

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei supravegheri suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține enzalutamidă 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale conține 52,4 mg de sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule moi de culoare albă până la aproape albă, alungite (aproximativ 20 mm x 9 mm), inscripționate "ENZ" cu cerneală neagră pe una din părți.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xtandi este indicat pentru:

- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru capsule de 40 mg) ca doză unică administrată pe cale orală.

La pacienții la care nu s-a efectuat orihectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de LHRH.

Dacă un pacient omite doza de Xtandi la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice (vezi pct. 5.1. și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh). A fost observat un timp de înjumătățire a medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația privind tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare.

Mod de administrare

Xtandi este destinat administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei gravide sau care pot deveni gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale

Risc de convulsii

Se recomandă prudență în administrarea Xtandi la pacienți cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru acestea, inclusiv, dar fără a se limita la, leziune cerebrală subiacentă, accident vascular cerebral, tumori primare sau metastaze cerebrale sau antecedente de alcoolism. Decizia de a continua tratamentul la pacienții care dezvoltă convulsii trebuie luată de la caz la caz.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au existat raportări rare ale sindromului encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la pacienți cărora li s-a administrat Xtandi (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică reversibilă rară care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă incluzând convulsii, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări neurologice și vizuale cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea Xtandi la pacienții care dezvoltă SEPR.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Enzalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate să determine pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi exemplele de la pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu enzalutamidă. Administrarea concomitentă de enzalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru multe enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie în general evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatiche.

Administrarea concomitentă cu warfarina și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Xtandi este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (cum este warfarina sau acenocumarolul), trebuie efectuată în plus monitorizarea valorilor INR (*International Normalised Ratio*) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienții cu afectare renală severă deoarece enzalutamida nu a fost studiată la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică severă

A fost observat un timp de înjumătățire a medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă, posibil datorită distribuției crescute în țesuturi. Relevanța clinică a acestei observații rămâne necunoscută. Cu toate acestea se anticipează o prelungire a timpului de atingere a concentrațiilor la starea de echilibru și a timpului de atingere a efectului farmacologic maxim precum și o posibilă creștere a timpului pentru debutul și declinul inducției enzimaticice (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cardiovasculare recente

În cadrul studiilor de fază 3 au fost excluși pacienții cu diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „*New York Heart Association*”) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie sau hipertensiune arterială necontrolată. Aceste aspecte trebuie luate în considerare dacă Xtandi este prescris acestor pacienți.

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție al torsadei vârfurilor înainte de începerea tratamentului cu Xtandi.

Utilizarea concomitentă cu chimioterapice

Siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a Xtandi și chimioterapicelor citotoxice nu au fost stabilite. Administrarea concomitentă a enzalutamidei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (vezi pct. 4.5); cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei induse de docetaxel.

Excipienți

Xtandi conține sorbitol (E 420). Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Reacții de hipersensibilizare

Reacții de hipersensibilizare manifestate prin simptome incluzând, dar nu limitate la, edem al limbii, edem al buzelor și edem faringian au fost observate cu enzalutamidă (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a afecta expunerea la enzalutamidă

Inhibitori ai CYP2C8

CYP2C8 joacă un rol important în eliminarea enzalutamidei și în formarea metabolitului său activ. După administrarea orală a inhibitorului puternic ai CYP2C8 gemfibrozil (600 mg de două ori pe zi) la bărbați sănătoși, aria de sub curbă (ASC) pentru enzalutamidă a crescut cu 326%, în vreme ce C_{max} a enzalutamidei a scăzut cu 18%. ASC pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată și metabolitul său activ în forma nelegată a crescut cu 77%, în vreme ce C_{max} a scăzut cu 19%. Inhibitorii puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil) se vor fi evitați sau se vor utiliza cu prudență în timpul tratamentului cu enzalutamidă. Dacă pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Inhibitori ai CYP3A4

CYP3A4 joacă un rol minor în metabolismul enzalutamidei. După administrarea pe cale orală a unui inhibitor puternic al CYP3A4, itraconazol (200 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă a crescut cu 41%, în vreme ce C_{max} a rămas nemodificată. ASC pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată a crescut cu 27%, iar C_{max} a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Xtandi este administrat concomitent cu inhibitorii ai CYP3A4.

Inductori ai CYP2C8 și CYP3A4

După administrarea pe cale orală a unui inductor moderat al CYP2C8 și a unui inductor puternic al CYP3A4, rifampicina (600 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă plus metabolitul activ a scăzut cu 37% în vreme ce C_{max} a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Xtandi este administrat concomitent cu inductori ai CYP2C8 sau ai CYP3A4.

Potențialul enzalutamidei de a modifica expunerea la alte medicamente

Inducția enzimatică

Enzalutamida este un inductor enzimatic potent și determină creșterea sintezei mai multor enzime și transportori; astfel, interacțiunea cu multe medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori este anticipată. Scăderea concentrațiilor plasmatice poate fi semnificativă și poate conduce la pierderea sau scăderea efectului clinic. De asemenea, există riscul creșterii formării metabolizilor activi. Enzimele care pot fi induse includ CYP3A la nivel hepatic și intestinal, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și 5' uridin-difosfo-glucuronoziltransferaza (UGT – enzime glucuronid-conjugate). De asemenea, pot fi induse proteinele de transport P-gp și probabil și alți transportori, de exemplu proteina 2 asociată rezistenței la poli-medicatie (MRP2), proteina asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP) și polipeptida 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1).

Studiile *in vivo* au demonstrat că enzalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor moderat al CYP2C9 și CYP2C19. Administrarea enzalutamidei la pacienți cu neoplasm de prostată (160 mg o dată pe zi) concomitent cu doze unice administrate pe cale orală din substraturi CYP sensibile a avut ca rezultat o scădere de 86% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 56% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C9) și o scădere de 70% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C19). UGT1A1 ar putea, de asemenea, să prezinte inducție enzimatică. În cadrul unui studiu clinic la pacienți cu NPRC (neoplasm de prostată rezistent la castrare) în stadiu metastatic, Xtandi (160 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni). ASC a docetaxelului a scăzut cu 12% [Raportul mediei geometrice (RMG) = 0,882 (II90%: 0,767, 1,02)] în timp ce C_{max} a scăzut cu 4% [RMG = 0,963 (II90%: 0,834, 1,11)].

