 18 %. AUC og  $C_{\max}$  for kaffein ble redusert med henholdsvis 11 % og 4 %. Ingen dosejustering er indisert når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med Xtandi.

#### *P-gp-substrater*

*In vitro*-data tyder på at enzalutamid kan være en hemmer av efflukstransportøren P-gp. Effekten av enzalutamid på P-gp-substrater har ikke blitt evaluert *in vivo*, men under klinisk bruk kan enzalutamid være en induktor av P-gp via aktivering av den nukleære pregnanreseptoren (PXR). Legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for P-gp (f.eks. kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin) bør brukes med forsiktighet når de administreres samtidig med Xtandi, og det kan være nødvendig med dosejustering for å opprettholde optimale plasmakonsentrasjoner.

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

Basert på *in vitro*-data kan hemming av BCRP og MRP2 (i tarmen) samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke utelukkes. Teoretisk er det også mulig at disse transportørene induseres, og netto effekt er ennå ikke kjent.

#### *Legemidler som forlenger QT-intervallet*

Ettersom androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet, må det gjøres en grundig vurdering før samtidig bruk av Xtandi og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet eller legemidler som kan indusere Torsades de pointes, slik som antiarytmiske legemidler klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika, osv. (se pkt. 4.4).

#### Effekt av mat på eksponeringen for enzalutamid

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringsomfanget for enzalutamid. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til mat.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Det finnes ingen data om bruk av Xtandi ved graviditet hos mennesker, og dette legemidlet skal ikke brukes av fertile kvinner. Dette legemidlet kan forårsake skade på det ufødte barnet eller potensiell spontantabort hvis det brukes av gravide kvinner (se pkt. 5.3).

### Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ikke kjent om enzalutamid eller dets metabolitter er til stede i sæd. Kondom er påkrevet under og i 3 måneder etter behandling med enzalutamid dersom pasienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinne. Hvis pasienten har seksuelt samkvem med en fertil kvinne, må det benyttes kondom og en annen form for prevensjon under og i 3 måneder etter behandling. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

### Graviditet

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Enzalutamid er kontraindisert hos kvinner som er eller kan bli gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

### Amming

Enzalutamid skal ikke brukes av kvinner. Det er ikke kjent om enzalutamid går over i morsmelk hos mennesker. Enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter (se pkt. 5.3).

### Fertilitet

Dyrestudier viste at enzalutamid påvirket reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Enzalutamid kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det har vært rapportert psykiatriske og nevrologiske virkninger, herunder krampeanfallet (se pkt. 4.8). Pasienter med tidligere krampeanfallet eller andre predisponerende faktorer (se pkt. 4.4) bør informeres om risikoen ved å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er ikke gjennomført noen studier for å fastslå effektene av enzalutamid på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er asteni/fatigue, hetetokter, hodepine og hypertensjon. Andre betydelige bivirkninger omfatter fall, ikke-patologiske frakturer, kognitiv forstyrrelse og nøyotropeni.

Krampeanfallet forekom hos 0,5 % av pasienter behandlet med enzalutamid, 0,1 % av pasienter behandlet med placebo og hos 0,3 % av pasienter behandlet med bicalutamid. Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid (se pkt. 4.4).

### Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble observert i kliniske studier er oppført nedenfor etter frekvenskategori.

Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe blir bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger identifisert i kontrollerte kliniske studier og etter markedsføring**

| MedDRA Organsystemklasse  | Frekvens  |
|---|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                            | Mindre vanlige: leukopeni, nøytropeni<br>Ikke kjent*: trombocytopeni  |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                     | Ikke kjent*: tungeødem, leppeødem, faryngealt ødem  |
| Generelle lidelser  | Svært vanlige: asteni/fatigue   |
| Psykiatriske lidelser   | Vanlige: angst<br>Mindre vanlige: visuelle hallusinasjoner  |
| Nevrologiske sykdommer  | Svært vanlige: hodepine<br>Vanlige: nedsatt hukommelse, amnesi, oppmerksomhetsforstyrrelser, rastløse ben (RLS)<br>Mindre vanlige: kognitiv forstyrrelse, krampeanfall<br>Ikke kjent*: posterior reversibelt encefalopati-syndrom |
| Hjertesykdommer   | Ikke kjent*: QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)  |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                        | Vanlige: gynekomasti  |
| Karsykdommer  | Svært vanlige: hetetokter, hypertensjon   |
| Gastrointestinale sykdommer                                       | Ikke kjent*: kvalme, oppkast, diaré   |
| Hud- og underhudssykdommer  | Vanlige: tørr hud, pruritus<br>Ikke kjent*: hudutslett  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | Vanlige: frakturer**<br>Ikke kjent*: myalgi, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggmerter   |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | Vanlige: fall   |

\* Spontane rapporter etter markedsføring

\*\* Omfatter alle frakturer unntatt patologisk fraktur

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Krampeanfall*

I kontrollerte kliniske studier fikk 10 (0,5 %) av 2051 pasienter behandlet med daglig dose på 160 mg enzalutamid krampeanfall. Én pasient (< 0,1 %) som fikk placebo og én pasient (0,3 %) som fikk bicalutamid fikk krampeanfall. Dose ser ut til å være en viktig prediktor for risikoen for krampeanfall, i henhold til prekliniske data og data fra en doseeskaleringsstudie. I de kontrollerte kliniske studiene ble pasienter med tidligere krampeanfall eller risikofaktorer for krampeanfall utelukket.

I AFFIRM-studien fikk sju pasienter (0,9 %) av 800 pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi, og som ble behandlet med en daglig dose på 160 mg enzalutamid, krampeanfall, mens det ikke forekom krampeanfall hos pasienter som fikk placebo. Potensielt medvirkende faktorer var til stede hos flere av disse pasientene og kan uavhengig av hverandre ha økt risikoen for krampeanfall. I PREVAIL-studien var det én pasient (0,1 %) av 871 kjemoterapinaive pasienter som fikk en daglig dose på 160 mg enzalutamid, og én pasient (0,1 %) som fikk placebo, som fikk krampeanfall. I bicalutamid-kontrollerte studier fikk 3 (0,8 %) av 380 kjemoterapi-naive pasienter som ble behandlet med enzalutamid og 1 (0,3 %) av 387 pasienter som fikk bicalutamid, et krampeanfall.

I en enkelt-arm-studie for å undersøke forekomsten av krampeanfall hos pasienter med predisponerende faktorer for krampeanfall (hvorav 1,6 % hadde krampeanfall i anamnesen), opplevde 8 av 366 (2,2 %) pasienter som ble behandlet med enzalutamid, et krampeanfall. Median behandlingsvarighet var 9,3 måneder.

Det er ikke kjent hvilken mekanisme i enzalutamid som senker terskelen for krampeanfall, men det kan være relatert til data fra *in vitro*-studier som viser at enzalutamid og dets aktive metabolitt bindes til og kan hemme aktiviteten til den GABA-styrte kloridkanalen.



### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen antidot for enzalutamid. I tilfelle av overdose bør behandlingen med enzalutamid stanses og generell støttende behandling igangsettes, der det tas hensyn til halveringstiden på 5,8 dager. Pasientene kan ha forhøyet risiko for krampeanfallet etter en overdose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonantagonister og beslektede substanser, antiandrogener ATC-kode: L02BB04

#### Virkningsmekanisme

Det er kjent at prostatakraft er androgensensitiv og responderer på hemming av androgenreseptorsignaleringen. Til tross for lave eller udetekterbare nivåer av androgen i serum, fortsetter androgenreseptorsignaleringen å fremme sykdomsprogresjonen. Stimulering av kreftcellenes vekst via androgenreseptoren krever nukleær lokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, som blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, hemmer nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspressjon av androgenreseptoren og ved prostatakraftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakraftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon. I prekliniske studier mangler enzalutamid androgenreseptor-agonistaktivitet.

