

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 40 mg enzalutamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 57,8 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Białe lub prawie białe podłużne kapsułki miękkie (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1)
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia  $\leq 2$ . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

#### *Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8*

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsulek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie - nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.

### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz przykłady w punkcie 4.5). Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników (patrz punkt 4.5), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów (patrz punkt 4.5) może się zwiększyć.

### Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) wynosiła  $\geq 45\%$ , pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

### Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

### Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (patrz punkt 4.5), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

### Substancje pomocnicze

Produkt Xtandi zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła (patrz punkt 4.8).

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na enzalutamid

#### *Inhibitory CYP2C8*

CYP2C8 odgrywa ważną rolę w eliminacji enzalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu gemfibrozylu, silnego inhibitora CYP2C8 (w dawce 600 mg dwa razy na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 326% oraz spadek  $C_{max}$  enzalutamidu o 18%. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 77% a  $C_{max}$  zmniejszyło o 19%. Należy unikać lub zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania enzalutamidu oraz silnych inhibitorów (np. gemfibrozyl) CYP2C8. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, dawkę enzalutamidu należy zmniejszyć do 80 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

#### *Inhibitory CYP3A4*

CYP3A4 odgrywa niewielką rolę w metabolizmie enzalutamidu. Po doustnym podaniu itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 200 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 41% oraz brak wpływu na  $C_{max}$ . W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 27% a  $C_{max}$  ponownie nie uległo zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz inhibitorów CYP3A4.

#### *Induktory CYP2C8 i CYP3A4*

Po doustnym podaniu ryfampicyny, umiarkowanego induktora CYP2C8 i silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zmniejszenie AUC dla sumy enzalutamidu i aktywnego metabolitu o 37% oraz brak wpływu na  $C_{max}$ . Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz induktorów CYP2C8 lub CYP3A4.

### Wpływ enzalutamidu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

#### *Indukcja enzymów*

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i zwiększa syntezę wielu enzymów i nośników, dlatego spodziewane są interakcje z wieloma powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami tych enzymów lub nośnikami. Zmniejszenie ich stężenia w osoczu może być znaczące i prowadzić do braku lub zmniejszenia ich klinicznego działania. Istnieje również ryzyko zwiększenia tworzenia się aktywnych metabolitów. Enzymami, które mogą być indukowane są CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i urydino 5-difosforo-glukuronozylotransferaza (UGTs – glukuronowy enzym sprzęgania). Mogą być indukowane białka transportu glikoproteiny P-gp i prawdopodobnie inne białka transportujące, np. białko oporności wielolekowej 2 (*ang. multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), białko oporności raka piersi (*ang. breast cancer resistant protein*, BCRP) i polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (*ang. organic anion transporting polypeptide 1*, OATP1B1).

Badania *in vivo* wykazały, że enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19. Jednoczesne stosowanie enzalutamidu (w dawce 160 mg raz na dobę) z pojedynczymi dawkami doustnymi leków będących substratami CYP, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, powodowało zmniejszenie AUC midazolamu (substrat CYP3A4) o 86%, zmniejszenie AUC S-warfaryny (substrat CYP2C9) o 56%, zmniejszenie AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) o 70%. Możliwa jest również indukcja UGT1A1. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z przerzutowym CRPC produkt Xtandi (160 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> podawane we wlewie co 3 tygodnie). AUC docetakselu zmniejszyło się o 12% [stosunek średniej geometrycznej (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], a  $C_{max}$  zmniejszyło się o 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Można spodziewać się interakcji z niektórymi produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez metabolizm lub transport aktywny. Jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta a dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne w oparciu o monitorowanie skuteczności lub

stężenia tych produktów w osoczu, należy unikać ich stosowania lub stosować je ostrożnie. Istnieje podejrzenie, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie induktorami enzymów.

Niektóre z produktów leczniczych, które mogą mieć na to wpływ:

- leki przeciwbólowe (np. fentanyl, tramadol)
- antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- przeciwzakrzepowe produkty lecznicze (np. acenokumarol, warfaryna)
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- betablokery (np. bisoprolol, propranolol)
- blokery kanałów wapniowych (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- glikozydy nasercowe (np. digoksyna)
- kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizolon)
- leki przeciwwirusowe stosowane w terapii HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna)
- hormony tarczycy (np. lewotyroksyna)

Pełne działanie indukujące enzalutamidu może nie wystąpić przed upływem około 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, kiedy to enzalutamid osiąga stacjonarne stężenie w osoczu, aczkolwiek pewne efekty indukcji mogą ujawnić się wcześniej. Pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1 należy monitorować w celu wykrycia możliwego zmniejszenia działania farmakologicznego (lub zwiększenia w przypadku powstawania aktywnych metabolitów) w trakcie pierwszego miesiąca leczenia enzalutamidem oraz rozważyć u nich dostosowanie dawki, jeśli konieczne. Ze względu na długi okres półtrwania enzalutamidu (5,8 dnia, patrz punkt 5.2), jego wpływ na enzymy może utrzymywać się przez miesiąc lub dłużej po zakończeniu przyjmowania enzalutamidu. W przypadku przerwania leczenia enzalutamidem może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki tych produktów leczniczych.

#### *Substraty CYP1A2 i CYP2C8*

Enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) nie wywoływał klinicznie istotnej zmiany wartości AUC lub  $C_{max}$  kofeiny (substrat CYP1A2) lub pioglitazonu (substrat CYP2C8). AUC pioglitazonu zwiększyło się o 20%, podczas gdy  $C_{max}$  zmniejszyło się o 18%. AUC i  $C_{max}$  kofeiny zmniejszyły się odpowiednio o 11% i 4%. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2C8 i produktu Xtandi.

#### *Substraty glikoproteiny P (P-gp)*

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid może być inhibitorem nośnika błonowego P-gp. Wpływ enzalutamidu na substraty P-gp nie został określony w badaniach *in vivo*, jednakże w warunkach klinicznych enzalutamid może być induktorem P-gp poprzez aktywację jądrowego receptora pregnanu (ang. *nuclear pregnane receptor*, PXR). Należy zachować ostrożność, jeśli jednocześnie z produktem Xtandi stosuje się substancje lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, będące substratami P-gp (np. kolchicyna, eteksylan dabigatran, digoksyna). Mogą one wymagać dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia optymalnego stężenia we krwi.

#### *Substraty BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1*

Na podstawie badań *in vitro* nie można wykluczyć, że enzalutamid hamuje aktywność białka BCRP i MRP2 (w jelicie), jak również nośnika anionów organicznych 3 (ang. *organic anion transporter 3*, OAT3) i nośnika kationów organicznych 1 (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (ogólnoustrojowo). Teoretycznie, istnieje możliwość indukcji tych nośników, ale wynik końcowy jest obecnie nieznany.

#### *Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*

Ponieważ leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xtandi z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid) przeciwartmicyznych produkt6w leczniczych, metadonem, moksyflokscyn6, lekami przeciwpfychotycznymi, itd. (patrz punkt 4.4).

#### Wpływ pokarmu na ekspozycj6 na enzalutamid

Pokarm nie ma istotnego klinicznie wpfywu na stopie6 ekspozycji na enzalutamid. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezale6nie od posi6k6w.

### **4.6 Wpływ na p6dno66, ci66 i laktacj6**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych klinicznych dotycz6cych stosowania produktu leczniczego Xtandi u kobiet w ci66 i nie jest on przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ci66 produkt mo6e dzia66 szkodliwie na p66d lub spowodowa6 poronienie (patrz punkt 5.3).

#### Antykoncepcja u m66czyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity s6 obecne w spermie. Je6eli pacjent, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesi6ce po zako6czeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobiet6 w ci66, powinien stosowa6 prezerwatyw6. Je6eli pacjent, w czasie leczenia oraz przez 3 miesi6ce po zako6czeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobiet6 w wieku rozrodczym, musi stosowa6 prezerwatyw6 oraz inn6 skuteczn6 metod6 antykoncepcji. Badania na zwierz6tach wykaza6y szkodliwy wpfyw na reprodukcj6 (patrz punkt 5.3).

#### Ci66

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Enzalutamid jest przeciwwskazany u kobiet, kt6re s6 w ci66 lub mog6 zaj66 w ci66 (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).

#### Karmienie piersi6

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie wiadomo, czy enzalutamid przenika do mleka ludzkiego. Enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikaj6 do mleka samic szczur6w (patrz punkt 5.3).

#### P6dno66

Badania na zwierz6tach wykaza6y, 6e enzalutamid ma negatywny wpfyw na uk6ad rozrodczy samc6w szczura i psa (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn**

Enzalutamid wywiera umiarkowany wpfyw na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn poniew66 zg6aszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy (patrz punkt 4.8). Pacjent6w, u kt6rych wyst6powa6y drgawki lub inne czynniki predysponuj6ce (patrz punkt 4.4) nale6y uprzedzi6 o ryzyku zwi6zonym z prowadzeniem pojazd6w i obs6ugiowaniem maszyn. Nie przeprowadzono bada6 dotycz6cych wpfywu enzalutamidu na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn.

### **4.8 Dzia6ania niepo66dane**

#### Podsumowanie profilu bezpiecze6stwa

Najcz66stszymi dzia6aniami niepo66danymi s6 astenia/zm6czenie, uderzenia gor6ca, b66l g6owy i nadci66nienie t6tnicze. Inne wa6ne dzia6ania niepo66dane obejmuj6 upadki, z66lamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropeni6.

Napad drgawkowy wyst6pi6 u 0,5% pacjent6w leczonych enzalutamidem, u 0,1% pacjent6w otrzymuj6cych placebo i u 0,3% pacjent6w leczonych bikalutamidem.

U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane i częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często: leukopenia neutropenia częstość nieznana*: trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana*: obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła
Zaburzenia psychiczne	często: lęk niezbyt często: omamy wzrokowe
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: ból głowy często: zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg niezbyt często: zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe częstość nieznana*: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia serca	częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: uderzenia gorąca, nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana*: nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: suchość skóry, świąd częstość nieznana*: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często: złamania** częstość nieznana*: ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często: ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: astenia/zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: upadki

\*Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

\*\* Obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Napad drgawkowy*

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 11 pacjentów (0,5%) spośród 2051 pacjentów leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u jednego pacjenta ( $< 0,1\%$ ) otrzymującego placebo i u jednego pacjenta (0,3%), któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.



W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów po chemioterapii, leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 7 pacjentów (0,9%) wystąpiły napady drgawkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo drgawki nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. W badaniu PREVAIL napad drgawkowy wystąpił u 1 pacjenta (0,1%) spośród 871 pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu i u jednego pacjenta (0,1%) otrzymującego placebo. W badaniach kontrolowanych bikalutamidem napady drgawkowe wystąpiły u 3 pacjentów (0,8%) spośród 380 pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, leczonych enzalutamidem i u 1 pacjenta (0,3%) spośród 387 otrzymujących bikalutamid.

W jednoramiennym badaniu oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 z 366 (2,2%) pacjentów leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04

#### Mechanizm działania:

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetaksemem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (*ang. Prostate-Specific Antigen, PSA*) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo.

W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAIL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24 tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o  $\geq 50\%$  proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność enzalutamidu określono w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach klinicznych 3. fazy [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] z udziałem pacjentów z postępującym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia deprywacją androgenów [analogiem LHRH lub pacjentów po obustronnej orchidektomii]. Do badania PREVAIL włączono pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, podczas gdy do badania AFFIRM włączono pacjentów leczonych uprzednio docetaksemem. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie analogiem LHRH lub byli po obustronnej orchidektomii. W grupie otrzymującej aktywne leczenie XTANDI produkt badany podawano doustnie w dawce 160 mg na dobę. W obu badaniach klinicznych pacjenci w grupach kontrolnych otrzymywali placebo i mogli dobrowolnie przyjmować prednizon (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika).

Zmiany stężenia PSA w surowicy, oceniane niezależnie od innych kryteriów, nie zawsze prognozują korzyść kliniczną. W związku z tym w obu badaniach zalecono, aby pacjenci kontynuowali leczenie aż do spełnienia kryteriów przerwania leczenia, jakie określono poniżej dla każdego z badań.

#### *Badanie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią)*

Całkowitą liczbę 1717 pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami, dotąd nieleczonych chemioterapią, zrandomizowano w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N=872) lub do grupy przyjmującej doustnie placebo raz na dobę (N=845). Do udziału w badaniu dopuszczono pacjentów z chorobą trzewną, pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa 1 lub 2 wg NYHA) w wywiadzie i pacjentów przyjmujących produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Wykluczono pacjentów z napadem drgawkowym w wywiadzie lub opisanym w wywiadzie czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia i pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim bólem spowodowanym rakiem gruczołu krokowego. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby (potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej, zdarzenie ze strony układu kostno- szkieletowego lub progresja kliniczna) i rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi lub badanym lekiem, lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W badanych grupach porównywano charakterystykę demograficzną pacjentów i wyjściowy stan zaawansowania choroby. Średni wiek wynosił 71 lat (zakres 42-93), a rozkład rasowy był następujący:

77% rasa kaukaska, 10% rasa azjatycka, 2% rasa czarna i 11% inna rasa lub rasa nieznana. Ocena stanu czynnościowego według skali ECOG wynosiła 0 u sześćdziesięciu ośmiu procent (68%) pacjentów i u 32% pacjentów wynosiła 1. U 67% pacjentów ocena bólu w punkcie początkowym, według skróconego formularza pomiaru bólu (*ang. Brief Pain Inventory Short Form*) (najmocniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin na skali od 0 do 10), wynosiła 0-1 (bez objawów) a u 32% pacjentów wynosiła 2-3 (łagodne objawy). U około 45% pacjentów w czasie włączenia do badania występowała mierzalna zmiana w tkankach miękkich, a u 12% pacjentów przerzuty trzewne (płuco i (lub) wątroba).

Równorzędnymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie (*ang. radiographic progression-free survival, rPFS*). Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano również korzyści: czas do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi, najlepszą odpowiedź ze strony tkanek miękkich, czas do pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego, odpowiedź PSA ( $\geq 50\%$  zmniejszenie wartości początkowej), czas do progresji PSA i czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P.

Progresję w ocenie radiologicznej oceniano przy użyciu obrazowania sekwencyjnego zgodnie z definicją według kryteriów Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (dla zmian kostnych) i (lub) kryteriów Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (dla zmian w tkankach miękkich). Analiza rPFS wykorzystywała ocenę progresji radiologicznej zweryfikowanej centralnie.

We wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej dla całkowitego przeżycia, przeprowadzonej po zaobserwowaniu 540 zgonów, leczenie enzalutamidem wykazało statystycznie znamienne poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem placebo, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 29,4% [*ang. Hazard Ratio* (HR)=0,706, (95% CI: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Analizę przeżywalności zaktualizowano po zaobserwowaniu 784 zgonów. Wyniki tej analizy były spójne z wynikami analizy okresowej (Tabela 2, Ryc. 1). Zaktualizowana analiza obejmowała 52% pacjentów leczonych enzalutamidem i 81% pacjentów przyjmujących placebo, którzy otrzymali kolejne terapie oporne na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, mogące wydłużać całkowite przeżycie.

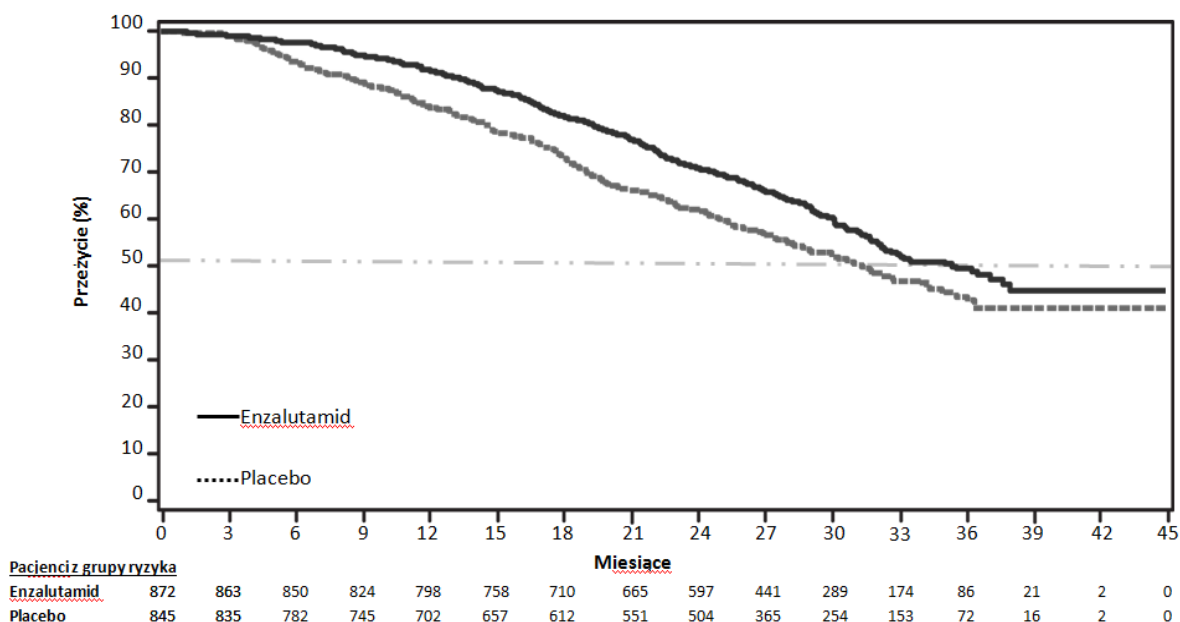
**Tabela 2: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**

	<b>Enzalutamid (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
Wcześniej zdefiniowana analiza okresowa		
Liczba zgonów (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Wartość P <sup>a</sup>	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
Zaktualizowana analiza czasu przeżycia		
Liczba zgonów (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Wartość P <sup>a</sup>	0,0002	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

<sup>a</sup> Wartość P pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank

<sup>b</sup> Wartość współczynnika ryzyka pochodzi z niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu  
NR, nie uzyskano.

**Ryc. 1: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w oparciu o zaktualizowaną analizę przeżycia w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**

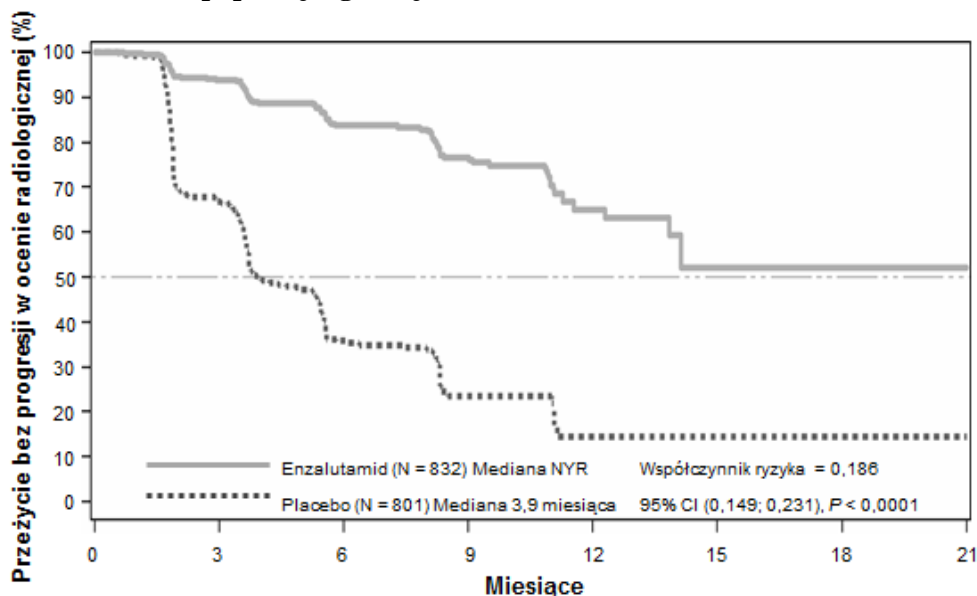


Ryc. 2: Zaktualizowana analiza całkowitego przeżycia według podgrup: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Podgrupa	Liczba pacjentów Enzalutamid/ Placebo	Współczynnik ryzyka zgonu (95% CI)
Wszyscy pacjenci	872/845	0,77 (0,67; 0,88)
Stan sprawności wg ECOG = 0	584/585	0,80 (0,67; 0,96)
Stan sprawności wg ECOG = 1	288/260	0,68 (0,54; 0,86)
Wiek < 75 lat	555/553	0,87 (0,72; 1,04)
Wiek ≥ 75 lat	317/292	0,62 (0,50; 0,78)
Region geograficzny – Ameryka Północna	218/208	0,88 (0,66; 1,17)
Region geograficzny – Europa	465/446	0,74 (0,61; 0,90)
Region geograficzny – reszta świata	189/191	0,71 (0,52; 0,97)
Choroba trzewna (płuca i/lub wątroba) – tak	98/106	0,69 (0,48; 1,01)
Choroba trzewna (płuca i/lub wątroba) – nie	774/739	0,78 (0,67; 0,91)

We wcześniej zdefiniowanej analizie rPFS wykazano statystycznie znaczącą poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 81,4% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,186 (95% CI: 0,149; 0,231), p<0,0001]. U sto osiemnastu (14%) pacjentów leczonych enzalutamidem i 321 (40%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zdarzenie. W grupie leczonej enzalutamidem nie uzyskano mediany rPFS (95% CI: 13,8, nie uzyskano), a w grupie leczonej placebo wynosiła ona 3,9 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,4) (ryc. 3). Spójną korzyść rPFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów (np. wiek, początkowy ogólny stan czynnościowy wg skali ECOG, początkowe wartości PSA i LDH, punktacja w skali Gleasona w momencie rozpoznania i choroba trzewna w momencie skriningu). Wcześniej zdefiniowana analiza rPFS z okresu obserwacji, na podstawie oceny badacza dotyczącej progresji potwierdzonej w ocenie radiologicznej, wykazała statystycznie znaczącą poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 69,3% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,307 (95% CI: 0,267; 0,353), p<0,0001]. Mediana rPFS wynosiła 19,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

**Ryc. 3: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji w ocenie radiologicznej w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**



**Pacjenci z grupy ryzyka**

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

W momencie analizy pierwszorzędowej zrandomizowano 1633 pacjentów.

Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności wykazano również statystycznie znamiennej poprawę dla następujących, prospektywnie zdefiniowanych punktów końcowych.

Mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi wynosiła 28,0 miesięcy dla pacjentów otrzymujących enzalutamid i 10,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,350, 95% CI: [0,303; 0,403], p<0,0001).

Odsetek pacjentów leczonych enzalutamidem ze zmianami mierzalnymi choroby na początku badania, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź ze strony tkanek miękkich wynosił 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) w porównaniu z 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) w grupie otrzymującej placebo. Różnica bezwzględna w obiektywnej odpowiedzi ze strony tkanek miękkich między ramieniem, w którym podawano enzalutamid i ramieniem, w którym podawano placebo wynosiła 53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%, p<0,0001). Całkowite odpowiedzi zgłoszono u 19,7% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo, a odpowiedzi częściowe zgłoszono u 39,1% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 3,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Enzalutamid znacząco zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego - o 28% [HR=0,718 (95% CI: 0,610; 0,844) wartość p<0,0001]. Zdarzenie ze strony układu kostno-szkieletowego zdefiniowano jako radioterapię lub zabieg chirurgiczny kości w leczeniu raka gruczołu krokowego, złamanie patologiczne kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmianę leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego. Analiza obejmowała 587 zdarzeń ze strony układu kostno-szkieletowego, spośród których 389 zdarzeń (66,3%) dotyczyło radioterapii kości, 79 zdarzeń (13,5%) to ucisk rdzenia kręgowego, 70 zdarzeń (11,9%) to złamania patologiczne, 45 zdarzeń (7,6%) to zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego, a 22 zdarzenia (3,7%) to zabiegi chirurgiczne kości.

Pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazali istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie wartości początkowej) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% wobec 3,5% (różnica=74,5%, p<0,0001).

Mediana czasu do progresji PSA według kryteriów PCWG2 wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 2,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo [HR=0,169, (95% CI: 0,147; 0,195), p<0,0001].

Leczenie enzalutamidem zmniejszyło ryzyko degradacji FACT-P o 37,5% w porównaniu z placebo (p<0,001). Mediana czasu do degradacji FACT-P wynosiła 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

#### *Badanie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacjenci nieotrzymujący wcześniej chemioterapii)*

Do badania TERRAIN włączono 375 pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii i leczenia antyandrogenami i zrandomizowano ich do grupy otrzymującej enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 184) albo do grupy, której podawano bikalutamid w dawce 50 mg raz na dobę (N = 191). Mediana PFS wynosiła 15,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej bikalutamid [HR=0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p<0,0001]. Czas przeżycia bez progresji zdefiniowano jako czas bez obiektywnych cech progresji radiologicznej potwierdzony niezależną, centralną oceną, po którym wystąpiły powikłania ze strony układu kostnego, rozpoczęto leczenie przeciwnowotworowe lub nastąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpiło pierwsze. Stałą korzyść w postaci PFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów.

#### *Badanie CRPC2 (AFFIRM) (pacjenci otrzymujący uprzednio chemioterapię)*

Skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu u pacjentów z CRPC z przerzutami, leczonych uprzednio docetaksem i stosujących analog LHRH lub po orchidektomii oceniano w randomizowanym kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu klinicznym 3. fazy. Całkowitą liczbę 1199 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 800) lub placebo raz na dobę (N = 399). Pacjentom pozwolono na dobrowolne przyjmowanie prednizonu (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika). Pacjentów zrandomizowano do ramienia, w którym kontynuowano leczenie do momentu progresji choroby (określonej jako potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej lub wystąpienie objawów ze strony układu kostnego-szkieletowego) i rozpoczęcia nowego, układowego leczenia przeciwnowotworowego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania.