Sunt anticipate interacțiuni cu anumite medicamente care sunt eliminate prin metabolizare sau transport activ. Dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient, iar ajustările dozei nu se realizează cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatice, aceste medicamente vor fi evitate sau utilizate cu precauție. Riscul de afectare hepatică după administrarea de paracetamol se presupune a fi mai mare la pacienții care sunt tratați concomitent cu inductori enzimatici.

Grupele de medicamente care pot fi afectate includ, dar nu sunt limitate la:

- Analgezice (de exemplu fentanil, tramadol)
- Antibiotice (de exemplu claritromicină, doxiciclină)
- Agenți antineoplazici (de exemplu cabazitaxel)
- Anticoagulante (de exemplu acenocumarol, warfarină)
- Antiepileptice (de exemplu carbamazepină, clonazepam, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Antipsihotice (de exemplu haloperidol)
- Beta-blocante (de exemplu bisoprolol, propranolol)
- Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil)
- Glicozide cardiace (de exemplu digoxină)

- Corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, prednisolon)
- Medicamente antiretrovirale (de exemplu indinavir, ritonavir)
- Hipnotice (de exemplu diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu atorvastatină, simvastatină)
- Medicamente de substituție a funcției tiroidiene (de exemplu levotiroxină)

Potențialul deplin de inducție al enzalutamidei ar putea să nu apară decât după aproximativ o lună de la începerea tratamentului, atunci când au fost atinse concentrațiile plasmatiche de echilibru pentru enzalutamidă, deși unele efecte de inducție pot fi vizibile mai devreme. Pacienții care utilizează medicamente care sunt substraturi de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1 trebuie să fie evaluați în vederea diminuării posibile a efectelor farmacologice (sau accentuarea efectelor în cazul în care se formează metaboliți activi) în timpul primei luni de tratament cu enzalutamidă și dacă este adecvat, trebuie considerată ajustarea dozei. Având în vedere timpul lung de înjumătățire pentru enzalutamidă (5,8 zile, vezi pct. 5.2), efectele asupra enzimelor pot persista timp de o lună sau mai mult după oprirea administrării tratamentului cu enzalutamidă. La oprirea tratamentului cu enzalutamidă ar putea fi necesară scăderea treptată a dozei medicamentului administrat concomitent.

Substraturi pentru CYP1A2 și CYP2C8

Enzalutamida (160 mg o dată pe zi) nu a determinat o modificare relevantă clinic a ASC sau C_{max} pentru cafeină (substrat pentru CYP1A2) sau pentru pioglitazonă (substrat pentru CYP2C8). ASC pentru pioglitazonă a crescut cu 20%, în timp ce C_{max} a scăzut cu 18%. ASC și C_{max} pentru cafeină au scăzut cu 11% și respectiv 4%. Nu este indicată ajustarea dozei atunci când un substrat de CYP1A2 sau CYP2C8 este administrat concomitent cu Xtandi.

Substraturi pentru P-gp

Datele *in vitro* arată că enzalutamida poate fi un inhibitor al transportorului glicoproteină-P (P-gp) de eflux. Efectul enzalutamidei asupra substraturilor P-gp nu a fost evaluat *in vivo*; totuși, în condițiile utilizării clinice, enzalutamida poate fi inductor de P-gp prin activarea receptorului nuclear *pregnane X* (PXR). Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru P-gp (de exemplu colchicină, dabigatran etexilat, digoxină) trebuie utilizate cu prudență atunci când se administrează concomitent cu Xtandi și pot necesita ajustarea dozelor pentru menținerea concentrațiilor plasmatiche optime.

Substraturi pentru BCRP, MRP2, OAT3 și OCT1

Pe baza datelor obținute *in vitro*, inhibarea BCRP și MRP2 (în intestin), precum și a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și a transportorului organic de cationi 1 (OCT1) (la nivel sistemic) nu poate fi exclusă. Teoretic, inducția acestor transportori este, de asemenea, posibilă, iar efectul net este necunoscut în prezent.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Xtandi cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Efectul alimentelor asupra expunerii la enzalutamidă

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra gradului de expunere la enzalutamidă. În studii clinice, Xtandi a fost administrat fără a avea în vedere alimentele.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date clinice asupra utilizării Xtandi în sarcină și acest medicament nu este pentru utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă. Acest medicament poate provoca efecte adverse asupra fătului sau pierderea potențială a sarcinii, dacă este luat de către femeile gravide (vezi pct 5.3).

Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții săi sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul și timp de 3 luni după oprirea tratamentului cu enzalutamidă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul și timp de 3 luni după oprirea tratamentului. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei. Enzalutamida este contraindicată la femeile gravide sau care pot deveni gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei.

Nu se cunoaște dacă enzalutamida este prezentă în laptele uman. La șobolan, enzalutamida și / sau metaboliții săi sunt secretați în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că enzalutamida a afectat sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enzalutamida poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, având în vedere că au fost raportate reacții psihiatrice și neurologice, inclusiv convulsie (vezi pct. 4.8). Pacienții cu istoric de crize convulsive sau care prezintă alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți asupra riscului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii care să stabilească efectul enzalutamidei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt astenie/fatigabilitate, bufeuri, cefalee și hipertensiune arterială. Alte reacții adverse importante includ căderi accidentale, fracturi care nu apar pe os patologic, tulburări cognitive și neutropenie.

Convulsiile au apărut la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, la 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și la 0,3% la pacienții tratați cu bicalutamidă.