#### Farmakodynamiske effekter

I en klinisk fase III-studie (AFFIRM) av pasienter med manglende respons på tidligere kjemoterapi med docetaxel, opplevde 54 % av pasientene som ble behandlet med enzalutamid, mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo, minst 50 % reduksjon i PSA-nivået fra baseline.

I en annen klinisk fase III-studie (PREVAIL) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % mot 3,5 % (differanse = 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

I en klinisk fase II-studie (TERRAIN) med kjemoterapi-naive pasienter, hadde pasienter som fikk enzalutamid signifikant høyere PSA-responsrate (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk bicalutamid, 82,1 % mot 20,9 % (differanse = 61,2 %,  $p < 0,0001$ ).

I en enkeltarmstudie (9785-CL-0410) med pasienter som tidligere hadde fått minst 24 ukers behandling med abirateron (pluss prednison), hadde 22,4 % en reduksjon i PSA-nivå på  $\geq 50$  % sammenlignet med baseline. Ifølge tidligere kjemoterapihistorikk var andelen av pasienter med  $\geq 50$  % reduksjon i PSA-nivå 22,1 % og 23,2 % for henholdsvis pasientgruppene uten tidligere kjemoterapi og med tidligere kjemoterapi.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til enzalutamid ble fastslått i to randomiserte, placebokontrollerte kliniske multisenterstudier i fase III [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] av pasienter med progressiv, metastatisk prostatakraft med mislykket androgen deprivasjonsbehandling [luteiniserende hormonfrigjørende hormonanaog (LHRH) eller etter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studien innmeldte kjemoterapi-naive pasienter, mens AFFIRM-studien innmeldte pasienter som hadde fått docetaxel tidligere. Alle pasienter fortsatte på en LHRH-analog

eller hadde hatt bilateral orkiektomi tidligere. I den aktive behandlingen ble Xtandi administrert oralt med en dose på 160 mg daglig. I begge de kliniske studiene fikk pasienter placebo i kontrollarmen, og pasientene kunne om de ønsket, men de måtte ikke, ta prednison (maksimal tillatt daglig dose var 10 mg prednison eller tilsvarende).

Endringer i PSA-serumkonsentrasjon kan i seg selv ikke alltid forutsi klinisk nytte. Derfor ble det i begge studiene anbefalt at pasientene fortsatte på studiebehandlingen til seponeringskriteriene var oppfylt, som angitt nedenfor, for hver studie.

### **MDV3100-03-studien (PREVAIL) (kjemoterapinaive pasienter)**

Til sammen 1717 asymptomatiske eller mildt symptomatiske kjemoterapinaive pasienter ble randomisert 1:1 for å få enten enzalutamid peroralt med en dose på 160 mg én gang daglig (N = 872) eller placebo peroralt én gang daglig (N = 845). Pasienter med visceral sykdom, pasienter med en anamnese med mild til moderat hjertesvikt (NYHA klasse 1 eller 2) og pasienter som tok medisiner forbundet med reduksjon av terskelen for krampeanfoll, fikk delta i studien. Pasienter med en tidligere anamnese med krampeanfoll eller en tilstand som kunne disponere for krampeanfoll, og pasienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatakrefte, ble utelukket fra studien. Studiebehandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon (tegn på radiografisk progresjon, en skjelettrelatert hendelse eller klinisk progresjon) og start av enten cytotoksisk kjemoterapi eller et studielegemiddel, eller til uakseptabel toksisitet.

Pasientdemografien og sykdomskjennetegn ved baseline var balansert mellom behandlingsarmene. Medianalder var 71 år (område 42-93), og rasefordelingen var 77 % kaukasiske, 10 % asiatiske, 2 % svarte og 11 % andre eller med ukjent rase. Sekstiåtte prosent (68 %) av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 0, og 32 % av pasientene hadde en ECOG-ytelsesskår på 1. Smertevurderingen ved baseline var 0-1 (asymptomatiske) hos 67 % av pasientene og 2-3 (mildt symptomatiske) hos 32 % av pasientene, som definert av kortformen av Brief Pain Inventory (verste smerte de siste 24 timene på en skala fra 0 til 10). Ca. 45 % av pasientene hadde målbar bløtvevssykdom ved studiestart, og 12 % av pasientene hadde viscerale metastaser (lunge og/eller lever).

Ko-primære effektendepunkter var total overlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de ko-primære endepunktene ble nytten også vurdert ved å bruke tid til start av cytotoksisk kjemoterapi, beste samlede bløtvevsrespons, tid til første skjelettrelaterte hendelse, PSA-respons ( $\geq 50$  % reduksjon fra baseline), tid til PSA-progresjon og tid til total skårdegradering for FACT-P.

Radiografisk progresjon ble vurdert ved bruk av sekvensielle bildestudier, som definert av kriterier for Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (for benlesjoner) og/eller kriterier for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (for bløtvevslesjoner). Analyse av rPFS benyttet sentralt gransket radiografisk vurdering av progresjon.

I den forhåndsspesifiserte interimanalysen for total overlevelse da 540 dødsfall var observert, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant bedring i total overlevelse sammenlignet med behandling med placebo med en 29,4 % reduksjon i risikoen for dødsfall [HR = 0,706, (95% KI: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. En oppdatert overlevelsesanalyse ble gjennomført da 784 dødsfall var observert. Resultatene av denne analysen var sammenfallende med resultatene av interimanalysen (tabell 2, figur 1). Ved den oppdaterte analysen hadde 52 % av pasientene behandlet med enzalutamid og 81 % av pasientene behandlet med placebo fått påfølgende behandling for metastatisk CRPC, noe som kan forlenge total overlevelse.

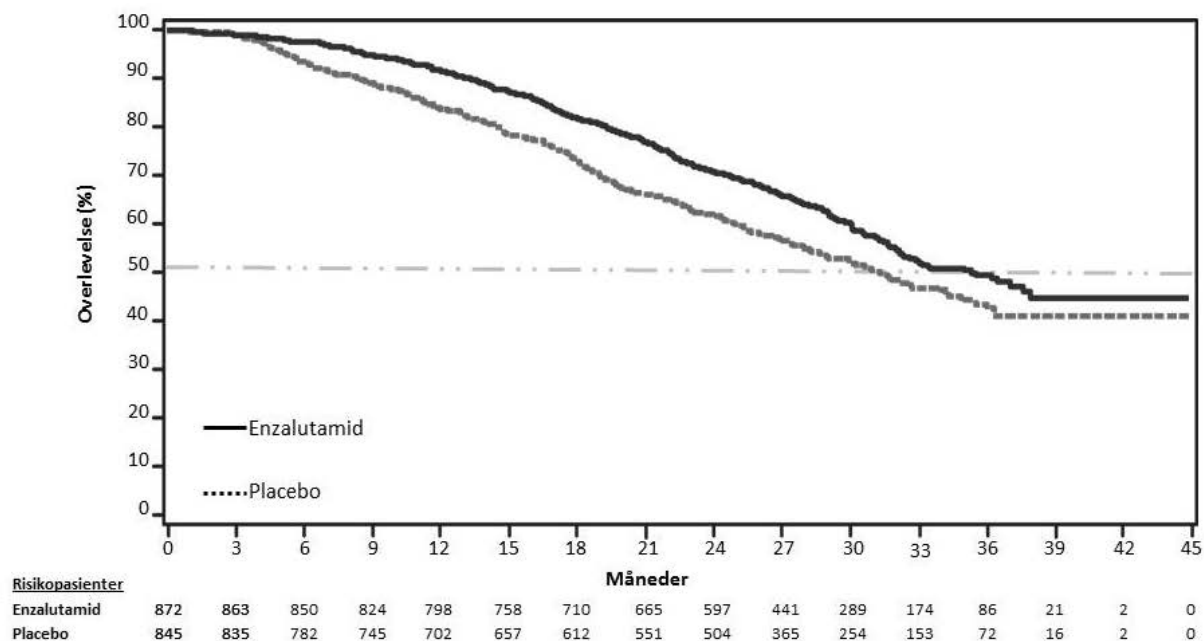
**Tabell 2: Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i studien PREVAIL (Intent-to-treat-analyse)**