Poniższe cechy demograficzne oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby były równomiernie rozłożone w ramionach badania. Średni wiek wynosił 69 lat (zakres 41-92). Rozkład rasowy był następujący: 93% rasa kaukaska, 4% rasa czarna, 1% rasa azjatycka oraz 2% inna rasa. Ogólny stan czynnościowy według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) u 91,5% pacjentów wynosił od 0 do 1 oraz 2 dla 8,5% pacjentów. U 28% pacjentów średnia ocena bólu wynosiła  $\geq 4$  (ból oceniany wg skali pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory*, BPI), jest to średnia ze zgłaszanych przez pacjenta przypadków najmocniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, obliczona na siedem dni przed randomizacją). U większości pacjentów (91%) wystąpiły przerzuty do kości, u 23% pacjentów przerzuty objęły płuca i (lub) wątrobę. Na początku badania, u 41% zrandomizowanych pacjentów występowała progresja tylko w odniesieniu do stężenia PSA, natomiast u 59% pacjentów występowała progresja potwierdzona oceną radiologiczną. Na początku badania 51% pacjentów przyjmowało bisfosfoniary.

Z badania AFFIRM wyłączono pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8) oraz przyjmujących produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, oraz pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami układu krążenia, takimi jak niekontrolowane nadciśnienie, przebyte niedawno zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dusznica, niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*) (chyba, że frakcja wyrzutowa wynosiła  $\geq 45\%$ ), istotne klinicznie komorowe zaburzenia rytmu lub blok przedsionkowo-komorowy (bez stałego rozrusznika serca).

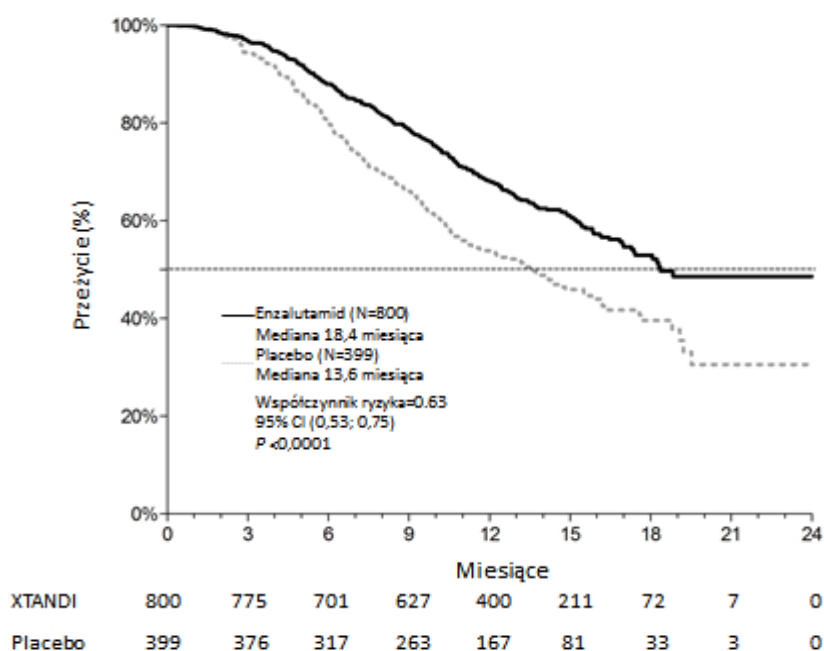
Protokół wcześniej zdefiniowanej analizy okresowej, przeprowadzonej po śmierci 520 pacjentów, wykazał statystycznie istotną wyższość czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących enzalutamid, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (Tabela 3 oraz Ryc. 4 i 5).

**Tabela 3: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**

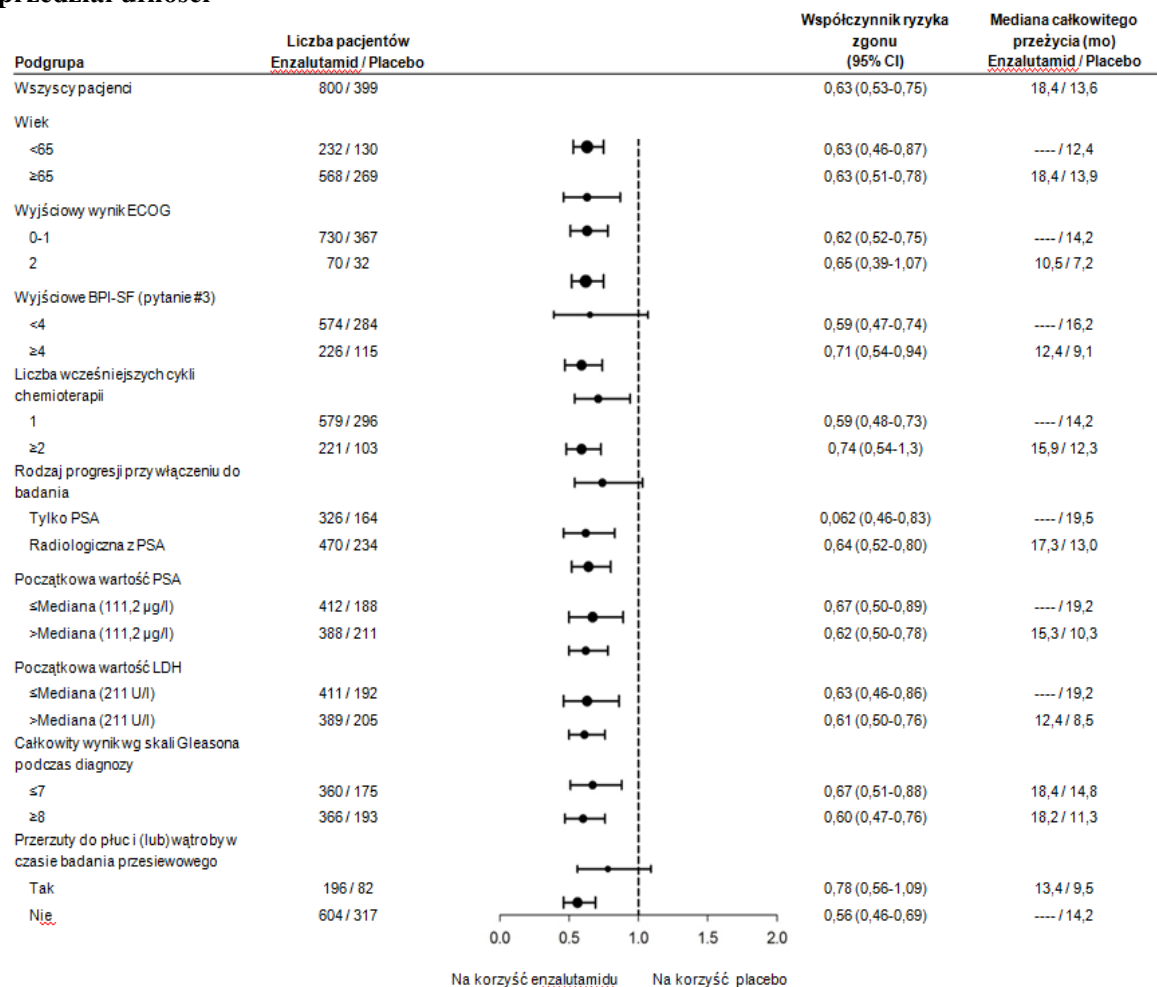
	<b>Enzalutamid (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Zgony (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,631 (0,529; 0,752)	

- wartość p pochodzi z testu log-rank, stratyfikowanego wg oceny stanu czynnościowego ECOG (0,1 vs. 2) i średniej oceny bólu (< 4 vs. ≥ 4)
- wartość Współczynnika Ryzyka pochodzi z proporcjonalnie stratyfikowanego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu  
NR, nie uzyskano.

**Ryc. 4: Krzywe Kaplana- Meiera dla całkowitego przeżycia w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**



**Ryc. 5: Całkowite przeżycie w podgrupach w badaniu AFFIRM - współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności**



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

Dodatkowo, obserwowana poprawa w całkowitym czasie przeżycia, kluczowe, drugorzędowe punkty końcowe (progresja PSA, czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oraz czas, po którym wystąpiły pierwsze objawy ze strony układu kostnego) faworyzowały enzalutamid i były znaczące statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych.

Czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oceniony przez badaczy za pomocą kryteriów RECIST wersja 1,1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) dla tkanek miękkich oraz poprzez obecność w badaniu kości 2 lub więcej zmian patologicznych, wynosił 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 2,9 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466];  $p < 0,0001$ ). Analiza obejmowała 216 zgonów bez udokumentowanej progresji oraz 645 zgonów z udokumentowaną progresją, spośród których 303 (47%) były związane z progresją zmian w tkankach miękkich, 268 (42%) było związanych z progresją zmian patologicznych w kościach oraz 74 (11%) były związane zarówno ze zmianami w tkankach miękkich, jak i kościach.

Potwierdzone zmniejszenie PSA o 50% lub 90% wynosiło odpowiednio 54% oraz 24,8% dla pacjentów leczonych enzalutamidem, natomiast dla pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 1,5% oraz 0,9% ( $p < 0,0001$ ). Mediana do progresji PSA wynosiła 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 3,0 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,248; 95% CI: [0,204; 0,303];  $p < 0,0001$ ).



Mediana do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostno-szkieletowego, wynosiła 16,7 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 13,3 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,688; 95% CI: [0,566; 0,835];  $p < 0,0001$ ). Objawy ze strony układu kostnego zdefiniowano jako wymagające radioterapii lub zabiegów chirurgicznych kości, złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego. Analiza obejmowała 448 zdarzeń dotyczących układu kostnego, spośród których 277 (62%) zdarzeń dotyczyło radioterapii kości, 95 (21%) ucisku rdzenia kręgowego, 47 (10%) złamań patologicznych, 36 (8%) zmiany leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego oraz 7 (2%) zabiegu chirurgicznego kości.

*Badanie 9785-CL-0410 (podawanie enzalutamidu po leczeniu abirateronem u pacjentów z przerzutowym CRPC)*

Do badania z pojedynczym ramieniem włączono 214 pacjentów z progresją w przebiegu przerzutowego CRPC, którym podawano enzalutamid (160 mg raz na dobę) po co najmniej 24-tygodniowym, wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu, jednocześnie przyjmujących prednizon. Mediana rPFS (czas przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie, pierwszorzędowy punkt końcowy badania) wynosiła 8,1 miesiąca (95% CI: 6,1; 8,3). Nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS). Odpowiedź PSA (zdefiniowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) wynosiła 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). U 145 pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię, mediana rPFS wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI: 5,5; 10,8). Odpowiedź PSA uzyskano u 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). U 69 pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii, mediana rPFS wynosiła 8,1 miesiąca (95% CI: 5,7; 8,3). Odpowiedź PSA uzyskano u 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7). Chociaż u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie enzalutamidem po stosowaniu abirateronu była niewielka, przyczyna tego obecnie nie jest znana. Projekt badania nie umożliwił zidentyfikowania pacjentów, którzy prawdopodobnie odnieśli korzyści z leczenia ani kolejności, w jakiej należy optymalnie podawać enzalutamid i abirateron.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach 3. fazy, spośród 1671 pacjentów, którzy otrzymywali enzalutamid, 1261 pacjentów (75%) było w wieku 65 lat i powyżej, a 516 pacjentów (31%) w wieku 75 lat i powyżej. Nie obserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań enzalutamidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka prostaty (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makrogolicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makrogolicerydach kaprylokapronianów.

Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ( $t_{1/2}$ ) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

### Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) enzalutamidu obserwuje się 1 do 2 godzin po podaniu. W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorpcji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp) lub BCRP. W stanie stacjonarnym, średnia wartość  $C_{max}$  enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio 16,6 µg/ml (23% współczynnika zmienności [CV]) oraz 12,7 µg/ml (30% CV).

Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg.

Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty lecznicze wiążące się w wysokim stopniu z białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

### Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5). Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*.

W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

### Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h.

Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}C$ , 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu).

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

### Liniowość

Nie zaobserwowano większych odchyłeń od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło  $> 177 \mu\text{mol/l}$  ( $2 \text{ mg/dl}$ ) wyłączono z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (*ang. calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamidu nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) lub w krańcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzalutamid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania enzalutamidu zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową.

Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi ( $N = 6$ ), umiarkowanymi ( $N = 8$ ) lub ciężkimi ( $N=8$ ) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym  $160 \text{ mg}$  enzalutamidu, wartości AUC i  $C_{\text{max}}$  enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a  $C_{\text{max}}$  zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast  $C_{\text{max}}$  zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i  $C_{\text{max}}$  u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a  $C_{\text{max}}$  zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast  $C_{\text{max}}$  zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.