Au fost raportate cazuri rare ale sindromului encefalopatiei posterioare reversibile la pacienții tratați cu enzalutamidă (vezi pct. 4.4).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studii clinice și după punerea pe piață

Clasificarea MedRA pe sisteme, aparate și organe	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatic	mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie cu frecvență necunoscută*: trombocitopenia
Tulburări ale sistemului imunitar	cu frecvență necunoscută*: edemul limbii, edemul buzei, edemul faringian
Tulburări generale	foarte frecvente: astenie/fatigabilitate
Tulburări psihice	frecvente: anxietate mai puțin frecvente: halucinații vizuale
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frecvente: cefalee frecvente: tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite mai puțin frecvente: tulburări cognitive, convulsii cu frecvență necunoscută*: sindromul encefalopatiei posterioare reversibile
Tulburări cardiace	cu frecvență necunoscută*: prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	frecvente: ginecomastie
Tulburări vasculare	foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	cu frecvență necunoscută*: greață, vărsături, diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente: xerodermie, prurit cu frecvență necunoscută*: erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente: fracturi** cu frecvență necunoscută*: mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară, dorsalgie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	frecvente: căderi

* Raportări spontane din experiența după punerea pe piață

** Include toate fracturile, cu excepția fracturilor pe os patologic

Descrierea anumitor reacții adverse

Convulsii

În cadrul studiilor clinice controlate, 10 pacienți (0,5%) din cei 2051 de pacienți care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă au prezentat un episod convulsiv, în timp ce un pacient (<0,1%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo și un pacient (0,3%) care a utilizat bicalutamidă, au prezentat un episod convulsiv. Doza pare să fie un factor de prognostic important pentru riscul de convulsii, așa cum este reflectat de datele preclinice și de datele din studiul de stabilire a dozei. În ambele studii clinice controlate au fost excluși pacienții cu convulsii anterioare sau cu factori de risc pentru convulsii.

În cadrul studiului AFFIRM, șapte pacienți (0,9%) din cei 800 de pacienți aflați în perioada ulterioară chimioterapiei care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă au prezentat convulsii, în timp ce pacienții cărora li s-a administrat placebo nu au prezentat nicio convulsie. Factorii posibili care au contribuit la apariția acestor evenimente au fost prezenți în câteva dintre aceste cazuri și ar fi putut să determine independent creșterea riscului de convulsii. În cadrul studiului PREVAIL, un pacient (0,1%) dintre cei 871 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie și care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă și un pacient (0,1%) cărora li s-a administrat placebo au prezentat un episod convulsiv. În studiile clinice controlate cu bicalutamidă, 3 pacienți (0,8%) din cei 380 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie tratați cu enzalutamidă și 1 pacient (0,3%) dintre cei 387 pacienți care au utilizat bicalutamidă au prezentat un episod convulsiv.

Intr-un studiu cu un singur brat pentru evaluarea incidenței convulsiilor la pacienți cu predispoziție la convulsii (1,6% au avut istoric de convulsii), 8 din 366 (2,2%) pacienți tratați cu enzalutamide au prezentat convulsii. Durata medie a tratamentului a fost de 9,3 luni.

Nu se cunoaște mecanismul prin care enzalutamida poate să scadă pragul de convulsii, dar ar putea fi în legătură cu datele obținute din studiile *in vitro*, care au arătat că enzalutamida și metaboliții săi activi se leagă de și pot inhiba activitatea canalului pentru ioni de clor cuplat cu receptori GABA la poarta de intrare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot pentru enzalutamidă. În caz de supradozaj, tratamentul cu enzalutamidă trebuie oprit și trebuie inițiate măsurile generale de susținere, luând în considerare timpul de înjumătățire de 5,8 zile. După o supradoză, pacienții pot prezenta risc crescut de convulsii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiandrogeni, antagoniști hormonal și agenți înrudiți, cod ATC: L02BB04

Mecanism de acțiune

Se știe că neoplasmul de prostată este sensibil la hormonii androgeni și răspunde la inhibarea semnalizării receptorilor androgenici. În pofida valorilor plasmatică scăzute sau chiar nedetectabile de hormoni androgeni, semnalizarea receptorilor androgeni continuă să promoveze progresia bolii. Stimularea creșterii celulelor tumorale prin intermediul receptorilor androgenici necesită localizarea în nucleu și legarea de ADN. Enzalutamida este un inhibitor potent al semnalizării la nivelul receptorilor androgenici care blochează câteva etape din calea de semnalizare la nivelul receptorului androgenic. Enzalutamida inhibă competitiv legarea hormonilor androgeni de receptorii androgenici, inhibă translocția nucleară a receptorilor activați și inhibă asocierea receptorilor androgenici activați cu AND-ul, chiar și în condițiile supra-expimării receptorilor androgenici în celulele tumorale din neoplasmul de prostată rezistent la medicamente anti-androgenice. Tratamentul cu enzalutamidă determină scăderea creșterii celulelor tumorale din neoplasmul de prostată și poate induce moartea celulelor tumorale și regresia tumorală. În studiile preclinice enzalutamida nu a prezentat activitate agonistă pe receptorii androgenici.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu clinic de fază 3 (AFFIRM), la pacienți la care chimioterapia anterioară cu docetaxel a eșuat, 54% dintre pacienții care au fost tratați cu enzalutamidă, comparativ cu 1,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo, au înregistrat o scădere de cel puțin 50% din valoarea inițială a valorilor PSA.

Într-un alt studiu de fază 3 (PREVAIL) la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, s-a demonstrat că la pacienții care au primit enzalutamidă s-a obținut o rată a răspunsului PSA total semnificativ crescută (definită ca și o reducere $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% versus 3,5% (diferența = 74,5%, $p < 0,0001$).

Într-un studiu de fază 2 (TERRAIN) la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, s-a demonstrat că la pacienții care au primit enzalutamidă s-a obținut o rată a răspunsului PSA total semnificativ crescută (definită ca și o reducere $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții tratați cu bicalutamidă, 82,1% versus 20,9% (diferența = 61,2%, $p < 0,0001$).