|   | <b>Enzalutamid<br/>(N = 872)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 845)</b> |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| <b>Forhåndsspesifisert interimanalyse</b> |                                  |                              |
| Antall dødsfall (%)                       | 241 (27,6 %)                     | 299 (35,4 %)                 |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI)     | 32,4 (30,1, NR)                  | 30,2 (28,0, NR)              |
| P-verdi <sup>a</sup>                      | < 0,0001                         |                              |
| Risikoforhold (95 % KI) <sup>b</sup>      | 0,71 (0,60, 0,84)                |                              |
| <b>Oppdatert overlevelsesanalyse</b>      |                                  |                              |
| Antall dødsfall (%)                       | 368 (42,2 %)                     | 416 (49,2 %)                 |
| Median overlevelse, måneder (95 % KI)     | 35,3 (32,2, NR)                  | 31,3 (28,8, 34,2)            |
| P-verdi <sup>a</sup>                      | 0.0002                           |                              |
| Risikoforhold (95 % KI) <sup>b</sup>      | 0,77 (0,67, 0,88)                |                              |

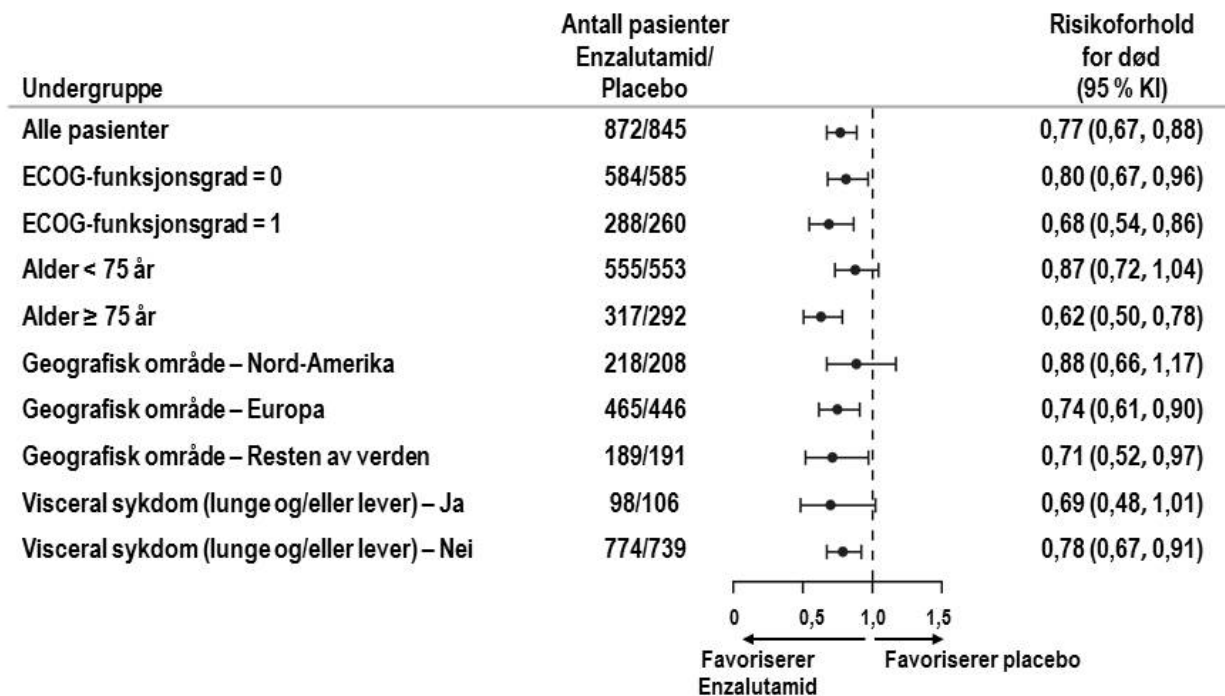
<sup>a</sup> P-verdien er hentet fra en ustratifisert log-rank test

<sup>b</sup> Risikoforhold er hentet fra en ustratifisert proporsjonal risiko-modell. Risikoforhold < 1 er i favør av enzalutamid NR, not reached (ikke oppnådd).

**Figur 1: Kaplan-Meier-overlevelseskurver basert på oppdatert overlevelsesanalyse i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analyse)**



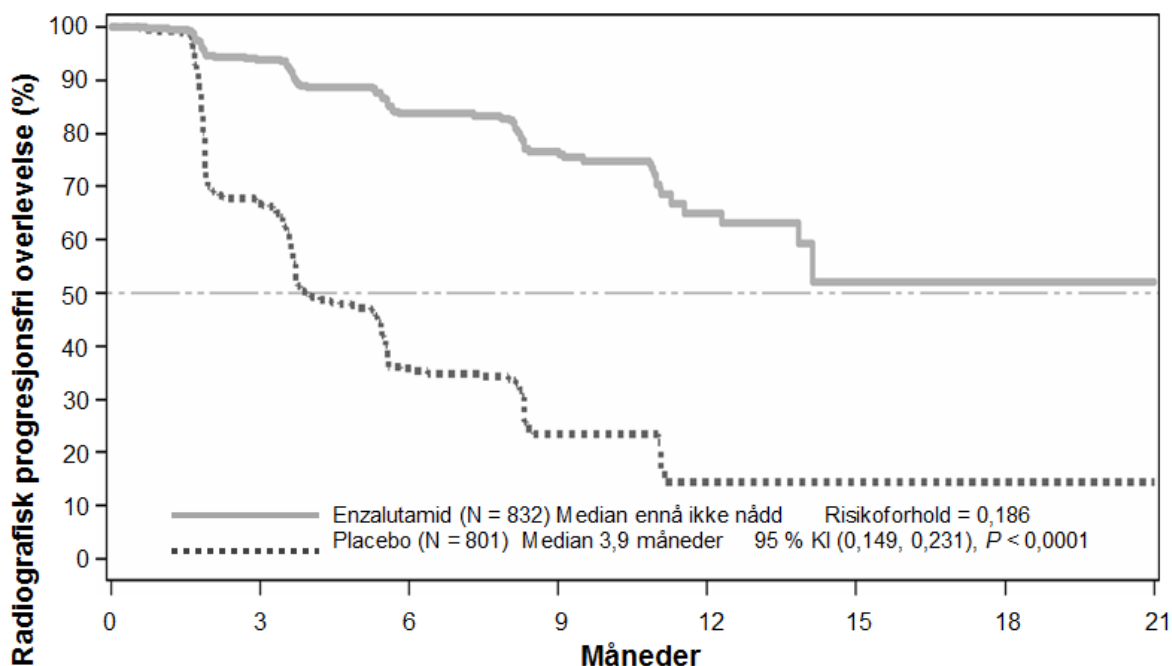
**Figur 2: Oppdatert analyse av total overlevelse etter undergruppe: Risikoforhold og 95 % konfidensintervall i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analyse)**



Fra juni 2014 data-cutoff.