#### Rasa

Większość pacjentów w badaniach klinicznych ( $> 84\%$ ) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badania, w którym udział wzięli japońscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji między nimi a pacjentami rasy kaukaskiej. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podawanie enzalutamidu ciężarnym myszom prowadziło do zwiększenia częstości występowania zgonów zarodków i płodów oraz zmian zewnętrznych i szkieletowych. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej dla enzalutamidu, jednakże w badaniach na szczurach (4 oraz 26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) odnotowano atrofię, aspermię/hipospermię związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu. W badaniach na myszach (4 tygodnie), szczurach (4 oraz 26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) obserwowano zmiany w organach rozrodczych związane z enzalutamidem: zmniejszenie masy narządów połączone z atrofią prostaty oraz najądrzy. U myszy (4 tygodnie) i psów (39 tygodni) zaobserwowano hipertrofię i (lub) hiperplazję komórek Leydiga. Dodatkowe zmiany w tkankach układu rozrodczego obejmowały hipertrofię/hiperplazję przysadki mózgowej oraz atrofię pęcherzyków nasiennych u szczurów i hipospermię jądrową oraz zwyrodnienie kanalików nasiennych u psów. Odnotowano różnice płciowe w odniesieniu do gruczołów mlekowych szczurów (atrofia u samców oraz rozrost zrazików u samic). U obydwu

gatunków zmiany w organach rozrodczych były związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu oraz ustąpiły całkowicie lub częściowo po 8 tygodniach okresu powrotu do zdrowia. U żadnego z tych gatunków nie stwierdzono jakichkolwiek istotnych zmian w patologii klinicznej lub w histopatologii w jakimkolwiek innym układzie narządów, w tym w wątrobie.

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów wykazano, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do płodów. Po doustnym podaniu samicom szczurów w 14 dniu ciąży enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  w dawce 30 mg/kg (dawka ok. 1,9 razy większa niż wskazana u ludzi), największą radioaktywność w tkankach płodu stwierdzono po 4 godzinach od podania i była ona mniejsza niż w osoczu matki; stosunek radioaktywności tkanki do osocza wynosił od 0,27. Radioaktywność w tkankach płodu zmniejszyła się do 0,08-krotności maksymalnego stężenia w ciągu 72 godzin po podaniu.

W badaniach na karmiących samicach szczurów wykazano, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  w dawce 30 mg/kg (dawka ok. 1,9 razy większa niż wskazana u ludzi), maksymalną radioaktywność w mleku stwierdzono po 4 godzinach od podania i była ona 3,54 razy większa niż w osoczu matki. Wyniki badania wykazały również, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do tkanek oseska szczura poprzez mleko i są następnie eliminowane.

Enzalutamid nie wywoływał mutacji w badaniach mutagenetyki bakteryjnej (test Ames) i nie wykazywał działania klastogennego, zarówno w badaniach cytoogenetycznych *in vitro* w stosunku do mysich komórek chłoniają, jak i w teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w kierunku rakotwórczego działania enzalutamidu. Enzalutamid nie wykazywał fototoksyczności w warunkach *in vitro*.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Makrogolo-8-glicerydów kaprylokaproniany

Butylohydroksyanizol (E320)

Butylohydroksytoluen (E321)

#### Otoczka kapsułki

Żelatyna

Roztwór sorbitolu i sorbitanu

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E171)

Woda oczyszczona

#### Tusz do nadruku

Tlenek żelaza czarny (E172)

Poliwinylowy octan ftalanu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kartonik typu kieszonkowego zawierający blister PCV/PCTFE/aluminium z 28 kapsułkami miękkimi. Każdy karton zawiera 4 opakowania kieszonkowe (112 kapsułek miękkich).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/846/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi - 40 mg tabletki powlekane

Xtandi - 80 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xtandi - 40 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg enzalutamidu.

Xtandi - 80 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg enzalutamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Xtandi - 40 mg tabletki powlekane

Żółte okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem E 40.

Xtandi - 80 mg tabletki powlekane

Żółte owalne tabletki powlekane, z wytłoczeniem E 80.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1),
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg lub dwie tabletki powlekane po 80 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia  $\leq 2$ . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

#### *Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8*

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Tabletek powlekanych nie należy żuć ani rozpuszczać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepoty oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i

któremu towarzyszy lub nie - nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz przykłady w punkcie 4.5). Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników (patrz punkt 4.5), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów (patrz punkt 4.5) może się zwiększyć.

#### Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) wynosiła  $\geq 45\%$ , pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

#### Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

#### Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (patrz punkt 4.5), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła (patrz punkt 4.8).



## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na enzalutamid

#### *Inhibitory CYP2C8*

CYP2C8 odgrywa ważną rolę w eliminacji enzalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu gemfibrozylu, silnego inhibitora CYP2C8 (w dawce 600 mg dwa razy na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 326% oraz spadek  $C_{max}$  enzalutamidu o 18%. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 77% a  $C_{max}$  zmniejszyło o 19%. Należy unikać lub zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania enzalutamidu oraz silnych inhibitorów (np. gemfibrozyl) CYP2C8. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, dawkę enzalutamidu należy zmniejszyć do 80 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

#### *Inhibitory CYP3A4*

CYP3A4 odgrywa niewielką rolę w metabolizmie enzalutamidu. Po doustnym podaniu itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 200 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 41% oraz brak wpływu na  $C_{max}$ . W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 27% a  $C_{max}$  ponownie nie uległo zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz inhibitorów CYP3A4.

#### *Induktory CYP2C8 i CYP3A4*

Po doustnym podaniu ryfampicyny, umiarkowanego induktora CYP2C8 i silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zmniejszenie AUC dla sumy enzalutamidu i aktywnego metabolitu o 37% oraz brak wpływu na  $C_{max}$ . Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz induktorów CYP2C8 lub CYP3A4.

### Wpływ enzalutamidu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

#### *Indukcja enzymów*

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i zwiększa syntezę wielu enzymów i nośników, dlatego spodziewane są interakcje z wieloma powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami tych enzymów lub nośnikami. Zmniejszenie ich stężenia w osoczu może być znaczące i prowadzić do braku lub zmniejszenia ich klinicznego działania. Istnieje również ryzyko zwiększenia tworzenia się aktywnych metabolitów. Enzymami, które mogą być indukowane są CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i urydino 5-difosforo-glukuronozylotransferaza (UGTs – glukuronowy enzym sprzęgania). Mogą być indukowane białka transportu glikoproteiny P-gp i prawdopodobnie inne białka transportujące, np. białko oporności wielolekowej 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) i polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1*, OATP1B1).

Badania *in vivo* wykazały, że enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19. Jednoczesne stosowanie enzalutamidu (w dawce 160 mg raz na dobę) z pojedynczymi dawkami doustnymi leków będących substratami CYP, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, powodowało zmniejszenie AUC midazolamu (substrat CYP3A4) o 86%, zmniejszenie AUC S-warfaryny (substrat CYP2C9) o 56%, zmniejszenie AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) o 70%. Możliwa jest również indukcja UGT1A1. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z przerzutowym CRPC produkt Xtandi (160 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> podawane we wlewie co 3 tygodnie). AUC docetakselu zmniejszyło się o 12% [stosunek średniej geometrycznej (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], a  $C_{max}$  zmniejszyło się o 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Można spodziewać się interakcji z niektórymi produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez metabolizm lub transport aktywny. Jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta a dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne w oparciu o monitorowanie skuteczności lub

stężenia tych produktów w osoczu, należy unikać ich stosowania lub stosować je ostrożnie. Istnieje podejrzenie, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie induktorami enzymów.

Niektóre z produktów leczniczych, które mogą mieć na to wpływ:

- leki przeciwbólowe (np. fentanyl, tramadol)
- antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- przeciwzakrzepowe produkty lecznicze (np. acenokumarol, warfaryna)
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- betablokery (np. bisoprolol, propranolol)
- blokery kanałów wapniowych (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- glikozydy nasercowe (np. digoksyna)
- kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizolon)
- leki przeciwwirusowe stosowane w terapii HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna)
- hormony tarczycy (np. lewotyroksyna)

Pełne działanie indukujące enzalutamidu może nie wystąpić przed upływem około 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, kiedy to enzalutamid osiąga stacjonarne stężenie w osoczu, aczkolwiek pewne efekty indukcji mogą ujawnić się wcześniej. Pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1 należy monitorować w celu wykrycia możliwego zmniejszenia działania farmakologicznego (lub zwiększenia w przypadku powstawania aktywnych metabolitów) w trakcie pierwszego miesiąca leczenia enzalutamidem oraz rozważyć u nich dostosowanie dawki, jeśli konieczne. Ze względu na długi okres półtrwania enzalutamidu (5,8 dnia, patrz punkt 5.2), jego wpływ na enzymy może utrzymywać się przez miesiąc lub dłużej po zakończeniu przyjmowania enzalutamidu. W przypadku przerwania leczenia enzalutamidem może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki tych produktów leczniczych.

#### *Substraty CYP1A2 i CYP2C8*

Enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) nie wywoływał klinicznie istotnej zmiany wartości AUC lub  $C_{max}$  kofeiny (substrat CYP1A2) lub pioglitazonu (substrat CYP2C8). AUC pioglitazonu zwiększyło się o 20%, podczas gdy  $C_{max}$  zmniejszyło się o 18%. AUC i  $C_{max}$  kofeiny zmniejszyły się odpowiednio o 11% i 4%. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2C8 i produktu Xtandi.

#### *Substraty glikoproteiny P (P-gp)*

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid może być inhibitorem nośnika błonowego P-gp. Wpływ enzalutamidu na substraty P-gp nie został określony w badaniach *in vivo*, jednakże w warunkach klinicznych enzalutamid może być induktorem P-gp poprzez aktywację jądrowego receptora pregnanu (ang. *nuclear pregnane receptor*, PXR). Należy zachować ostrożność, jeśli jednocześnie z produktem Xtandi stosuje się substancje lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, będące substratami P-gp (np. kolchicina, eteksylan dabigatran, digoksyna). Mogą one wymagać dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia optymalnego stężenia we krwi.

#### *Substraty BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1*

Na podstawie badań *in vitro* nie można wykluczyć, że enzalutamid hamuje aktywność białka BCRP i MRP2 (w jelicie), jak również nośnika anionów organicznych 3 (ang. *organic anion transporter 3*, OAT3) i nośnika kationów organicznych 1 (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (ogólnoustrojowo). Teoretycznie, istnieje możliwość indukcji tych nośników, ale wynik końcowy jest obecnie nieznany.

#### *Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT*

Ponieważ leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Xtandi z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid) przeciwartmicyznych produkt6w leczniczych, metadonem, moksyflokscyną, lekami przeciwpfychotycznymi, itd. (patrz punkt 4.4).

#### Wpływ pokarmu na ekspozycję na enzalutamid

Pokarm nie ma istotnego klinicznie wpfywu na stopie6 ekspozycji na enzalutamid. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezale6nie od posi6k6w.

### **4.6 Wpływ na p6dno66, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych klinicznych dotycz6cych stosowania produktu leczniczego Xtandi u kobiet w ciąży i nie jest on przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ciąży produkt mo6e dzia66 szkodliwie na p66d lub spowodowa6 poronienie (patrz punkt 5.3).

#### Antykoncepcja u męzczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity s6 obecne w spermie. Je6eli pacjent, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesi6ce po zako6czeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobiet6 w ciąży, powinien stosowa6 prezerwatywę. Je6eli pacjent, w czasie leczenia oraz przez 3 miesi6ce po zako6czeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobiet6 w wieku rozrodczym, musi stosowa6 prezerwatywę oraz inn6 skuteczn6 metodę antykoncepcji. Badania na zwierzętach wykaza6y szkodliwy wpfyw na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

#### Ciąża

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Enzalutamid jest przeciwwskazany u kobiet, kt6re s6 w ciąży lub mog6 zaj66 w ciążę (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).

#### Karmienie piersi6

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie wiadomo, czy enzalutamid przenika do mleka ludzkiego. Enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikaj6 do mleka samic szczur6w (patrz punkt 5.3).

#### P6dno66

Badania na zwierzętach wykaza6y, że enzalutamid ma negatywny wpfyw na uk6ad rozrodczy samc6w szczura i psa (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn**

Enzalutamid wywiera umiarkowany wpfyw na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn poniew66 zg6aszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy (patrz punkt 4.8). Pacjent6w, u kt6rych występowaj6y drgawki lub inne czynniki predysponuj6ce (patrz punkt 4.4) nale6y uprzedzi6 o ryzyku zwi6zonym z prowadzeniem pojazd6w i obs6ugiowaniem maszyn. Nie przeprowadzono bada6 dotycz6cych wpfywu enzalutamidu na zdolno66 prowadzenia pojazd6w i obs6ugiwania maszyn.

### **4.8 Dzia6ania niepo66dane**

#### Podsumowanie profilu bezpiecze6stwa

Najczęstszymi dzia6aniami niepo66danymi s6 astenia/zmęczenie, uderzenia gor6ca, b66l g6owy i nadci6nienie tętnicze. Inne wa6ne dzia6ania niepo66dane obejmuj6 upadki, z6amania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Napad drgawkowy wyst6pi6 u 0,5% pacjent6w leczonych enzalutamidem, u 0,1% pacjent6w otrzymuj6cych placebo i u 0,3% pacjent6w leczonych bikalutamidem.