Într-un studiu cu un singur braț (9785-CL-0410) din pacienții tratați anterior cu abirateronă (și prednison) timp de cel puțin 24 săptămâni, 22,4% au avut o scădere $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială a nivelului PSA. În funcție de istoricul chimioterapie anterioare, proporția rezultatelor pacienților cu o scădere $\geq 50\%$ a

nivelului PSA a fost de 22,1% pentru grupul de pacienți fără chimioterapie anterioară și respectiv de 23,2% pentru grupul de pacienți cu chimioterapie anterioară.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea enzalutamidei a fost stabilită în cadrul a două studii clinice de fază 3, randomizate, placebo controlate, multicentrice [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] la pacienți cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic progresiv, la care terapia de deprivare androgenică nu a avut rezultate [analog de hormon eliberator de hormon luteinizant (LHRH) sau după orhiectomie bilaterală]. În cadrul studiului PREVAIL au fost înrolați pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, în timp ce în cadrul studiului AFFIRM au fost înrolați pacienți cărora li s-a administrat anterior docetaxel. Toți pacienții au continuat tratamentul cu un analog de LHRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală. În cadrul grupului cu tratament activ, Xtandi a fost administrat pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În ambele studii clinice, pacienților li s-a administrat placebo în cadrul grupului de control și pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să utilizeze prednison (doza zilnică maximă permisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent).

Modificările concentrației serice a PSA în mod independent nu anticipează întotdeauna beneficiul clinic. Prin urmare, în ambele studii s-a recomandat ca pacienții să fie menținuți pe tratamentele de studiu respective, până când au fost îndeplinite criteriile de întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

Studiul MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie)

Un număr total de 1717 pacienți cu simptomatologie absentă sau ușoară, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie tratament cu enzalutamidă pe cale orală, în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 872) sau placebo pe cale orală, o dată pe zi (N = 845). A fost permisă includerea în studiu a pacienților cu boli viscerale, a pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (Clasa 1 sau 2 NYHA) și a pacienților cărora li se administrau medicamente asociate cu scăderea pragului convulsiv. Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii au fost excluși precum și pacienții cu durere moderată sau severă datorată neoplasmului de prostată. Tratamentul studiului a continuat până la progresia bolii (documentată prin progresia radiologică a bolii, un eveniment la nivel osos sau progresia clinică) și începerea fie a chimioterapiei citostatice, fie a unui medicament experimental, sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 71 ani (cu limite cuprinse între 42 și 93 de ani), iar distribuția în funcție de rasă a fost de 77% caucazieni, 10% asiatici, 2% afro-americani și 11% alte rase sau rase necunoscute. Șaizeci și opt la sută (68%) dintre pacienți au avut un scor al statusului de performanță ECOG de 0, iar 32% dintre pacienți au avut un scor al statusului de performanță ECOG de 1. Evaluarea durerii inițiale a fost de 0-1 (asimptomatici) la 67% dintre pacienți și de 2-3 (ușor simptomatici) la 32% dintre pacienți, conform definiției din Forma prescurtată a Brief Pain Inventory (Scurt inventar al durerii) (cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore pe o scală de la 0 la 10). Aproximativ 45% dintre pacienți aveau o boală la nivelul țesuturilor moi care a putut fi evaluată la intrarea în studiu, iar 12% dintre pacienți aveau metastaze viscerale (pulmonare și/sau hepatice).

Criteriile finale de eficacitate principale concomitente au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența progresiei radiologice a bolii (SAPr). În plus față de criteriile finale principale concomitente, beneficiul terapeutic a fost de asemenea evaluat prin utilizarea intervalului de timp până la începerea chimioterapiei citostatice, răspunsul global maxim la nivelul țesuturilor moi, intervalul de timp până la primul eveniment la nivel osos, răspunsul PSA (scădere cu $\geq 50\%$ față de momentul inițial), timpul până la progresia PSA și timpul până la înrăutățirea scorului total FACT-P.

Progresia radiologică a fost evaluată prin utilizarea studiilor imagistice secvențiale definite prin criteriile Grupului de lucru în studiile clinice privind cancerul de prostată (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)) (pentru leziuni osoase) și/sau criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)) (pentru leziunile țesuturilor moi). Analiza SAPr a utilizat evaluarea progresiei radiologice revizuită la nivel central.

În cadrul analizei intermediare prespecificate pentru supraviețuirea globală când au fost observate 540 de decese, tratamentul cu enzalutamidă a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale comparativ cu administrarea placebo, cu o scădere de 29,4% a riscului de deces [RR = 0,706, (Î95%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. O analiză actualizată a supraviețuirii a fost efectuată când au fost observate 784 de decese. Rezultatele din această analiză au fost în concordanță cu cele din analiza intermediară (Tabelul 2, Figura 1). În cadrul analizei actualizate la 52% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și la 81% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, li s-au administrat tratamente ulterioare pentru NPRC (neoplasm de prostată rezistent la castrare) metastatic care pot prelungi supraviețuirea globală.