Ved den forhåndsspesifiserte rPFS-analysen ble det påvist en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med 81,4 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,186 (95 % KI: 0,149, 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Ett hundre og atten (14 %) enzalutamidbehandlede pasienter og 321 (40 %) av de placebobehandlede pasientene opplevde en hendelse. Median rPFS ble ikke nådd (95 % KI: 13,8, ikke nådd) i gruppen med pasienter som fikk behandling med enzalutamid, og var 3,9 måneder (95 % KI: 3,7, 5,4) i gruppen som fikk placebo (figur 3). Det ble observert konsekvent rPFS-nytte over alle forhåndsspesifiserte pasientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-ytelse ved baseline, PSA og LDH ved baseline, Gleason-skår ved diagnose og visceral sykdom ved screening). En forhåndsspesifisert oppfølgings-rPFS-analyse basert på utprøverens vurdering av radiografisk progresjon, viste en statistisk signifikant bedring mellom behandlingsgruppene, med en 69,3 % reduksjon i risiko for radiografisk progresjon eller dødsfall [HR = 0,307 (95 % KI: 0,267, 0,353),  $p < 0,0001$ ]. Median rPFS var 19,7 måneder i gruppen som fikk enzalutamid, og 5,4 måneder i gruppen som fikk placebo.

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurver av radiografisk progresjonsfri overlevelse i PREVAIL-studien (Intent-to-Treat-analyse)**



**Risikopasienter**

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

Da primæranalysen ble gjennomført, var det 1633 randomiserte pasienter.

I tillegg til de ko-primære effektendepunktene ble det også observert statistisk signifikant forbedring i de følgende prospektive definerte endepunktene.

Mediantid til start av cytotoksisk kjemoterapi var 28,0 måneder for pasienter som fikk enzalutamid, og 10,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,350, 95 % KI: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Andelen av enzalutamidbehandlede pasienter med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv bløtvevsrespons, var 58,8 % (95 % KI: 53,8, 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % KI: 3,0, 7,7) av pasientene som fikk placebo. Den absolute forskjellen i objektiv bløtvevsrespons mellom pasienter som fikk enzalutamid og pasienter som fikk placebo, var 53,9 % (95 % KI: 48,5 %, 59,1 %, p < 0,0001). Komplette responser ble rapportert hos 19,7 % av de enzalutamidbehandlede pasientene sammenlignet med 1,0 % av de placebobehandlede pasientene, og delvis respons ble rapportert hos 39,1 % av de enzalutamidbehandlede pasientene, sammenlignet med 3,9 % av de placebobehandlede pasientene.

Enzalutamid gav en signifikant reduksjon i risikoen for første skjelettrelaterte hendelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,610, 0,844) p-verdi < 0,0001]. En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller benkirurgi ved prostatakrefte, patologisk benfraktur, ryggmargkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter. Analysen omfattet 587 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 389 hendelser (66,3 %) var stråling av skjelett, 79 hendelser (13,5 %) var ryggmargkompresjon, 70 hendelser (11,9 %) var patologisk benfraktur, 45 hendelser (7,6 %) var endring i antineoplastisk behandling for behandling av skjelettsmerter, og 22 hendelser (3,7 %) var benkirurgi.

Pasienter som fikk enzalutamid, viste en signifikant høyere total PSA-responsrate (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 78,0 % sammenlignet med 3,5 % (differanse = 74,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden til PSA-progresjon per PCWG2-kriteriene var 11,2 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for pasienter som fikk placebo [HR = 0,169, (95 % KI: 0,147, 0,195),  $p < 0,0001$ ].

Behandling med enzalutamid reduserte risikoen for FACT-P-degradering med 37,5 % sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). Median tid til degradering av FACT-P var 11,3 måneder i gruppen som fikk enzalutamid og 5,6 måneder i gruppen som fikk placebo.

### **9785-CL-0222-studien (TERRAIN) (kjemoterapi-naive pasienter)**

TERRAIN-studien innlemmet 375 kjemo- og antiandrogeneterapi-naive pasienter som ble randomisert til å motta enten enzalutamid i en dose på 160 mg én gang daglig (N = 184) eller bicalutamid i en dose på 50 mg én gang daglig (N = 191). Median PFS var 15,7 måneder for pasienter på enzalutamid, mot 5,8 måneder for pasienter på bicalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34, 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Progresjonsfri overlevelse ble definert som sykdomsprogresjon påvist ved radiografi i en objektiv og uavhengig sentral vurdering, skjelettrelaterte hendelser, oppstart av ny antineoplastisk behandling eller dødsfall uavhengig av årsak dersom ingen av de tidligere nevnte hendelsene inntraff før død. Det ble observert tilsvarende forbedring i PFS for alle forhåndsspesifiserte undergrupper av pasienter.

### **CRPC2-studien (AFFIRM) (pasienter som hadde fått kjemoterapi tidligere)**

Effekten og sikkerheten til enzalutamid hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte, som hadde fått docetaxel og som brukte en LHRH-analog (GnRH) eller hadde gjennomgått orkiektomi, ble vurdert i en randomisert, placebo-kontrollert, klinisk multisenter fase III-studie. Til sammen 1199 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta enten enzalutamid oralt i en dose på 160 mg én gang daglig (N = 800) eller placebo én gang daglig (N = 399). Pasientene ble tillatt, men ikke pålagt, å ta prednison (maksimal tillatt daglig dose var 10 mg prednison eller tilsvarende). Pasienter randomisert til en av armene skulle fortsette behandlingen inntil sykdomsprogresjon (definert som bekreftet radiografisk progresjon eller forekomst av en skjelettrelatert hendelse) og initiering av ny systemisk antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet eller seponering.

Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 69 år (omfang 41–92), og rasemessig fordeling var 93 % kaukasiske, 4 % svarte, 1 % asiatiske og 2 % andre. ECOG-funksjonsskåre var 0–1 hos 91,5 % av pasientene og 2 hos 8,5 % av pasientene; 28 % hadde en gjennomsnittlig Brief Pain Inventory-skåre på  $\geq 4$  (gjennomsnitt av pasientens verste rapporterte smerte i løpet av de siste 24 timene beregnet i sju dager før randomisering). De fleste pasientene (91 %) hadde metastaser i skjelettet, og 23 % hadde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved inngangen til studien hadde 41 % av de randomiserte pasientene bare PSA-progresjon, mens 59 % av pasientene hadde radiografisk progresjon. Femtién prosent (51 %) av pasientene ble behandlet med bisfosfonater ved baseline.

AFFIRM-studien utelukket pasienter med medisinske tilstander som kan predisponere for krampeanfoll (se pkt. 4.8), og legemidler kjent for å senke terskelen for krampeanfoll, i tillegg til klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom som ukontrollert hypertensjon, nylig myokardinfarkt eller ustabil angina, hjertesvikt av New York Heart Association-klasse III eller IV (med mindre ejsjonsfraksjonen var  $\geq 45$  %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blokk (uten permanent pacemaker).