U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane i częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często: leukopenia, neutropenia częstość nieznana*: trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana*: obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła
Zaburzenia psychiczne	często: lęk niezbyt często: omamy wzrokowe
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: ból głowy często: zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg niezbyt często: zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe częstość nieznana*: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia serca	częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: uderzenia gorąca, nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana*: nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: suchość skóry, świąd częstość nieznana*: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często: złamania** częstość nieznana*: ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często: ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: astenia/zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: upadki

\*Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

\*\* Obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Napad drgawkowy*

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 11 pacjentów (0,5%) spośród 2051 pacjentów leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u jednego pacjenta ( $< 0,1\%$ ) otrzymującego placebo i u jednego pacjenta (0,3%), któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów po chemioterapii, leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 7 pacjentów (0,9%) wystąpiły napady drgawkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo drgawki nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. W badaniu PREVAIL napad drgawkowy wystąpił u 1 pacjenta (0,1%) spośród 871 pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii, leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu i u jednego pacjenta (0,1%) otrzymującego placebo. W badaniach kontrolowanych bikalutamidem napady drgawkowe wystąpiły u 3 pacjentów (0,8%) spośród 380 pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, leczonych enzalutamidem i u 1 pacjenta (0,3%) spośród 387 otrzymujących bikalutamid.

W jednoramiennym badaniu oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 z 366 (2,2%) pacjentów leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04

#### Mechanizm działania:

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetaksemem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antigen*, PSA) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo.

W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAIL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24 tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o  $\geq 50\%$  proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność enzalutamidu określono w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach klinicznych 3. fazy [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] z udziałem pacjentów z postępującym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia depriacją androgenów [analogiem LHRH lub pacjentów po obustronnej orchidektomii]. Do badania PREVAIL włączono pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, podczas gdy do badania AFFIRM włączono pacjentów leczonych uprzednio docetaksemem. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie analogiem LHRH lub byli po obustronnej orchidektomii. W grupie otrzymującej aktywne leczenie XTANDI produkt badany podawano doustnie w dawce 160 mg na dobę. W obu badaniach klinicznych pacjenci w grupach kontrolnych otrzymywali placebo i mogli dobrowolnie przyjmować prednizon (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika).

Zmiany stężenia PSA w surowicy, oceniane niezależnie od innych kryteriów, nie zawsze prognozują korzyść kliniczną. W związku z tym w obu badaniach zalecono, aby pacjenci kontynuowali leczenie aż do spełnienia kryteriów przerwania leczenia, jakie określono poniżej dla każdego z badań.

#### *Badanie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią)*

Całkowitą liczbę 1717 pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami, dotąd nieleczonych chemioterapią, zrandomizowano w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N=872) lub do grupy przyjmującej doustnie placebo raz na dobę (N=845). Do udziału w badaniu dopuszczono pacjentów z chorobą trzewną, pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa 1 lub 2 wg NYHA) w wywiadzie i pacjentów przyjmujących produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Wykluczono pacjentów z napadem drgawkowym w wywiadzie lub opisanym w wywiadzie czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia i pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim bólem spowodowanym rakiem gruczołu krokowego. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby (potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej, zdarzenie ze strony układu kostno- szkieletowego lub progresja kliniczna) i rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi lub badanym lekiem, lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W badanych grupach porównywano charakterystykę demograficzną pacjentów i wyjściowy stan zaawansowania choroby. Średni wiek wynosił 71 lat (zakres 42-93), a rozkład rasowy był następujący:

77% rasa kaukaska, 10% rasa azjatycka, 2% rasa czarna i 11% inna rasa lub rasa nieznana. Ocena stanu czynnościowego według skali ECOG wynosiła 0 u sześćdziesięciu ośmiu procent (68%) pacjentów i u 32% pacjentów wynosiła 1. U 67% pacjentów ocena bólu w punkcie początkowym, według skróconego formularza pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory Short Form*) (najmocniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin na skali od 0 do 10), wynosiła 0-1 (bez objawów) a u 32% pacjentów wynosiła 2-3 (łagodne objawy). U około 45% pacjentów w czasie włączenia do badania występowała mierzalna zmiana w tkankach miękkich, a u 12% pacjentów przerzuty trzewne (płuco i (lub) wątroba).

Równorzędnymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie (ang. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano również korzyści: czas do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi, najlepszą odpowiedź ze strony tkanek miękkich, czas do pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego, odpowiedź PSA ( $\geq 50\%$  zmniejszenie wartości początkowej), czas do progresji PSA i czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P.

Progresję w ocenie radiologicznej oceniano przy użyciu obrazowania sekwencyjnego zgodnie z definicją według kryteriów Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (dla zmian kostnych) i (lub) kryteriów Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (dla zmian w tkankach miękkich). Analiza rPFS wykorzystywała ocenę progresji radiologicznej zweryfikowanej centralnie.

We wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej dla całkowitego przeżycia, przeprowadzonej po zaobserwowaniu 540 zgonów, leczenie enzalutamidem wykazało statystycznie znamienne poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem placebo, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 29,4% [ang. *Hazard Ratio* (HR)=0,706, (95% CI: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Analizę przeżywalności zaktualizowano po zaobserwowaniu 784 zgonów. Wyniki tej analizy były spójne z wynikami analizy okresowej (Tabela 2, Ryc. 1). Zaktualizowana analiza obejmowała 52% pacjentów leczonych enzalutamidem i 81% pacjentów przyjmujących placebo, którzy otrzymali kolejne terapie oporne na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, mogące wydłużać całkowite przeżycie.

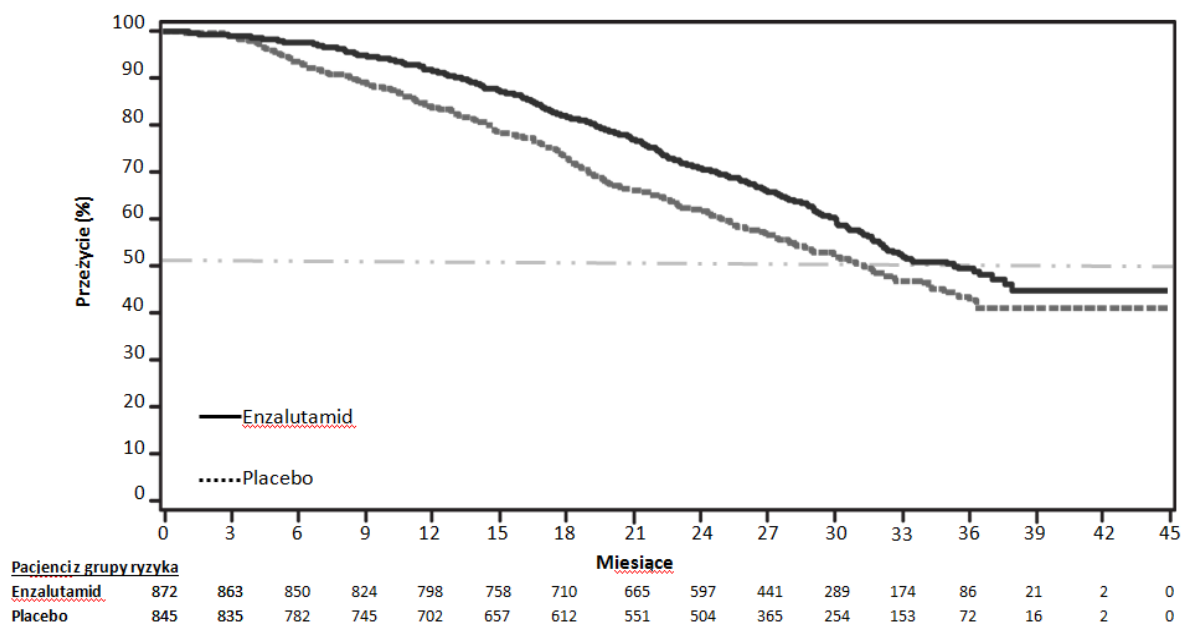
**Tabela 2: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**

	<b>Enzalutamid (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
Wcześniej zdefiniowana analiza okresowa		
Liczba zgonów (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Wartość P <sup>a</sup>	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
Zaktualizowana analiza czasu przeżycia		
Liczba zgonów (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Wartość P <sup>a</sup>	0,0002	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

<sup>a</sup> Wartość P pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank

<sup>b</sup> Wartość współczynnika ryzyka pochodzi z niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu  
NR, nie uzyskano.

**Ryc. 1: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w oparciu o zaktualizowaną analizę przeżycia w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**



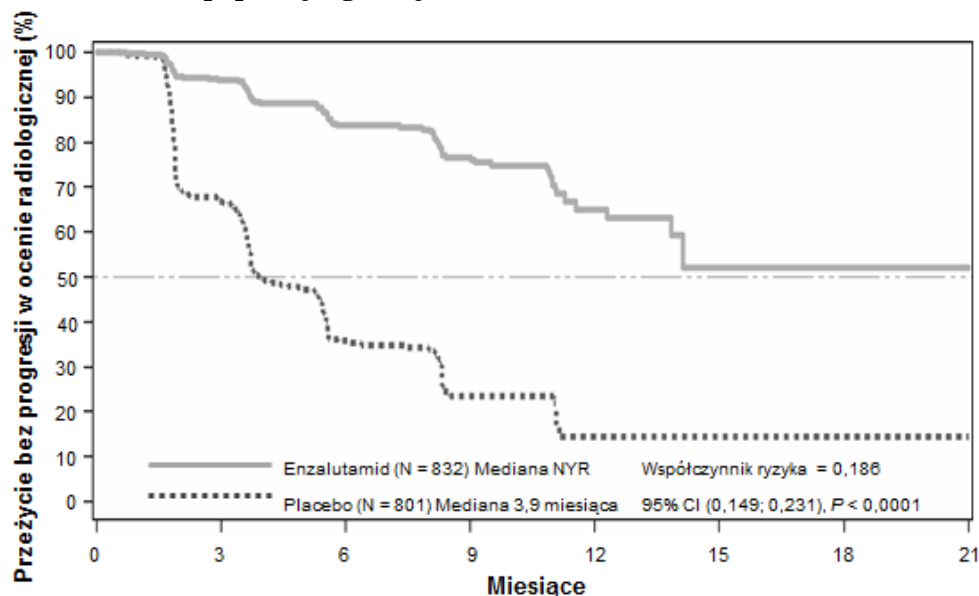
Ryc. 2: Zaktualizowana analiza całkowitego przeżycia według podgrup: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

Podgrupa	Liczba pacjentów Enzalutamid/ Placebo	Współczynnik ryzyka zgonu (95% CI)
Wszyscy pacjenci	872/845	0,77 (0,67; 0,88)
Stan sprawności wg ECOG = 0	584/585	0,80 (0,67; 0,96)
Stan sprawności wg ECOG = 1	288/260	0,68 (0,54; 0,86)
Wiek < 75 lat	555/553	0,87 (0,72; 1,04)
Wiek ≥ 75 lat	317/292	0,62 (0,50; 0,78)
Region geograficzny – Ameryka Północna	218/208	0,88 (0,66; 1,17)
Region geograficzny – Europa	465/446	0,74 (0,61; 0,90)
Region geograficzny – reszta świata	189/191	0,71 (0,52; 0,97)
Choroba trzewna (płuca i/lub wątroba) – tak	98/106	0,69 (0,48; 1,01)
Choroba trzewna (płuca i/lub wątroba) – nie	774/739	0,78 (0,67; 0,91)

We wcześniej zdefiniowanej analizie rPFS wykazano statystycznie znaczącą poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 81,4% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,186 (95% CI: 0,149; 0,231), p<0,0001]. U sto osiemnastu (14%) pacjentów leczonych enzalutamidem i 321 (40%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zdarzenie. W grupie leczonej enzalutamidem nie uzyskano mediany rPFS (95% CI: 13,8, nie uzyskano), a w grupie leczonej placebo wynosiła ona 3,9 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,4) (ryc. 3). Spójną korzyść rPFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów (np. wiek, początkowy ogólny stan czynnościowy wg skali ECOG, początkowe wartości PSA i LDH, punktacja w skali Gleasona w momencie rozpoznania i choroba trzewna w momencie skriningu). Wcześniej zdefiniowana analiza rPFS z okresu obserwacji, na podstawie oceny badacza dotyczącej progresji potwierdzonej w ocenie radiologicznej, wykazała statystycznie znaczącą poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 69,3% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,307 (95% CI: 0,267; 0,353), p<0,0001]. Mediana rPFS wynosiła 19,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.



**Ryc. 3: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji w ocenie radiologicznej w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**



Pacjenci z grupy ryzyka

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

W momencie analizy pierwszorzędowej zrandomizowano 1633 pacjentów.

Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności wykazano również statystycznie znamiennej poprawę dla następujących, prospektywnie zdefiniowanych punktów końcowych.

Mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi wynosiła 28,0 miesięcy dla pacjentów otrzymujących enzalutamid i 10,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,350, 95% CI: [0,303; 0,403], p<0,0001).