Tabelul 2: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu enzalutamidă sau cu placebo în cadrul studiului PREVAIL (Analiza intenție - de a - trata)

	Enzalutamidă (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analiză intermediară prespecificată		
Număr de decese (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î95%)	32,4 (30,1, NA)	30,2 (28,0, NA)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Raportul riscului (Î95%) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	
Analiză actualizată privind supraviețuirea		
Număr de decese (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î95%)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8, 34,2)
Valoarea p ^a	0,0002	
Raportul riscului (Î95%) ^b	0,77 (0,67, 0,88)	

^a Valoarea p este derivată din testul log-rank nestratificat

^b Raportul riscului este derivat dintr-un model de risc proporțional nestratificat. Raportul riscului < 1 favorizează enzalutamida.
NA, neatins.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea pe baza analizei actualizate în cadrul studiului PREVAIL (Analiză de tip intenție-de-a-trata)

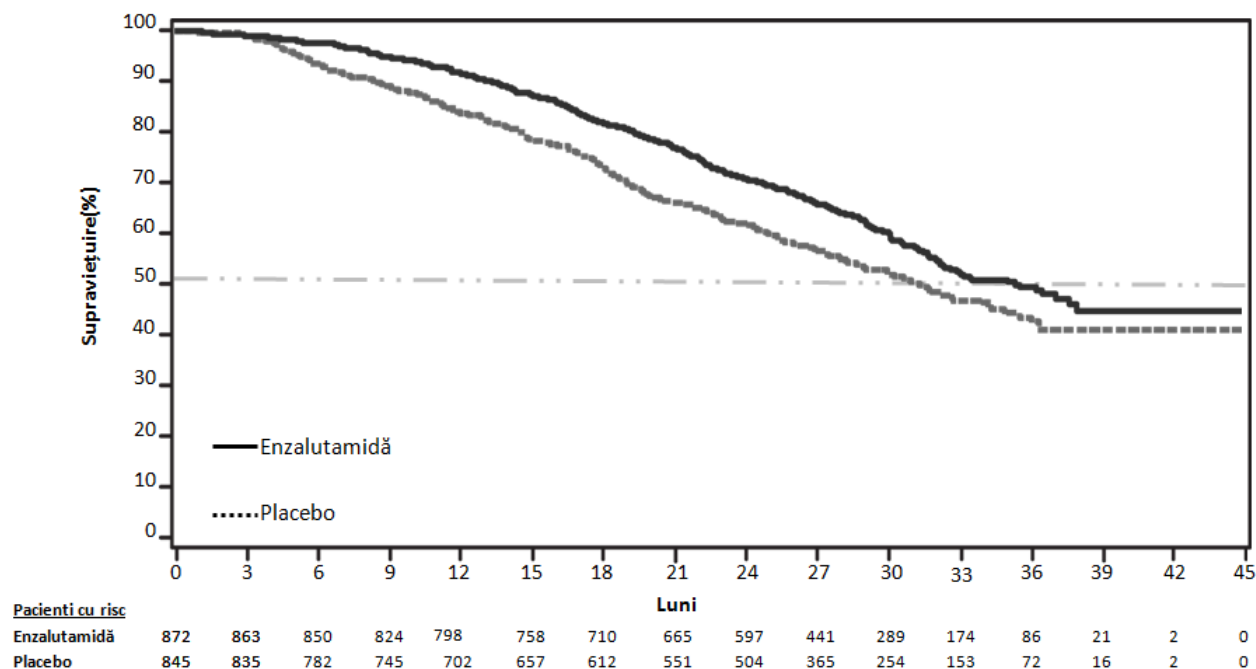
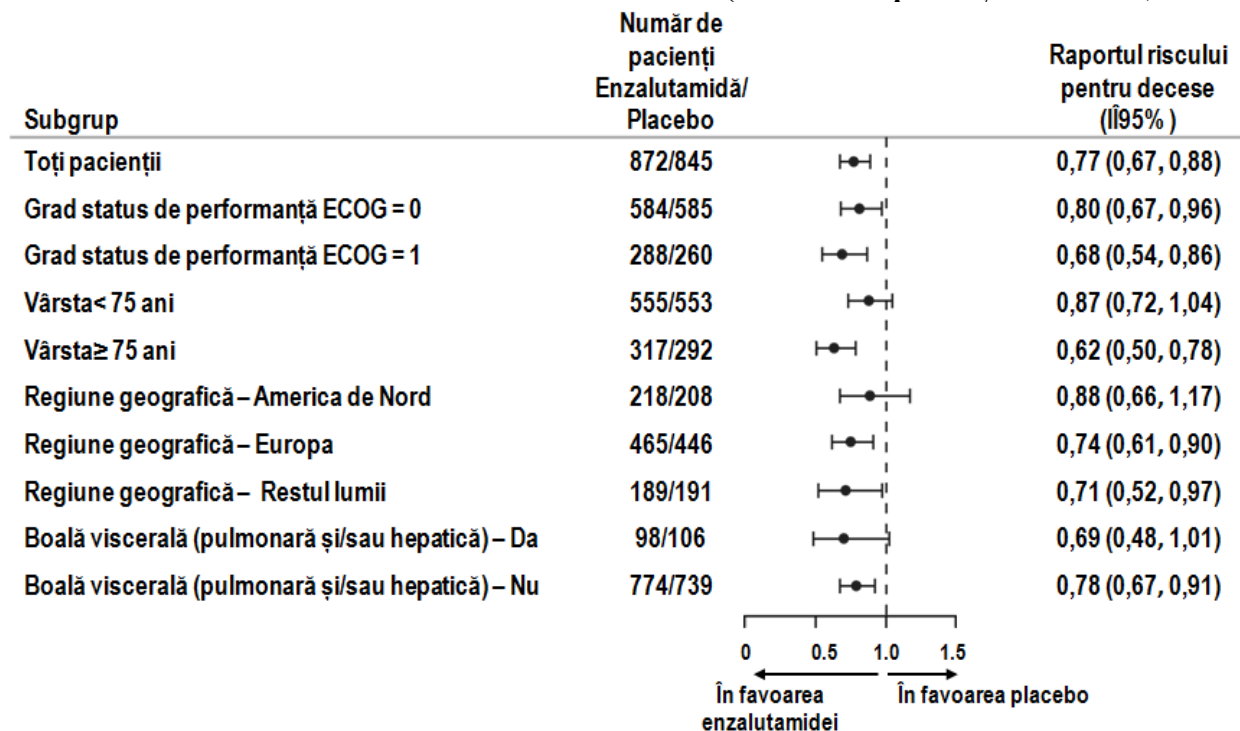