Protokollens forhåndsspesifiserte interimanalyser etter 520 dødsfall viste en statistisk signifikant superioritet i total overlevelse hos pasienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (Tabell 3 og Figur 4 og 5).

**Tabell 3: Total overlevelse for pasienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studien (Intent-to-Treat-analyse)**

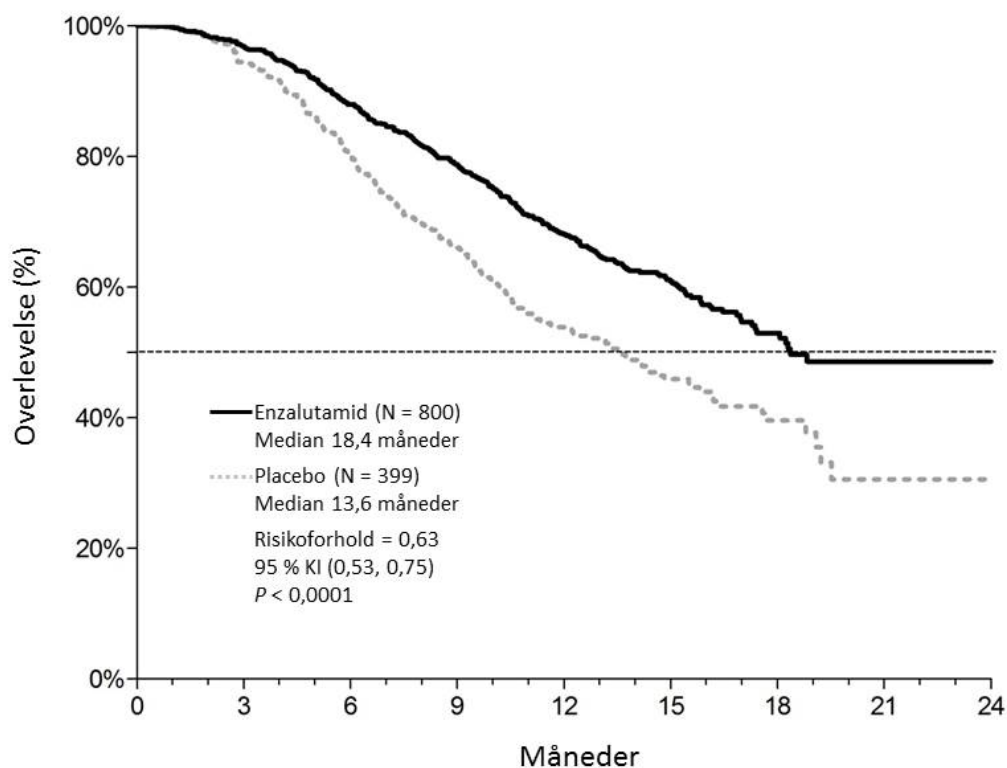
|  | <b>Enzalutamid (N = 800)</b> | <b>Placebo (N = 399)</b> |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Dødsfall (%)                           | 308 (38,5 %)                 | 212 (53,1 %)             |
| Median overlevelse (måneder) (95 % KI) | 18,4 (17,3, NR)              | 13,6 (11,3, 15,8)        |
| p-verdi <sup>a</sup>                   | < 0,0001                     |                          |
| Risikoforhold (95 % KI) <sup>b</sup>   | 0,631 (0,529, 0,752)         |                          |

<sup>a</sup> P-verdien er avledet fra en logranktest stratifisert ved ECOG-funksjonsskåre (0–1 vs. 2) og gjennomsnittlig smerteskåre (< 4 vs. ≥ 4)

<sup>b</sup> Risikoforhold er avledet fra en stratifisert proporsjonal faremodell. Risikoforhold < 1 er i fordel av enzalutamid

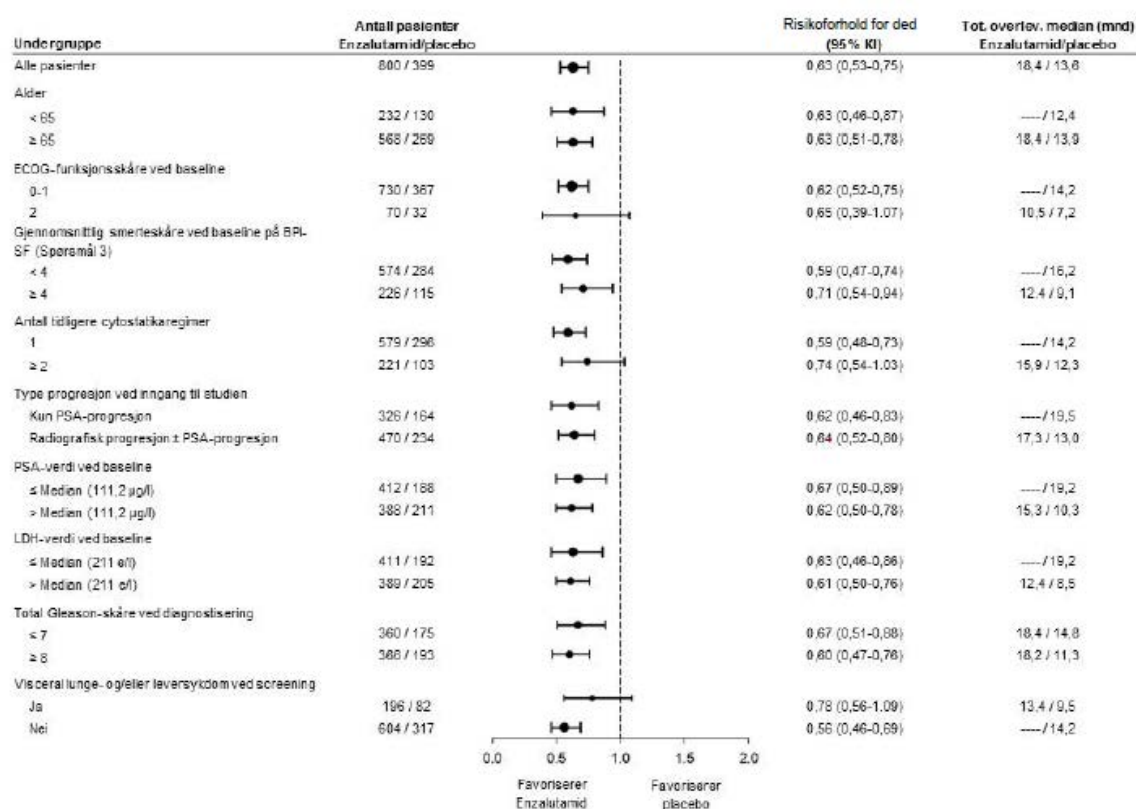
NR, not reached (ikke oppnådd).

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



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

**Figur 5: Total overlevelse etter undergruppe i AFFIRM-studien – Risikoforhold og 95 % konfidensintervall**



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

I tillegg til den observerte forbedringen i total overlevelse, favoriserte de sekundære nøkkelpunktene (PSA-progresjon, radiografisk progresjonsfri overlevelse og tid til første skjelettrelaterte hendelse) enzalutamid og var statistisk signifikante etter justering for multipel testing.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse, slik den ble vurdert av undersøkeren ved bruk av RECIST v. 1.1 for bløtvev og tilsynskomst av 2 eller flere benlesjoner ved skjelettskanning, var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,404, 95 % KI: [0,350, 0,466]; p < 0,0001). Analysen omfattet 216 dødsfall uten dokumentert progresjon og 645 dokumenterte progresjonshendelser, hvorav 303 (47 %) skyldtes bløtvevsprogresjon, 268 (42 %) skyldtes progresjon av skjelettlesjoner og 74 (11 %) skyldtes lesjoner i både bløtvev og skjelett.