Odsetek pacjentów leczonych enzalutamidem ze zmianami mierzalnymi choroby na początku badania, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź ze strony tkanek miękkich wynosił 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) w porównaniu z 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) w grupie otrzymującej placebo. Różnica bezwzględna w obiektywnej odpowiedzi ze strony tkanek miękkich między ramieniem, w którym podawano enzalutamid i ramieniem, w którym podawano placebo wynosiła 53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%, p<0,0001). Całkowite odpowiedzi zgłoszono u 19,7% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo, a odpowiedzi częściowe zgłoszono u 39,1% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 3,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Enzalutamid znacząco zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego - o 28% [HR=0,718 (95% CI: 0,610; 0,844) wartość p<0,0001]. Zdarzenie ze strony układu kostno-szkieletowego zdefiniowano jako radioterapię lub zabieg chirurgiczny kości w leczeniu raka gruczołu krokowego, złamanie patologiczne kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmianę leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego. Analiza obejmowała 587 zdarzeń ze strony układu kostno-szkieletowego, spośród których 389 zdarzeń (66,3%) dotyczyło radioterapii kości, 79 zdarzeń (13,5%) to ucisk rdzenia kręgowego, 70 zdarzeń (11,9%) to złamania patologiczne, 45 zdarzeń (7,6%) to zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego, a 22 zdarzenia (3,7%) to zabiegi chirurgiczne kości.

Pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazali istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie wartości początkowej) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% wobec 3,5% (różnica=74,5%, p<0,0001).

Mediana czasu do progresji PSA według kryteriów PCWG2 wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 2,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo [HR=0,169, (95% CI: 0,147; 0,195), p<0,0001].

Leczenie enzalutamidem zmniejszyło ryzyko degradacji FACT-P o 37,5% w porównaniu z placebo (p<0,001). Mediana czasu do degradacji FACT-P wynosiła 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

#### *Badanie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacjenci nieotrzymujący wcześniej chemioterapii)*

Do badania TERRAIN włączono 375 pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii i leczenia antyandrogenami i zrandomizowano ich do grupy otrzymującej enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 184) albo do grupy, której podawano bikalutamid w dawce 50 mg raz na dobę (N = 191). Mediana PFS wynosiła 15,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej bikalutamid [HR=0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p<0,0001]. Czas przeżycia bez progresji zdefiniowano jako czas bez obiektywnych cech progresji radiologicznej potwierdzony niezależną, centralną oceną, po którym wystąpiły powikłania ze strony układu kostnego, rozpoczęto leczenie przeciwnowotworowe lub nastąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpiło pierwsze. Stałą korzyść w postaci PFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów.

#### *Badanie CRPC2 (AFFIRM) (pacjenci otrzymujący uprzednio chemioterapię)*

Skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu u pacjentów z CRPC z przerzutami, leczonych uprzednio docetaksem i stosujących analog LHRH lub po orchidektomii oceniano w randomizowanym kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu klinicznym 3. fazy. Całkowitą liczbę 1199 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 800) lub placebo raz na dobę (N = 399). Pacjentom pozwolono na dobrowolne przyjmowanie prednizonu (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika). Pacjentów zrandomizowano do ramienia, w którym kontynuowano leczenie do momentu progresji choroby (określonej jako potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej lub wystąpienie objawów ze strony układu kostnego-szkieletowego) i rozpoczęcia nowego, układowego leczenia przeciwnowotworowego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania.

Poniższe cechy demograficzne oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby były równomiernie rozłożone w ramionach badania. Średni wiek wynosił 69 lat (zakres 41-92). Rozkład rasowy był następujący: 93% rasa kaukaska, 4% rasa czarna, 1% rasa azjatycka oraz 2% inna rasa. Ogólny stan czynnościowy według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) u 91,5% pacjentów wynosił od 0 do 1 oraz 2 dla 8,5% pacjentów. U 28% pacjentów średnia ocena bólu wynosiła  $\geq 4$  (ból oceniany wg skali pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory*, BPI), jest to średnia ze zgłaszanych przez pacjenta przypadków najmocniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, obliczona na siedem dni przed randomizacją). U większości pacjentów (91%) wystąpiły przerzuty do kości, u 23% pacjentów przerzuty objęły płuca i (lub) wątrobę. Na początku badania, u 41% zrandomizowanych pacjentów występowała progresja tylko w odniesieniu do stężenia PSA, natomiast u 59% pacjentów występowała progresja potwierdzona oceną radiologiczną. Na początku badania 51% pacjentów przyjmowało bisfosfoniary.

Z badania AFFIRM wyłączono pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8) oraz przyjmujących produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, oraz pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami układu krążenia, takimi jak niekontrolowane nadciśnienie, przebyte niedawno zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dusznica, niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*) (chyba, że frakcja wyrzutowa wynosiła  $\geq 45\%$ ), istotne klinicznie komorowe zaburzenia rytmu lub blok przedsionkowo-komorowy (bez stałego rozrusznika serca).

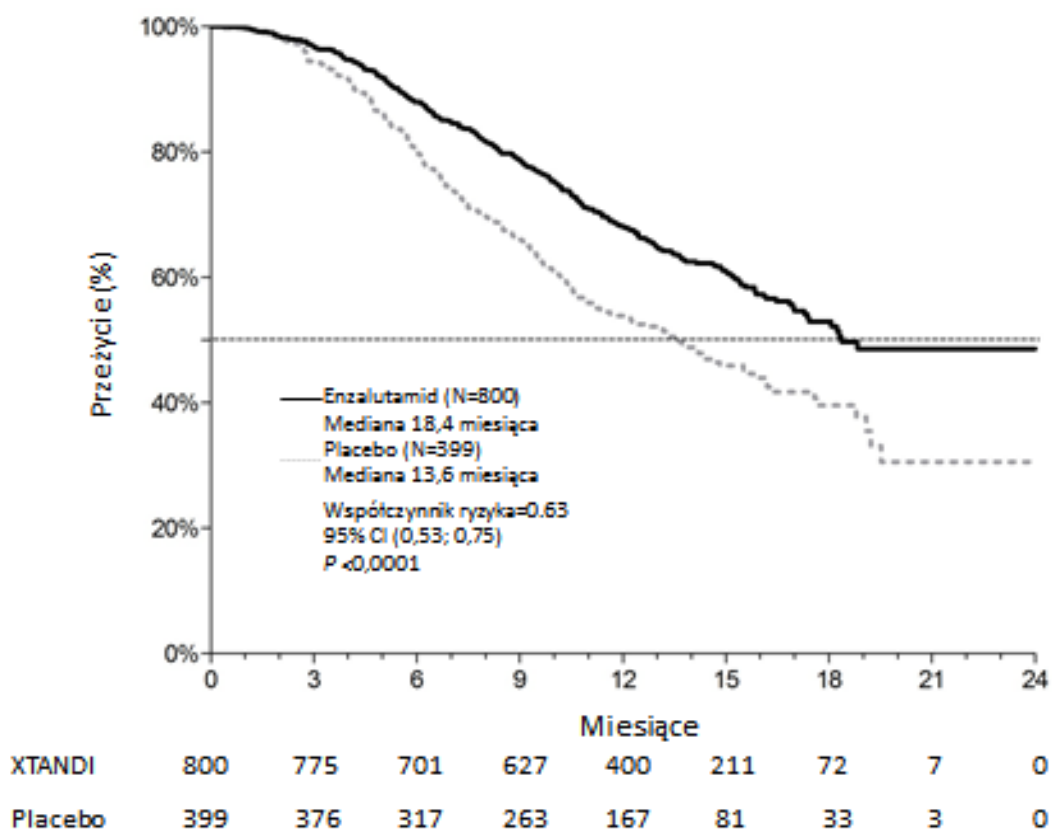
Protokół wcześniej zdefiniowanej analizy okresowej, przeprowadzonej po śmierci 520 pacjentów, wykazał statystycznie istotną wyższość czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących enzalutamid, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (Tabela 3 oraz Ryc. 4 i 5).

**Tabela 3: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**

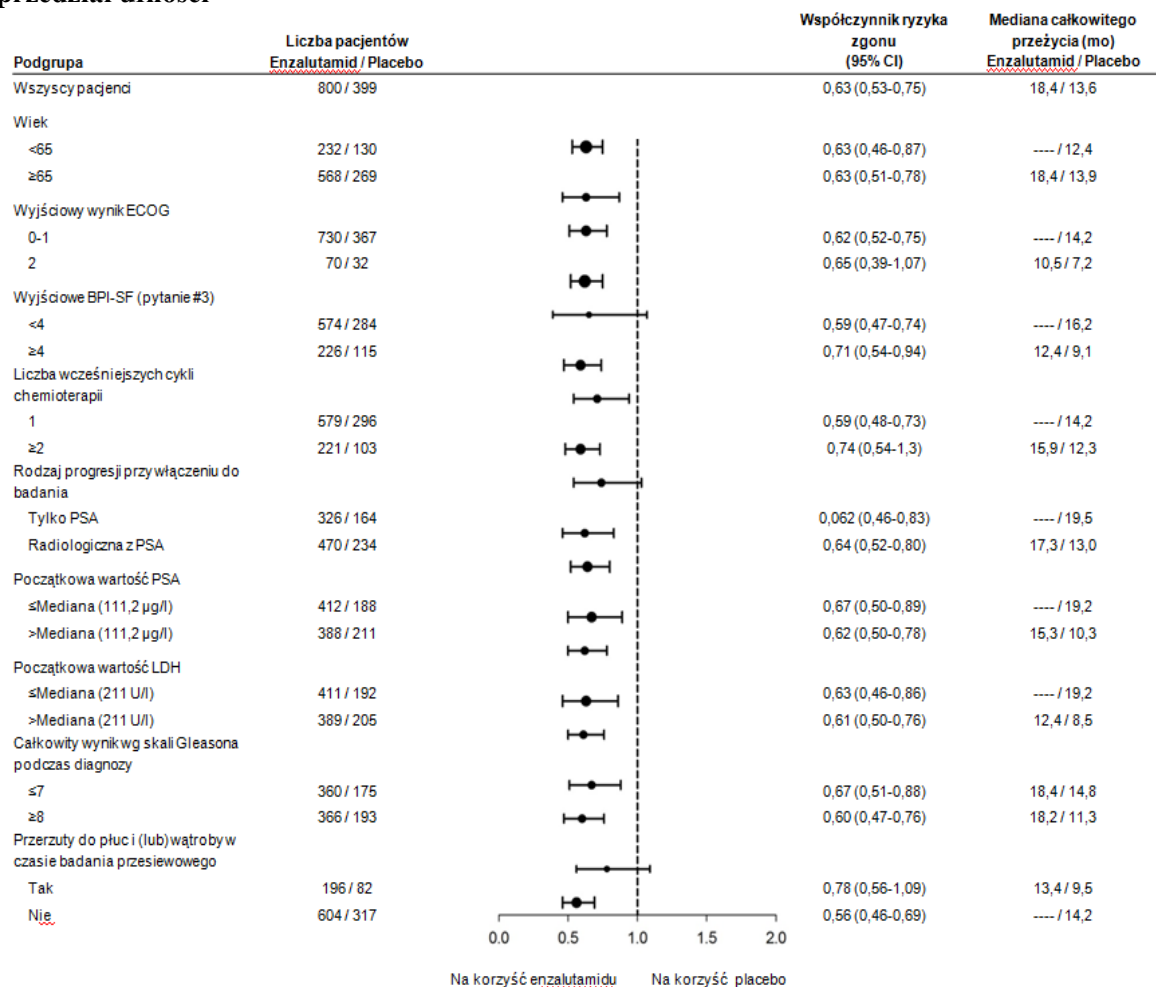
	<b>Enzalutamid (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Zgony (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,631 (0,529; 0,752)	

- c. wartość p pochodzi z testu log-rank, stratyfikowanego wg oceny stanu czynnościowego ECOG (0,1 vs. 2) i średniej oceny bólu (< 4 vs. ≥ 4)
- d. wartość Współczynnika Ryzyka pochodzi z proporcjonalnie stratyfikowanego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu  
NR, nie uzyskano.

**Ryc. 4: Krzywe Kaplana- Meiera dla całkowitego przeżycia w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)**



**Ryc. 5: Całkowite przeżycie w podgrupach w badaniu AFFIRM - współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności**



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

Dodatkowo, obserwowana poprawa w całkowitym czasie przeżycia, kluczowe, drugorzędowe punkty końcowe (progresja PSA, czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oraz czas, po którym wystąpiły pierwsze objawy ze strony układu kostnego) faworyzowały enzalutamid i były znaczące statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych.

Czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oceniony przez badaczy za pomocą kryteriów RECIST wersja 1,1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) dla tkanek miękkich oraz poprzez obecność w badaniu kości 2 lub więcej zmian patologicznych, wynosił 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 2,9 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466];  $p < 0,0001$ ). Analiza obejmowała 216 zgonów bez udokumentowanej progresji oraz 645 zgonów z udokumentowaną progresją, spośród których 303 (47%) były związane z progresją zmian w tkankach miękkich, 268 (42%) było związanych z progresją zmian patologicznych w kościach oraz 74 (11%) były związane zarówno ze zmianami w tkankach miękkich, jak i kościach.

Potwierdzone zmniejszenie PSA o 50% lub 90% wynosiło odpowiednio 54% oraz 24,8% dla pacjentów leczonych enzalutamidem, natomiast dla pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 1,5% oraz 0,9% ( $p < 0,0001$ ). Mediana do progresji PSA wynosiła 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 3,0 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,248; 95% CI: [0,204; 0,303];  $p < 0,0001$ ).