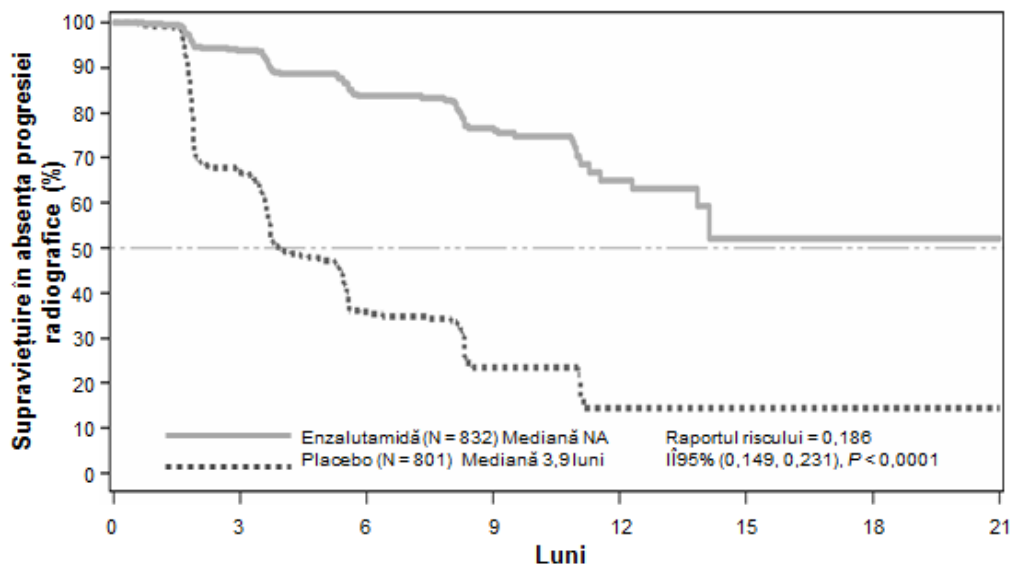
Figura 2: Analiză actualizată a supraviețuirii globale în funcție de subgrupuri: Raportul riscului și intervalul de încredere 95% în cadrul studiului PREVAIL (Analiză de tip intenție-de-a-trata)



La analiza SAPr prespecificată, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 81,4% a riscului de progresie radiologică sau de deces [RR = 0,186 (Î95%: 0,149, 0,231), p < 0,0001]. O sută optsprezece (14%) pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă și 321 (40%) pacienți cărora li s-a administrat placebo au prezentat un eveniment. Valoarea mediană a SAPr nu a fost atinsă (Î95%: 13,8, nu a fost atins) în grupul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni (Î95%: 3,7, 5,4) în grupul cărui i s-a administrat placebo (Figura 3). Un beneficiu constant în ceea ce privește SAPr a fost observat la toate subgrupurile de pacienți prespecificate (de exemplu vârsta,

performanța ECOG la momentul inițial, valorile PSA și LDH la momentul inițial, scorul Gleason la momentul diagnosticului și boală viscerală la selecție). O analiză prespecificată de urmărire a SAPr, pe baza evaluării progresiei radiologice, efectuate de către investigator, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 69,3% a riscului privind progresia radiologică sau deces [RR = 0,307 (Î95%: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Valoarea mediană a SAPr a fost de 19,7 luni în grupul la care s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 5,4 luni în grupul cu placebo.

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea în absența progresiei bolii în cadrul studiului PREVAIL (Analiză de tip intenție-de-a-trata)



Pacienți cu risc

Enzalutamidă	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

În momentul analizei primare au fost randomizați 1633 pacienți.

În plus față de criteriile finale principale concomitente, îmbunătățiri semnificative statistic au fost demonstrate, de asemenea, pentru următoarele criterii finale definite prospectiv.

Timpul median de începere a chimioterapiei citostatice a fost de 28 de luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 10,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,350, Î95%: [0,303, 0,403], $p < 0,0001$).

Procentul pacienților cărora li s-a administrat enzalutamidă a căror boală a putut fi evaluată la momentul inițial și care au prezentat un răspuns obiectiv la nivelul țesuturilor moi a fost de 58,8% (Î95%: 53,8, 63,7) comparativ cu 5,0% (Î95%: 3, 7,7) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diferența absolută în ceea ce privește răspunsul obiectiv la nivelul țesuturilor moi între grupul de tratament cu enzalutamidă și grupul cu placebo a fost de 53,9% (Î95%: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Răspunsuri complete au fost raportate la 19,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, comparativ cu 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, iar răspunsurile parțiale au fost raportate la 39,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă față de 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Enzalutamida a scăzut semnificativ riscul primului eveniment la nivel osos cu 28% [RR = 0,718 (95% Î: 0,610, 0,844) valoarea $p < 0,0001$]. Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie la nivelul măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 587 evenimente la nivel osos, dintre care 389 evenimente (66,3%) au constat în radioterapie osoasă, 79 evenimente (13,5%) au fost compresie la nivelul măduvei spinării, 70 evenimente (11,9%) au fost fracturi pe os patologic, 45 evenimente (7,6%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 22 evenimente (3,7%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

Pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare a valorilor PSA total (definită printr-o scădere de $\geq 50\%$ față de momentul inițial), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% față de 3,5% (diferență = 74,5%, $p < 0,0001$).

Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA a fost de 11,2 luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 2,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,169, ÎI 95%: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$).

Tratamentul cu enzalutamidă a scăzut riscul înrăutățirii scorului total FACT-P cu 37,5% comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Timpul median până la înrăutățirea scorului total FACT-P a fost de 11,3 luni în grupul cu enzalutamidă și de 5,6 luni în grupul cu placebo.