Bekreftet reduksjon av PSA på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for pasienter behandlet med enzalutamid, og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for pasienter som fikk placebo (p < 0,0001). Mediantid til PSA-progresjon var 8,3 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,248, 95 % KI: [0,204, 0,303]; p < 0,0001).

Mediantid til første skjelettrelaterte hendelse var 16,7 måneder for pasienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,688, 95 % KI: [0,566, 0,835]; p < 0,0001). En skjelettrelatert hendelse ble definert som strålebehandling eller skjelettkirurgi, patologisk skjelettfaktur, spinalkompresjon eller endring av antineoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter. Analysen omfattet 448 skjelettrelaterte hendelser, hvorav 277 hendelser (62 %) var strålebehandling av skjelettet, 95 hendelser (21 %) var spinalkompresjon, 47 hendelser (10 %) var patologisk skjelettfaktur, 36 hendelser (8 %) var endring i anti-neoplastisk behandling for å behandle skjelettsmerter, og 7 hendelser (2 %) var skjelettkirurgi.



## **9785-CL-0410-studien (enzalutamid post abirateron hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft)**

Studien var en enkeltarmstudie med 214 pasienter med progredierende metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft som fikk enzalutamid (160 mg én gang daglig) etter minst 24 ukers behandling med abirateronacetat pluss prednison. Median rPFS (radiologisk progresjonsfri overlevelse, studiens primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % KI: 6,1, 8,3). Median OS ble ikke nådd. PSA-respons (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline) var 22,4 % (95 % KI: 17,0, 28,6).

For de 145 pasientene som tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % KI: 5,5, 10,8). PSA-responsen var 23,2 % (95 % KI: 13,9, 34,9).

For de 69 pasientene som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % KI: 5,7, 8,3). PSA-responsen var 22,1 % (95 % KI: 15,6, 29,7).

Til tross for at det hos noen pasienter var begrenset respons på behandling med enzalutamid etter abirateron, er årsaken til dette funnet foreløpig ikke kjent. Studiens design kunne verken identifisere hvilke pasienter som sannsynligvis vil ha nytte av behandlingen, eller i hvilken rekkefølge det er optimalt å gi enzalutamid og abirateron.

### Eldre

Av de 1671 pasientene i fase III-studier som fikk enzalutamid, var 1261 pasienter (75 %) minst 65 år, og 516 pasienter (31 %) var minst 75 år. Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom disse eldre pasientene og de yngre pasientene.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enzalutamid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved prostatacarcinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Enzalutamid løses dårlig i vann. I dette preparatet økes løseligheten til enzalutamid ved hjelp av kaprylkaproyl-makrogolglyserider som emulgator/surfaktant. I prekliniske studier økte absorpsjonen av enzalutamid ved oppløsning i kaprylkaproyl-makrogolglyserider.

Farmakokinetikken til enzalutamid er evaluert hos pasienter med prostatakraft og hos friske mannlige forsøkspersoner. Gjennomsnittlig terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 5,8 dager (omfang 2,8 til 10,2 dager), og steady state oppnås etter om lag en måned. Ved daglig oral administrasjon akkumuleres enzalutamid om lag 8,3 ganger i forhold til én enkelt dose. De daglige fluktuasjonene i plasmakonsentrasjonene er lave (topp-til-bunn-forhold på 1,25). Clearance av enzalutamid skjer hovedsakelig via levermetabolismen, og danner en aktiv metabolitt som er like aktiv som enzalutamid og som sirkulerer ved om lag samme plasmakonsentrasjon som enzalutamid.

### Absorpsjon

Maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) av enzalutamid hos pasientene er observert 1 til 2 timer etter administrasjon. Basert på en massebalansestudie av mennesker, er oral absorpsjon av enzalutamid estimert til å være minst 84,2 %. Enzalutamid er ikke et substrat av efflukstransportørene P-gp eller BCRP. Ved steady state er de gjennomsnittlige  $C_{max}$ -verdiene for enzalutamid og dets aktive metabolitt henholdsvis 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23 % variasjonskoeffisient [CV]) og 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30 % CV).

Mat har ingen klinisk signifikant effekt på absorpsjonsomfanget. I kliniske forsøk ble Xtandi administrert uten hensyn til måltider.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) av enzalutamid hos pasientene etter én enkelt oral dose er 110 l (29 % CV). Distribusjonsvolumet til enzalutamid er større enn volumet av kroppens totale vanninnhold, noe som indikerer omfattende ekstravaskulær distribusjon. Studier på gnagere indikerer at enzalutamid og dets aktive metabolitt kan krysse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid er 97 % til 98 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Den aktive metabolitten er 95 % bundet til plasmaproteiner. Det var ingen proteinbindingsfortrengning mellom enzalutamid og andre sterkt bundne legemidler (warfarin, ibuprofen og salisylsyre) *in vitro*.

### Biotransformasjon

Enzalutamid gjennomgår en omfattende metabolisering. Det finnes to hovedmetabolitter i humant plasma: N-desmetylenzalutamid (aktiv) og et karboksylsyrederivat (inaktiv). Enzalutamid metaboliseres via CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen av den aktive metabolitten. *In vitro* metaboliseres N-desmetylenzalutamid til karboksylsyremetabolitten ved karboksylesterase 1, som også spiller en liten rolle i metaboliseringen av enzalutamid til karboksylsyremetabolitten. N-desmetylenzalutamid ble ikke metabolisert av CYP-er *in vitro*.

Under klinisk bruk er enzalutamid en sterk induktor av CYP3A4, en moderat induktor av CYP2C9 og CYP2C19, og har ingen klinisk relevant effekt på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) av enzalutamid hos pasientene er i området 0,520 - 0,564 l/t.

Etter oral administrasjon av <sup>14</sup>C-enzalutamid, blir 84,6 % av radioaktiviteten gjenfunnet 77 dager etter dosen: 71,0 % blir gjenfunnet i urin (hovedsakelig som den inaktive metabolitten, med spormengder av enzalutamid og den aktive metabolitten), og 13,6 % blir gjenfunnet i fæces (0,39 % av dosen som uendret enzalutamid).

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

*In vitro*-data indikerer at enzalutamid og dets hovedmetabolitter ikke hemmer de følgende transportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

### Linearitet

Det er ikke observert noen større avvik fra doseproporsjonaliteten i dosespekteret 40 til 160 mg. C<sub>min</sub>-verdiene for enzalutamid og dets aktive metabolitt ved steady-state hos enkeltpasienter holdt seg konstant under mer enn ett års kronisk behandling, noe som viser en tidslinær farmakokinetikk når steady-state først er nådd.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke fullført noen formell studie av enzalutamid ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med serumkreatinin > 177 µmol/l (2 mg/dl) ble utelukket fra kliniske forsøk. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er det ikke nødvendig med noen dosejustering for pasienter med beregnede kreatininclearance-verdier (CrCL) ≥ 30 ml/min (estimert ved hjelp av Cockcroft og Gault-formelen). Enzalutamid har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom, og det bør utvises forsiktighet ved behandling av disse pasientene. Det er usannsynlig at enzalutamid vil bli fjernet i signifikant grad ved intermitterende hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon hadde ingen uttalt effekt på den totale eksponeringen for enzalutamid eller dens aktive metabolitt. Legemidlets halveringstid var imidlertid fordoblet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner (10,4 dager sammenlignet med 4,7 dager), kanskje forbundet med økt vevsfordeling.