Mediana do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostno-szkieletowego, wynosiła 16,7 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 13,3 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,688; 95% CI: [0,566; 0,835];  $p < 0,0001$ ). Objawy ze strony układu kostnego zdefiniowano jako wymagające radioterapii lub zabiegów chirurgicznych kości, złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego. Analiza obejmowała 448 zdarzeń dotyczących układu kostnego, spośród których 277 (62%) zdarzeń dotyczyło radioterapii kości, 95 (21%) ucisku rdzenia kręgowego, 47 (10%) złamań patologicznych, 36 (8%) zmiany leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego oraz 7 (2%) zabiegu chirurgicznego kości.

*Badanie 9785-CL-0410 (podawanie enzalutamidu po leczeniu abirateronem u pacjentów z przerzutowym CRPC)*

Do badania z pojedynczym ramieniem włączono 214 pacjentów z progresją w przebiegu przerzutowego CRPC, którym podawano enzalutamid (160 mg raz na dobę) po co najmniej 24-tygodniowym, wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu, jednocześnie przyjmujących prednizon. Mediana rPFS (czas przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie, pierwszorzędowy punkt końcowy badania) wynosiła 8,1 miesiąca (95% CI: 6,1; 8,3). Nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS). Odpowiedź PSA (zdefiniowana jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) wynosiła 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). U 145 pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię, mediana rPFS wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI: 5,5; 10,8). Odpowiedź PSA uzyskano u 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). U 69 pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii, mediana rPFS wynosiła 8,1 miesiąca (95% CI: 5,7; 8,3). Odpowiedź PSA uzyskano u 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7). Chociaż u niektórych pacjentów odpowiedź na leczenie enzalutamidem po stosowaniu abirateronu była niewielka, przyczyna tego obecnie nie jest znana. Projekt badania nie umożliwił zidentyfikowania pacjentów, którzy prawdopodobnie odnieśli korzyści z leczenia ani kolejności, w jakiej należy optymalnie podawać enzalutamid i abirateron.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach 3. fazy, spośród 1671 pacjentów, którzy otrzymywali enzalutamid, 1261 pacjentów (75%) było w wieku 65 lat i powyżej, a 516 pacjentów (31%) w wieku 75 lat i powyżej. Nie obserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku a młodszymi.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań enzalutamidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka prostaty (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makrogolicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makrogolicerydach kaprylokapronianów.

Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ( $t_{1/2}$ ) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

### Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu doustnym tabletek powlekanych enzalutamidu oceniano u zdrowych ochotników płci męskiej po podaniu pojedynczej dawki 160 mg Xtandi - tabletki powlekane, a w celu przewidzenia profilu farmakokinetycznego w stanie stacjonarnym zastosowano modelowanie farmakokinetyczne i symulację. W oparciu o te przewidywania, jak również inne dane pomocnicze, średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia enzalutamidu w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosi 2 godziny (zakres od 0,5 do 6 godzin), a profile farmakokinetyczne enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu w stanie stacjonarnym są podobne dla Xtandi w postaci tabletek powlekanych i kapsułek miękkich. Po podaniu doustnym produktu leczniczego w postaci kapsułek miękkich (Xtandi 160 mg na dobę) u pacjentów z CRPC z przerzutami, średnie wartości  $C_{max}$  w osoczu w stanie stacjonarnym dla enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 16,6 µg/ml (23% współczynnika zmienności [CV]) i 12,7 µg/ml (30 % CV).

W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorpcji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P-gp lub BCRP.

Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg.

Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty lecznicze wiążące się w wysokim stopniu z białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

### Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5). Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*.

W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

### Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h.

Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}C$ , 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu).

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

#### Liniowość

Nie zaobserwowano większych odchyśleń od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości  $C_{\min}$  w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wyniosło  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) wyłączone z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (ang. *calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamid nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL  $< 30 \text{ ml/min}$ ) lub w krańcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzalutamid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania enzalutamidu zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową.

Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi (N=6), umiarkowanymi (N=8) lub ciężkimi (N=8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym 160 mg enzalutamidu, wartości AUC i  $C_{\max}$  enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a  $C_{\max}$  zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast  $C_{\max}$  zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i  $C_{\max}$  u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a  $C_{\max}$  zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast  $C_{\max}$  zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.

#### Rasa

Większość pacjentów w badaniach klinicznych ( $> 84\%$ ) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badania, w którym udział wzięli japońscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji między nimi a pacjentami rasy kaukaskiej. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych pacjentów w podeszłym wieku wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Podawanie enzalutamidu ciężarnym myszom prowadziło do zwiększenia częstości występowania zgonów zarodków i płodów oraz zmian zewnętrznych i szkieletowych. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej dla enzalutamidu, jednakże w badaniach na szczurach (4 oraz

26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) odnotowano atrofię, aspermię/hipospermię związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu. W badaniach na myszach (4 tygodnie), szczurach (4 oraz 26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) obserwowano zmiany w organach rozrodczych związane z enzalutamidem: zmniejszenie masy narządów połączone z atrofią prostaty oraz najądrzy. U myszy (4 tygodnie) i psów (39 tygodni) zaobserwowano hipertrofię i (lub) hiperplazję komórek Leydiga. Dodatkowe zmiany w tkankach układu rozrodczego obejmowały hipertrofię/hiperplazję przysadki mózgowej oraz atrofię pęcherzyków nasiennych u szczurów i hipospermię jądrową oraz zwyrodnienie kanalików nasiennych u psów. Odnotowano różnice płciowe w odniesieniu do gruczołów mlekowych szczurów (atrofia u samców oraz rozrost zrazików u samic). U obydwu gatunków zmiany w organach rozrodczych były związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu oraz ustąpiły całkowicie lub częściowo po 8 tygodniach okresu powrotu do zdrowia. U żadnego z tych gatunków nie stwierdzono jakichkolwiek istotnych zmian w patologii klinicznej lub w histopatologii w jakimkolwiek innym układzie narządów, w tym w wątrobie.

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów wykazano, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do płodów. Po doustnym podaniu samicom szczurów w 14 dniu ciąży enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  w dawce 30 mg/kg (dawka ok. 1,9 razy większa niż wskazana u ludzi), największą radioaktywność w tkankach płodu stwierdzono po 4 godzinach od podania i była ona mniejsza niż w osoczu matki; stosunek radioaktywności tkanki do osocza wynosił od 0,27. Radioaktywność w tkankach płodu zmniejszyła się do 0,08-krotności maksymalnego stężenia w ciągu 72 godzin po podaniu.

W badaniach na karmiących samicach szczurów wykazano, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  w dawce 30 mg/kg (dawka ok. 1,9 razy większa niż wskazana u ludzi), maksymalną radioaktywność w mleku stwierdzono po 4 godzinach od podania i była ona 3,54 razy większa niż w osoczu matki. Wyniki badania wykazały również, że enzalutamid i (lub) jego metabolity przenikają do tkanek oseska szczura poprzez mleko i są następnie eliminowane.

Enzalutamid nie wywoływał mutacji w badaniach mutagenetyzacji bakteryjnej (test Ames) i nie wykazywał działania klastogennego, zarówno w badaniach cytogenetycznych *in vitro* w stosunku do mysich komórek chłoniaka, jak i w teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w kierunku rakotwórczego działania enzalutamidu. Enzalutamid nie wykazywał fototoksyczności w warunkach *in vitro*.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Hypromelozy octanobursztynian  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Talk  
Makrogol (8000)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### 40 mg tabletki powlekane

Kartonik typu kieszonkowego zawierający blister PCV/PCTFE/aluminium z 28 tabletkami powlekanymi. Każdy karton zawiera 112 tabletek powlekanych (4 opakowania kieszonkowe).

### 80 mg tabletki powlekane

Kartonik typu kieszonkowego zawierający blister PCV/PCTFE/aluminium z 14 tabletkami powlekanymi. Każdy karton zawiera 56 tabletek powlekanych (4 opakowania kieszonkowe).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/846/002 (tabletki powlekane 40 mg)  
EU/1/13/846/003 (tabletki powlekane 80 mg)

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK ZEWNĘTRZNY Z „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sorbitol (E420).  
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

112 kapsułek miękkich

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/846/001 112 kapsułek miękkich

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK KIESZONKOWY BEZ „BLUE BOX”**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sorbitol (E420).  
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 kapsułek miękkich

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK ZEWNĘTRZNY Z „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg tabletki powlekane  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

112 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/846/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 40 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**KARTONIK ZEWNĘTRZNY Z „BLUE BOX”**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 80 mg tabletki powlekane  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/846/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

xtandi 80 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK KIESZONKOWY BEZ „BLUE BOX”**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg tabletki powlekane  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 40 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONIK KIESZONKOWY BEZ „BLUE BOX”**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 80 mg tabletki powlekane  
enzalutamid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg enzalutamidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

Poniedziałek  
Wtorek  
Środa  
Czwartek  
Piątek  
Sobota  
Niedziela

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 80 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 40 mg

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xtandi 80 mg

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Xtandi 40 mg kapsułki miękkie enzalutamid

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi
3. Jak stosować lek Xtandi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xtandi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje

Xtandi zawiera substancję czynną enzalutamid. Lek Xtandi stosowany jest u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka prostaty, który uległ rozsianiu do pozostałych części organizmu.

#### Jak działa Xtandi

Xtandi jest lekiem, który działa poprzez blokowanie aktywności hormonów zwanych androgenami (takich jak testosteron). Blokując androgeny, enzalutamid hamuje wzrost i podział komórek raka prostaty.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi

##### Kiedy nie przyjmować leku Xtandi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na enzalutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w ciąży lub możliwości zajścia w ciążę (patrz „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

###### Napad drgawkowy

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo (patrz również poniżej „Lek Xtandi a inne leki” oraz w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Niektóre sytuacje, w których ryzyko napadu drgawkowego może być większe:

- epizody napadu drgawkowego w przeszłości
- poważne obrażenia głowy lub uraz głowy w przeszłości
- pewne rodzaje udaru w przeszłości
- guz mózgu lub rak, który rozprzestrzenił się do mózgu, w przeszłości
- spożywanie regularnie lub od czasu do czasu dużych ilości alkoholu
- przyjmowanie leków, które mogą powodować drgawki lub zwiększyć podatność na występowanie drgawek (patrz poniżej „Lek Xtandi a inne leki”)

W razie wystąpienia napadu drgawkowego w trakcie leczenia:

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy przerwać stosowanie leku Xtandi.

#### Zespół tylniej odwracalnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów leczonych Xtandi rzadko zgłaszano występowanie PRES (rzadko występujący, odwracalny stan obejmujący mózg). Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz również punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xtandi należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli:

- przyjmuje się inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, acenokumarol)
- stosuje się chemioterapię, np. docetaksel
- występują choroby wątroby
- występują choroby nerek

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli występuje którykolwiek z następujących przypadków: jakiegokolwiek choroby serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub pacjent jest w trakcie leczenia tych chorób. Ryzyko zaburzeń rytmu serca może się zwiększyć podczas stosowania leku Xtandi.

Jeśli pacjent ma uczulenie na enzalutamid może wystąpić obrzęk języka, warg lub gardła. W przypadku uczulenia na enzalutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, nie należy przyjmować leku Xtandi.

**W przypadku którejkolwiek z powyższych sytuacji lub wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza przed przyjęciem tego leku.**

#### **Dzieci i młodzież**

Lek ten nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### **Lek Xtandi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy znać nazwy leków, które się przyjmuje. Należy posiadać przy sobie listę tych leków, aby móc pokazać ją lekarzowi w momencie przepisywania nowego leku. Nie należy rozpoczynać lub przerywać przyjmowania jakiegokolwiek leku przed porozumieniem się z lekarzem, który przepisał lek Xtandi.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakiegokolwiek z poniższych leków. Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Xtandi mogą zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego:

- niektóre leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób układu oddechowego (np. aminofilina, teofilina)
- leki stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i schizofrenia (np. kłozapina, olanzapina, rysperydon, zyprazydon, bupropion, lit, chlorpromazyna, mezorydazyna, tiorydazyna, amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mitrazapina)
- niektóre leki stosowane w leczeniu bólu (np. petydyna)

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu poniższych leków. Leki te mogą wpływać na działanie leku Xtandi lub Xtandi może wpływać na działanie tych leków:

Dotyczy to leków stosowanych w celu:

- zmniejszenia stężenia cholesterolu (np. gemfibrozyl, atorwastatyna, symwastatyna)
- leczenia bólu (np. fentanyl, tramadol)
- leczenia raka (np. kabazytaksel)
- leczenia padaczki (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)

- leczenia niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak poważne stany lękowe lub schizofrenia (np. diazepam, midazolam, haloperydol)
- leczenia zaburzeń snu (np. zolpidem)
- leczenia chorób serca lub zmniejszenia ciśnienia krwi (np. bisoprolol, digoksyna, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, propranolol, werapamil)
- leczenia poważnych chorób związanych ze stanem zapalnym (np. deksametazon, prednizolon)
- leczenia zakażenia HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leczenia zakażeń bakteryjnych (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leczenia zaburzeń czynności tarczycy (np. lewotyroksyna)
- leczenia dny moczanej (np. kolchicina)
- zapobiegania chorobom serca lub udarom (dabigatranu eteksyłan)

Lek Xtandi może wpływać na działanie niektórych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol) lub zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, gdy stosuje się go z niektórymi, innymi lekami [np. metadon - stosowany w łagodzeniu bólu i detoksykacji u narkomanów, moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu ciężkich chorób psychicznych].