Studiul 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie)

Studiul TERRAIN a înrolat 375 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie și tratament antiandrogenic și care au fost randomizați să utilizeze fie enzalutamidă în doză de 160 mg o dată pe zi (N=184), fie bicalutamidă în doză de 50 mg o dată pe zi (N=191). PFS median a fost 15,7 luni pentru pacienții în tratament cu enzalutamidă față de 5,8 luni pentru pacienții în tratament cu bicalutamidă [RR = 0,44 (95% ÎI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Supraviețuirea fără progresie a fost definită printr-o examinare centrală independentă, ca o dovadă obiectivă a progresiei radiologice a bolii, manifestărilor osoase, inițierea de noi antineoplazice sau deces de orice cauză, oricare dintre ele care s-a produs primul. S-a observat un beneficiu important în ceea ce privește PFS la toate subgrupurile prespecificate de pacienți.

Studiul CRPC2 (AFFIRM) (pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie)

Eficacitatea și siguranța enzalutamidei la pacienți cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare după administrarea unei terapii cu docetaxel, care utilizează un analog de LHRH sau au suferit orihetomie, au fost analizate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, placebo controlat, de fază 3. În total, 1199 de pacienți au fost randomizați după un design 2:1 să li se administreze fie enzalutamidă pe cale orală în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 800) sau placebo o dată pe zi (N = 399). Pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să utilizeze prednison (doza maximă zilnică permisă a fost de 10 mg de prednison sau echivalent). Pacienții randomizați pe oricare dintre cele două brațe de tratament au continuat tratamentul până la progresia bolii (definită prin confirmare radiologică a progresiei sau apariția unui eveniment la nivel osos) și inițierea unui tratament antineoplazic nou, apariția toxicității care nu poate fi acceptată sau până la retragerea din studiu.

Următoarele caracteristici inițiale demografice ale pacienților și ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a fost de 69 de ani (interval 41-92) și distribuția în funcție de rasă a fost 93% caucazieni, 4% afro-americieni, 1% asiatici și 2% altă rasă. Scorul ECOG de performanță a fost 0-1 la 91,5% dintre pacienți și 2 la 8,5% dintre pacienți; 28% au avut un scor BPI (*Brief Pain Inventory*) ≥ 4 (scorul mediu raportat de pacienți pentru cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore, calculate pe o perioadă de 7 zile înainte de randomizare). Cei mai mulți pacienți (91%) au prezentat metastaze osoase și 23% prezentau proliferări la nivelul parenchimului pulmonar și/sau hepatic. La includerea în studiu, 41% dintre pacienții randomizați prezentau numai progresia valorilor PSA, în timp ce 59% dintre pacienți prezentau progresie radiologică. La momentul inițial, cincizeci și unu (51%) dintre pacienți utilizau tratament cu bifosfonați.

Studiul AFFIRM a exclus pacienții cu afecțiuni medicale care ar fi putut să îi predisună la convulsii (vezi pct. 4.8) și tratament cu medicamente care scad pragul la convulsii, precum și pacienți cu afecțiuni cardiovasculare semnificative clinic, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, antecedente de infarct miocardic recent sau angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (cu excepția cazului în care fracția de ejeție a fost $\geq 45\%$), aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

Analiza intermediară menționată în protocol efectuată după 520 de decese a arătat superioritatea semnificativă statistic asupra supraviețuirii globale a tratamentului cu enzalutamidă comparativ cu placebo (Tabelul 3 și Figurile 4 și 5).

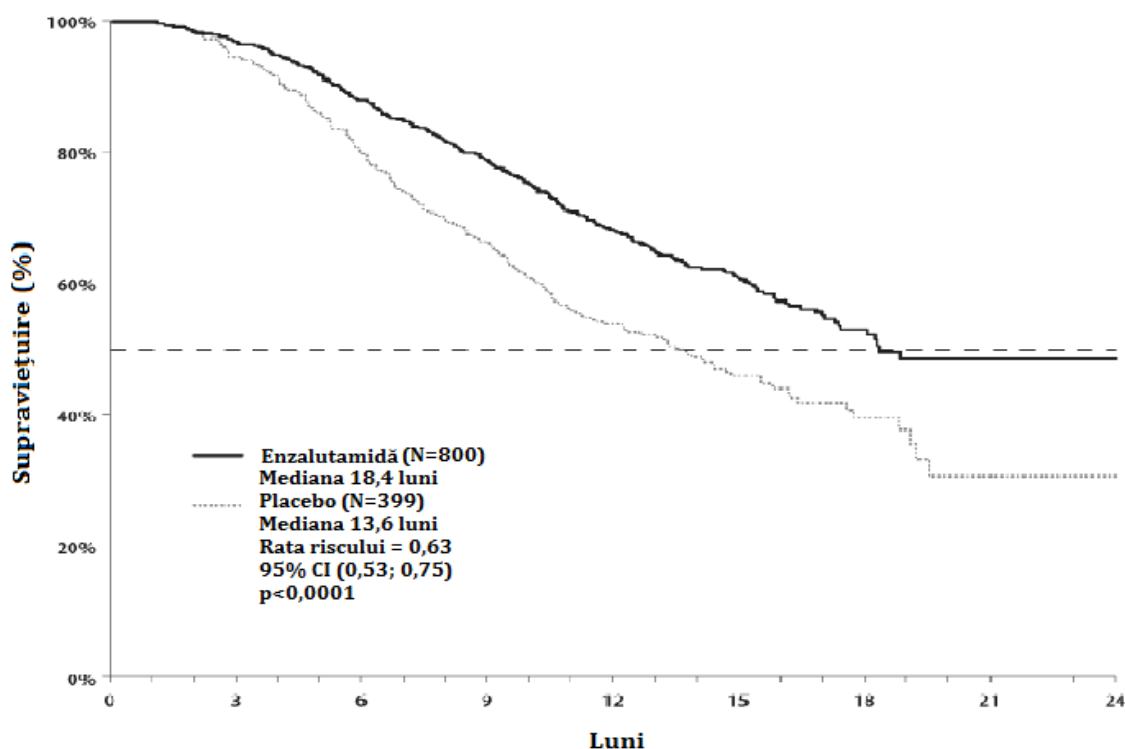
Tabelul 3: Datele globale de supraviețuire la pacienții cărora li s-a administrat fie enzalutamidă, fie placebo în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-a-trata)