Farmakokinetikken til enzalutamid ble undersøkt hos personer med lett (N = 6), moderat (N = 8) eller alvorlig (N = 8) nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C) ved baseline, og hos 22 matchede kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Etter én enkelt oral 160 mg dose enzalutamid, økte AUC og C<sub>max</sub> for enzalutamid hos personer med lett nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 5 % og 24 %, og AUC og C<sub>max</sub> for enzalutamid hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 29 % og ble redusert med 11 %, og AUC og C<sub>max</sub> for enzalutamid hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 5 % og ble redusert med 41 % sammenlignet med friske kontrollpersoner. For summen av ubundet enzalutamid pluss den ubundne aktive metabolitten økte AUC og C<sub>max</sub> hos personer med lett

nedsatt leverfunksjon med henholdsvis 14 % og 19 %, og AUC og  $C_{\max}$  hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 14 % og ble redusert med 17 %, og AUC og  $C_{\max}$  hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon henholdsvis økte med 34 % og ble redusert med 27 % sammenlignet med friske kontrollpersoner.

#### Rase

De fleste pasientene i de kliniske forsøkene (> 84 %) var kaukasiske. Basert på farmakokinetiske data fra en studie på japanske pasienter med prostatakreft, var det ingen kliniske relevante forskjeller i eksponering mellom japanere og kaukasere. Det foreligger utilstrekkelig med data til å kunne evaluere potensielle forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene for enzalutamid hos andre raser.

#### Eldre personer

Det ble ikke observert noen klinisk relevant effekt av alder på farmakokinetikken til enzalutamid i de farmakokinetiske populasjonsanalysene.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Enzalutamidbehandling av drektige mus resulterte i en økt forekomst av embryo-/fosterdødelighet og eksterne endringer og skjelettendringer. Det ble ikke gjennomført studier av reproduksjonstoksiske effekter av enzalutamid, men i studier på rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) ble det observert atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i reproduksjonssystemet, noe som er sammenfallende med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid. I studier på mus (4 uker), rotter (4 og 26 uker) og hunder (4, 13 og 39 uker) var endringer i forplantningsorganene forbundet med enzalutamid lavere organvekt, med atrofi i prostata og epididymis. Leydig-cellehypertrofi og/eller hyperplasi ble observert hos mus (4 uker) og hunder (39 uker). Ytterligere endringer i reproduksjonsvevet omfattet hypertrofi/hyperplasi av hypofysen og atrofi i sædvesiklene hos rotter, og testikulær hypospermi og degenerering i de seminiferøse tubuli hos hunder. Det ble observert kjønnsforskjeller i melkekjertlene hos rotte (atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Endringene i forplantningsorganene hos begge artene var forenlige med den farmakologiske aktiviteten til enzalutamid og ble reversert eller delvis leget etter en 8-ukers restitusjonsperiode. Det var ingen andre viktige endringer i klinisk patologi eller histopatologi i noe annet organsystem, inkludert lever, hos noen av artene.

Studier av drektige rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fosteret. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket  $^{14}\text{C}$ -enzalutamid hos rotter på dag 14 av graviditeten, i en dose på 30 mg/kg (~ 1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet hos fosteret nådd 4 timer etter administrasjon og var lavere enn i plasma hos mor med et vev/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten hos fosteret ble redusert til 0,08 ganger maksimumskonsentrasjonen 72 timer etter administrasjon.

Studier av diende rotter har vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter skilles ut i melken hos rotter. Etter oral administrasjon av radioaktivt merket  $^{14}\text{C}$ -enzalutamid til diende rotter, i en dose på 30 mg/kg (~ 1,9 ganger maksimumsdosen som er indisert hos mennesker), ble maksimal radioaktivitet i melken nådd 4 timer etter administrasjon og var opptil 3,54 ganger høyere enn i plasma hos mor. Studieresultater har også vist at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til vevet hos nyfødte rotter via melken og deretter elimineres.

Enzalutamid induserte ikke mutasjoner ved mikrobiell mutagenese (Ames-test) og var ikke klastogen verken i den cytogenetiske *in vitro*-målingen med lymfomceller fra mus eller den mikronukleære *in vivo*-testen hos mus. Det er ikke gjennomført langsiktige dyrestudier for å evaluere det karsinogene potensialet til enzalutamid. Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Innhold i kapsel

Kaprylkaproyl-makrogol-8-glyserider

Butylhydroksyanisol (E320)

Butylhydroksytoluen (E321)

#### Kapselskall

Gelatin

Sorbitol-sorbitan-løsning

Glyserol

Titandioksid (E171)

Renset vann

#### Blekk

Svart jernoksid (E172)

Polyvinylacetat-ftalat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kartongfolder med PVC/PCTFE/aluminium-blister med 28 myke kapsler. Hver kartong inneholder 4 foldere (112 kapsler).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 8 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG MED BLÅ ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg myke kapsler  
enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder sorbitol (E420).  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/846/001 112 myke kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FOLDER UTEN BLÅ ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg myke kapsler  
enzalutamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder sorbitol (E420).  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 myke kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Mandag  
Tirsdag  
Onsdag  
Torsdag  
Fredag  
Lørdag  
Søndag

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xtandi 40 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER  
(BLISTER)**

**BLISTERFOLIE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xtandi 40 mg

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Xtandi 40 mg myke kapsler enzalutamid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xtandi er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xtandi
3. Hvordan du bruker Xtandi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xtandi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Xtandi er, og hva det brukes mot

Xtandi inneholder virkestoffet enzalutamid. Xtandi brukes til å behandle voksne menn med prostatakreft som har spredt seg til andre deler av kroppen.

#### Hvordan Xtandi virker

Xtandi er et legemiddel som virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner som kalles androgener (som testosteron). Ved å blokkere androgenene hindrer enzalutamid at prostatakreftcellene vokser og deler seg.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Xtandi

##### Bruk ikke Xtandi:

- dersom du er allergisk overfor enzalutamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller kan bli gravid (se "Graviditet, amming og fertilitet").

#### Advarsler og forsiktighetsregler

##### Krampeanfll

Det ble rapportert om krampeanfll hos 5 per 1000 personer som har tatt Xtandi, og færre enn én av 1000 personer som har tatt placebo. (Se også «Andre legemidler og Xtandi» i dette punktet og punkt 4 «Mulige bivirkninger»).

Noen situasjoner der du kan ha forhøyet risiko for krampeanfll er:

- Dersom du tidligere har hatt krampeanfll
- Dersom du har fått en alvorlig hodeskade eller tidligere har hatt hodeskade
- Dersom du har hatt visse former for slag
- Dersom du har hatt hjernesvulst eller kreft som har spredt seg til hjernen
- Dersom du enten regelmessig eller av og til drikker svært store mengder alkohol
- Dersom du tar en medisin som kan forårsake krampeanfll, eller som kan øke sjansene for å få krampeanfll (se «Andre legemidler og Xtandi» nedenfor)



Dersom du får et krampeanfall under behandlingen:  
Slutt å ta Xtandi og ikke ta flere kapsler. Kontakt lege så snart som mulig.

#### Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES, en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig. (Se også pkt. 4 «Mulige bivirkninger»).