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakiegokolwiek leków wymienionych powyżej. Dawka leku Xtandi lub jakiegokolwiek innego przyjmowanego leku może wymagać zmiany.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

- **Lek Xtandi nie jest wskazany do stosowania u kobiet.** Lek ten, przyjmowany przez kobiety w ciąży, może wywierać szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko lub ewentualnie powodować poronienie. Nie wolno stosować tego leku, jeśli kobieta jest w ciąży, może zająć w ciążę lub karmi piersią.
- Lek ten może prawdopodobnie wywierać działanie na płodność u mężczyzn.
- Jeśli w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, należy stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Jeżeli podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w ciąży, należy stosować prezerwatywę, aby chronić nienarodzone dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek ten wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwania maszyn ponieważ jednym z działań niepożądanych leku Xtandi są drgawki. W przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia drgawek (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”), należy zwrócić się do lekarza.

### **Xtandi zawiera sorbitol**

Lek ten zawiera 57,8 mg sorbitolu (rodzaj cukru) w kapsułce miękkiej. Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

## **3. Jak stosować lek Xtandi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 160 mg (cztery kapsułki miękkie), przyjmowane o tej samej porze raz na dobę.

### **Przyjmowanie leku Xtandi**

- Kapsułkę miękką należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać lub otwierać przed połknięciem.
- Lek Xtandi można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Lekarz może również przepisać inne leki podczas przyjmowania leku Xtandi.



### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xtandi**

W przypadku przyjęcia większej niż przepisano liczby kapsułek miękkich, należy przerwać stosowanie leku Xtandi i skontaktować się z lekarzem. Może zwiększyć się ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego lub innych działań niepożądanych.

### **Pominięcie przyjęcia leku Xtandi**

- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi o ustalonej porze, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi w danym dniu, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi dłużej niż jeden dzień, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Xtandi**

Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Drgawki**

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo.

Wystąpienie drgawek jest bardziej prawdopodobne w przypadku przyjmowania większej niż zalecana dawki tego leku, przyjmowania niektórych innych leków oraz w przypadku większego niż zazwyczaj ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 2).

**Jeśli wystąpi napad drgawkowy**, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy przerwać stosowanie leku Xtandi.

### **Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)**

U osób leczonych lekiem Xtandi rzadko zgłaszano PRES (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób); jest to rzadko występujący, odwracalny stan mózgu. Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pozostałe działania niepożądane obejmują:

#### **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi

#### **Często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

upadki, złamania kości, uczucie lęku, suchość skóry, świąd, zaburzenia pamięci, powiększenie piersi u mężczyzn (ginekomastia), objaw zespołu niespokojnych nóg (niekontrolowana potrzeba poruszania częścią ciała, zazwyczaj nogą), zmniejszenie koncentracji, zapominanie

#### **Niezbyt często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

omamy, trudność jasnego myślenia, mała liczba białych krwinek

#### **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców, zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT), rozstrój żołądka w tym nudności, wysypka, wymioty, obrzęk warg,

języka i (lub) gardła, zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaków), biegunka

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Xtandi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku typu kieszonkowego i pudełku zewnętrznym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie przyjmować żadnej kapsułki miękkiej, która jest nieszczelna, uszkodzona lub nosi ślady otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Xtandi**

- Substancją czynną leku jest enzalutamid. Każda kapsułka miękka zawiera 40 mg enzalutamidu. Pozostałe składniki kapsułki miękkiej to: makrogolo-8-glicerydów kaprylokaproniany, butylohydroksyanizol (E320) i butylohydroksytoluen (E321).
- Składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, roztwór sorbitolu i sorbitanu (patrz punkt 2), glicerol, tytanu dwutlenek (E171) i woda oczyszczona.
- Składniki tuszu to: tlenek żelaza czarny (E172) i poliwinylowy octan ftalanu.

### **Jak wygląda lek Xtandi i co zawiera opakowanie**

- Kapsułki miękkie leku Xtandi to białe lub prawie białe podłużne, miękkie kapsułki (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie.
- Każde pudełko zawiera 112 kapsułek miękkich w 4 blisterach kieszonkowych po 28 kapsułek miękkich każdy.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

**Norge**  
Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

**Sverige**

Astellas Pharma AB

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

**Latvija**

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0)203 379 8700

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Xtandi 40 mg tabletki powlekane**

**Xtandi 80 mg tabletki powlekane**

enzalutamid

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi
3. Jak stosować lek Xtandi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xtandi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje

Xtandi zawiera substancję czynną enzalutamid. Lek Xtandi stosowany jest u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka prostaty, który uległ rozsianiu do pozostałych części organizmu.

#### Jak działa Xtandi

Xtandi jest lekiem, który działa poprzez blokowanie aktywności hormonów zwanych androgenami (takich jak testosteron). Blokując androgeny, enzalutamid hamuje wzrost i podział komórek raka prostaty.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi

##### Kiedy nie przyjmować leku Xtandi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na enzalutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w ciąży lub możliwości zajścia w ciążę (patrz „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

###### Napady drgawkowe

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo (patrz również poniżej „Lek Xtandi a inne leki” oraz w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Niektóre sytuacje, w których ryzyko napadu drgawkowego może być większe:

- epizody napadu drgawkowego w przeszłości
- poważne obrażenia głowy lub uraz głowy w przeszłości
- pewne rodzaje udaru w przeszłości
- guz mózgu lub rak, który rozprzestrzenił się do mózgu, w przeszłości
- spożywanie regularnie lub od czasu do czasu dużych ilości alkoholu
- przyjmowanie leków, które mogą powodować drgawki lub zwiększyć podatność na występowanie drgawek (patrz poniżej „Lek Xtandi a inne leki”)

W razie wystąpienia napadu drgawkowego w trakcie leczenia:

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy przerwać stosowanie leku Xtandi.

#### Zespół tylniej odwracalnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów leczonych Xtandi rzadko zgłaszano występowanie PRES (rzadko występujący, odwracalny stan obejmujący mózg). Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz również punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xtandi należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli:

- przyjmuje się inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, acenokumarol)
- stosuje się chemioterapię, np. docetaksel
- występują choroby wątroby
- występują choroby nerek

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli występuje którykolwiek z następujących przypadków: jakiegokolwiek choroby serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub pacjent jest w trakcie leczenia tych chorób. Ryzyko zaburzeń rytmu serca może się zwiększyć podczas stosowania leku Xtandi.

U osób uczulonych na enzalutamid może dojść do obrzęku języka, warg lub gardła. Jeśli stwierdzono uczulenie na enzalutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, nie należy przyjmować leku Xtandi.

**W przypadku którejkolwiek z powyższych sytuacji lub wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza przed przyjęciem tego leku.**

#### **Dzieci i młodzież**

Lek ten nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### **Lek Xtandi a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy znać nazwy leków, które się przyjmuje. Należy posiadać przy sobie listę tych leków, aby móc pokazać ją lekarzowi w momencie przepisywania nowego leku. Nie należy rozpoczynać lub przerywać przyjmowania jakiegokolwiek leku przed porozumieniem się z lekarzem, który przepisał lek Xtandi.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakichkolwiek z poniższych leków. Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Xtandi mogą zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego:

- niektóre leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób układu oddechowego (np. aminofilina, teofilina)
- leki stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i schizofrenia (np. klopazyna, olanzapina, rysperydon, zyprazydon, bupropion, lit, chlorpromazyna, mezorydazyna, tiorydazyna, amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mitrazapina)
- niektóre leki stosowane w leczeniu bólu (np. petydyna)

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu poniższych leków. Leki te mogą wpływać na działanie leku Xtandi lub Xtandi może wpływać na działanie tych leków:

Dotyczy to leków stosowanych w celu:

- zmniejszenia stężenia cholesterolu (np. gemfibrozyl, atorwastatyna, symwastatyna)
- leczenia bólu (np. fentanyl, tramadol)
- leczenia raka (np. kabazytaksel)
- leczenia padaczki (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)

- leczenia niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak poważne stany lękowe lub schizofrenia (np. diazepam, midazolam, haloperydol)
- leczenia zaburzeń snu (np. zolpidem)
- leczenia chorób serca lub zmniejszenia ciśnienia krwi (np. bisoprolol, digoksyna, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, propranolol, werapamil)
- leczenia poważnych chorób związanych ze stanem zapalnym (np. deksametazon, prednizolon)
- leczenia zakażenia HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leczenia zakażeń bakteryjnych (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leczenia zaburzeń czynności tarczycy (np. lewotyroksyna)
- leczenia dny moczanowej (np. kolchicina)
- zapobiegania chorobom serca lub udarom (dabigatranu eteksylan)

Lek Xtandi może wpływać na działanie niektórych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol) lub zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, gdy stosuje się go z niektórymi innymi lekami [np. metadon - stosowany w łagodzeniu bólu i detoksykacji u narkomanów, moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu ciężkich chorób psychicznych].

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakiegokolwiek leków wymienionych powyżej. Dawka leku Xtandi lub jakiegokolwiek innego przyjmowanego leku może wymagać zmiany.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

- **Lek Xtandi nie jest wskazany do stosowania u kobiet.** Lek ten, przyjmowany przez kobiety w ciąży, może wywierać szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko lub ewentualnie powodować poronienie. Nie wolno stosować tego leku, jeśli kobieta jest w ciąży, może zająć w ciążę lub karmi piersią.
- Lek ten może prawdopodobnie wywierać działanie na płodność u mężczyzn.
- Jeśli w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, należy stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Jeżeli podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w ciąży, należy stosować prezerwatywę, aby chronić nienarodzone dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek ten wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwania maszyn ponieważ jednym z działań niepożądanych leku Xtandi są drgawki. W przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia drgawek (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”), należy zwrócić się do lekarza.

## **3. Jak stosować lek Xtandi**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 160 mg (cztery tabletki powlekane po 40 mg lub dwie tabletki powlekane po 80 mg), przyjmowane o tej samej porze raz na dobę.

### **Przyjmowanie leku Xtandi**

- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Tabletek nie należy żuć ani rozpuszczać przed połknięciem.
- Lek Xtandi można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Lekarz może również przepisać inne leki podczas przyjmowania leku Xtandi.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xtandi**

W przypadku przyjęcia większej niż przepisano liczby tabletek, należy przerwać stosowanie leku Xtandi i skontaktować się z lekarzem. Może zwiększyć się ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego lub innych działań niepożądanych.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Xtandi**

- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi o ustalonej porze, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi w danym dniu, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi dłużej niż jeden dzień, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Xtandi**

Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Drgawki**

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo.

Wystąpienie drgawek jest bardziej prawdopodobne w przypadku przyjmowania większej niż zalecana dawki tego leku, przyjmowania niektórych innych leków oraz w przypadku większego niż zazwyczaj ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 2).

**Jeśli wystąpi napad drgawkowy**, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje czy przerwać stosowanie leku Xtandi.

#### **Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)**

U osób leczonych lekiem Xtandi rzadko zgłaszano PRES (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób); jest to rzadko występujący, odwracalny stan mózgu. Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

#### **Pozostałe działania niepożądane obejmują:**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi

**Często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

upadki, złamania kości, uczucie lęku, suchość skóry, świąd, zaburzenia pamięci, powiększenie piersi u mężczyzn (ginekomastia), objaw zespołu niespokojnych nóg (niekontrolowana potrzeba poruszania częścią ciała, zazwyczaj nogą), zmniejszenie koncentracji, zapominanie

**Niezbyt często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

omamy, trudność jasnego myślenia, mała liczba białych krwinek

**Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców, zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT), rozstrój żołądka w tym nudności, wysypka, wymioty, obrzęk warg, języka i (lub) gardła, zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawienia lub



siniaków), biegunka

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Xtandi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku typu kieszonkowego i pudełku zewnętrznym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Xtandi**

Substancją czynną jest enzalutamid.

Każda tabletkowa powlekana Xtandi 40 mg zawiera 40 mg enzalutamidu.

Każda tabletkowa powlekana Xtandi 80 mg zawiera 80 mg enzalutamidu.

Pozostałymi składnikami tabletek powlekanych są:

- Rdzeń tabletki: hypromelozy octanobursztynian, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian
- Otoczka tabletki: hypromeloza, talk, makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172)

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (mniej niż 23 mg) w tabletkowej powlekanej co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.

### **Jak wygląda lek Xtandi i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Xtandi 40 mg to żółte okrągłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem E 40. Każde pudełko zawiera 112 tabletek w 4 blistrach kieszonkowych po 28 tabletek każdy.

Tabletki powlekane Xtandi 80 mg to żółte owalne tabletki powlekane, z wytłoczeniem E 80. Każde pudełko zawiera 56 tabletek w 4 blistrach kieszonkowych po 14 tabletek każdy.

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.