Rådfør deg med lege før du bruker Xtandi

- Dersom du tar blodfortynnende medisiner (f.eks. warfarin, acenokumarol)
- Dersom du har problemer med leveren
- Dersom du har problemer med nyrene

Rådfør deg med legen hvis du har noe av det følgende:

Hjerte- eller karsykdommer, iberegnet hjerterytmeproblemer (arytmi), eller får behandling med legemidler for disse tilstandene. Risikoen for hjerterytmeproblemer kan øke ved bruk av Xtandi.

**Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg eller du er usikker.**

#### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn og ungdom.

#### **Andre legemidler og Xtandi**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må vite navnet på medisinene du tar. Ta med en liste til legen slik at du kan vise den når du får forskrevet en ny medisin. Du bør ikke begynne eller slutte å ta noen medisin før du har snakket med legen som forskrev Xtandi.

Informér legen dersom du tar noen av de følgende legemidlene. Når disse legemidlene tas samtidig med Xtandi, kan de øke risikoen for krampeanfall:

- Visse legemidler som brukes til å behandle astma og andre luftveissykdommer (f.eks. aminofyllin, teofyllin)
- Legemidler som brukes til å behandle visse psykiatiske lidelser som depresjon og schizofreni (f.eks. klorpromazin, risperidon, ziprasidon, bupropion, litium, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- Visse smertestillende legemidler (f.eks. petidin)

Informér legen dersom du tar følgende medisiner. Disse medisinene kan påvirke effekten av Xtandi, eller Xtandi kan påvirke effekten av disse medisinene:

Dette omfatter medisiner som brukes for å:

- senke kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- behandle smerter (f.eks. fentanyl, tramadol)
- behandle kreft (f.eks. kabazitaxel)
- behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
- behandle visse psykiatiske lidelser som alvorlig angst eller schizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
- behandle søvnforstyrrelser (f.eks. zolpidem)
- behandle hjertesykdommer eller senke blodtrykket (f.eks. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- behandle alvorlige betennelsesykdommer (f.eks. deksametason, prednisolon)
- behandle HIV-infeksjon (f.eks. indinavir, ritonavir)
- behandle bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, doksykyklin)

- behandle sykdommer i skjoldbruskkjertelen (f.eks. levotyrosin)
- behandle urinsyregikt (f.eks. kolkisin)
- motvirke hjertesykdom eller slag (dabigatraneteksilat)

Xtandi kan påvirke noen legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol) eller øke risikoen for hjerterytmeproblemer når det brukes sammen med en del andre legemidler (f.eks. metadon (som brukes til smertelindring og som del av detoksifisering ved narkotikaavhengighet), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika brukt ved alvorlige psykiske lidelser).

Informér legen dersom du tar noen av medisinene som er nevnt ovenfor. Det kan være nødvendig å justere dosen av Xtandi eller eventuelle andre medisiner som du tar.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

- **Xtandi er ikke for bruk hos kvinner.** Dette legemidlet kan medføre skader på fosteret eller potensiell spontanabort dersom det tas av en gravid kvinne. Det må ikke tas av kvinner som er gravide, kan bli gravide eller som ammer.
- Dette legemidlet kan muligens påvirke fruktbarheten hos menn.
- Dersom du har seksuell omgang med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom eller en annen effektiv prevensjonsmetode under behandling og i 3 måneder etter behandling med dette legemidlet. Dersom du har seksuell omgang med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte fosteret.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner, ettersom krampeanfallet er en av bivirkningene av Xtandi. Snakk med legen dersom du har forhøyet risiko for krampeanfallet (se pkt. 2).

### **Xtandi inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder sorbitol (en sukkertype). Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, må du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Xtandi**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 160 mg (fire kapsler), tatt på samme tid én gang daglig.

### **Inntak av Xtandi**

- Svelg kapslene hele med vann.
- Ikke tygg, løs opp eller åpne kapslene før svelging.
- Xtandi kan tas uavhengig av måltid.

Det kan hende at legen også forskriver andre legemidler mens du tar Xtandi.

### **Dersom du tar for mye av Xtandi**

Dersom du tar flere kapsler enn forskrevet, må du slutte å ta Xtandi og kontakte lege. Du kan ha forhøyet risiko for krampeanfallet eller andre bivirkninger.

### **Dersom du har glemt å ta Xtandi**

- Dersom du glemmer å ta Xtandi til vanlig tid, tar du den vanlige dosen så snart du husker det.
- Dersom du glemmer å ta Xtandi en hel dag, tar du den vanlige dosen neste dag.
- Dersom du glemmer å ta Xtandi i mer enn en dag, skal du kontakte lege umiddelbart.
- **Du må ikke ta en dobbelt dose** som erstatning for en glemt dose.

## **Dersom du avbryter behandling med Xtandi**

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet uten at legen har gitt beskjed om det.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Krampeanfall**

Krampeanfall ble rapportert hos 5 av 1000 personer som tok Xtandi, og færre enn én av 1000 personer som tok placebo.

Krampeanfall er mer sannsynlig dersom du tar mer enn den anbefalte dosen av dette legemidlet, dersom du tar visse andre legemidler, eller dersom du har høyere risiko enn normalt for krampeanfall (se pkt. 2).

**Dersom du får krampeanfall**, må du kontakte lege så raskt som mulig. Ikke ta mer av Xtandi.

### **Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)**

Det har vært rapportert sjeldne tilfeller av PRES (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer), en sjelden, reversibel tilstand som omfatter hjernen, hos pasienter som har blitt behandlet med Xtandi. Dersom du opplever krampeanfall, hodepine som forverrer seg, forvirring, blindhet eller andre synsproblemer, ta kontakt med legen din så raskt som mulig.

Andre mulige bivirkninger:

### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere)

Tretthet, hodepine, hetetokter, høyt blodtrykk

### **Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere)

Fall, benbrudd, nervøsitet, tørr hud, kløe, hukommelsesvansker, brystforstørrelse hos menn (gynekomasti), symptomer på rastløse ben (et ukontrollert behov for å bevege en del av kroppen, vanligvis beina), nedsatt konsentrasjon, glemsomhet

### **Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 brukere)

Hallusinasjoner, vansker med å tenke klart, lavt antall hvite blodlegemer

### **Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvekkelse, ryggmerter, endringer i EKG (QT-forlengelse), urolig mage inkludert kvalme, hudutslett, oppkast, hevelse i lepper, tunge og/eller svelg, redusert antall blodplater (som gir økt risiko for blødning eller blåmerker), diaré

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Xtandi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongfolderen og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke ta kapsler som lekker, er skadet eller viser tegn på ytre påvirkning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Xtandi

- Virkestoff er enzalutamid. Én kapsel inneholder 40 mg enzalutamid.
- Andre innholdsstoffer i kapselen er kaprylkaproyl-makrogol-8-glyserider, butylhydroksyanisol (E320) og butylhydroksytoluen (E321).
- Innholdsstoffene i kapselskallet er gelatin, sorbitol-sorbitan-løsning (se pkt. 2), glyserol, titandioksid (E171) og rensset vann.
- Innholdsstoffene i trykkfargen er svart jernoksid (E172) og polyvinylacetat-ftalat.

### Hvordan Xtandi ser ut og innholdet i pakningen

- Xtandi kapsler er hvite til off-white, avlange, myke kapsler (omkring 20 mm x 9 mm) med påskriften "ENZ" på den ene siden.
- Én eske inneholder 112 kapsler i 4 blisterfoldere à 28 kapsler.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ ÅÅÅÅ.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.