	Enzalutamidă (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decese (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Durata mediană de supraviețuire (luni) (95% CI)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Rata riscului (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^aValoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul statusului de performanță ECOG (0-1 vs 2) și scorul mediu de durere (< 4 vs ≥ 4)

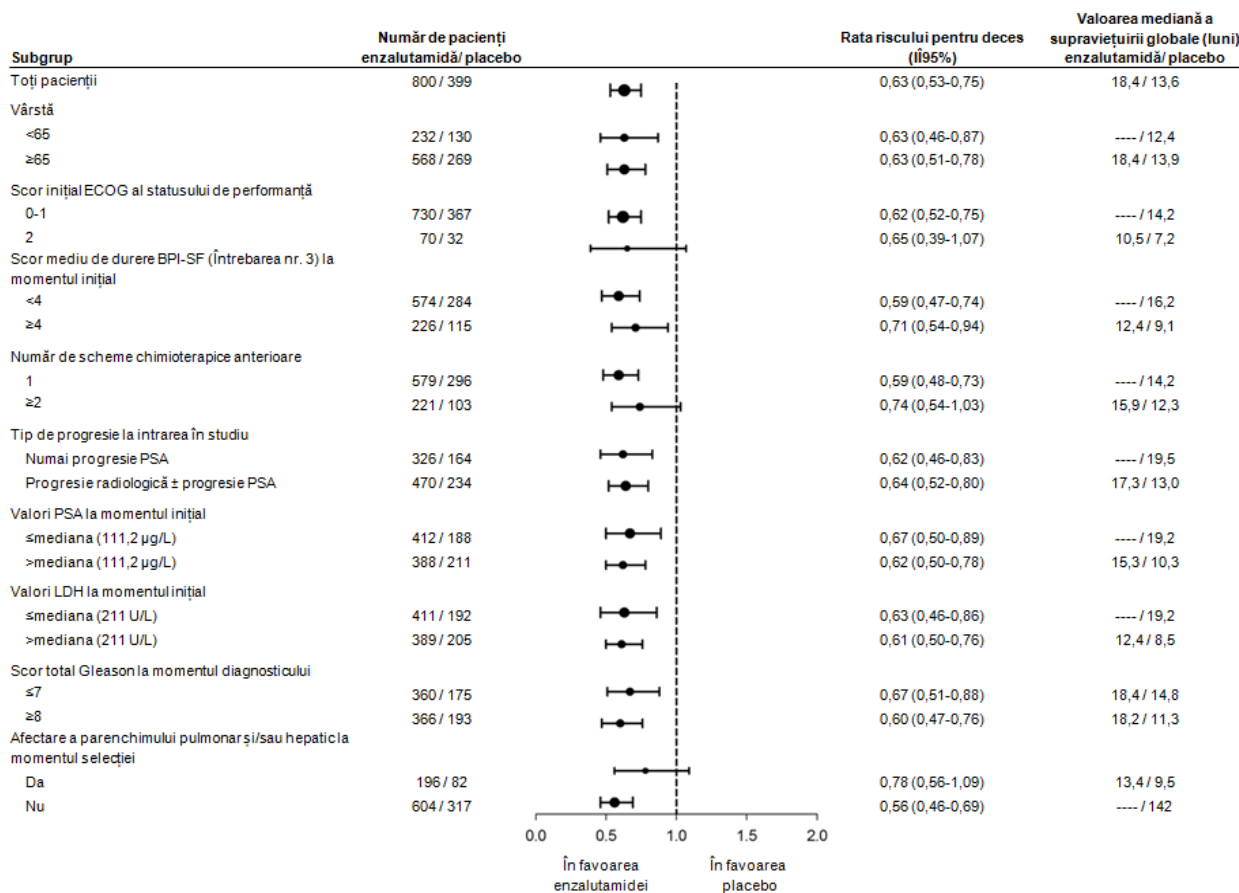
^bRata riscului este derivată dintr-un model de risc proporțional stratificat. Rata riscului < 1 favorizează enzalutamida
NA, neatins.

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier referitoare la supraviețuirea globală în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-a-trata)



Xtandi	800	755	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figura 5: Supraviețuirea globală în funcție de subgrup în cadrul studiului AFFIRM – Rata riscului și intervalul de încredere 95%



ECOG: Grupul European de Cooperare în Oncologie, *European Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory*-Forma prescurtată;
PSA: antigenul specific prostatei

În plus față de îmbunătățirea observată în datele referitoare la supraviețuirea globală, rezultatele pentru cele mai importante obiective secundare (progresia valorilor PSA, supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii și timpul până la primul eveniment la nivel osos) au fost în favoarea enzalutamidei și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru testări multiple.

Supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii, așa cum a fost evaluată de investigator pe baza criteriilor RECIST v1.1 pentru țesuturi moi și apariției a 2 sau mai multe leziuni osoase la explorările osoase, a fost de 8,3 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 2,9 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analiza a inclus 216 decese fără documentarea progresiei și 645 de evenimente cu documentarea progresiei bolii, dintre care 303 (47%) au fost datorate progresiei în țesuturile moi, 268 (42%) progresiei leziunilor osoase și 74 (11%) atât leziunilor țesuturilor moi, cât și leziunilor osoase.

Scăderea confirmată a valorilor PSA de 50% sau 90% a fost înregistrată la 54,0% și respectiv 24,8% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă și la 1,5%, respectiv 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,0001$). Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA a fost de 8,3 luni la pacienții tratați cu enzalutamidă și 3,0 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,248, 95% CI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Timpul mediu până la apariția primului eveniment la nivel osos a fost de 16,7 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă și de 13,3 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,688, 95% CI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie a măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 448 de evenimente la nivel osos, dintre care 277 de evenimente (62%) au constat în radioterapie, 95 de evenimente (21%) au fost de compresie a măduvei spinării, 47 de evenimente (10%) au fost fracturi pe os patologic, 36 de evenimente (8%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 7 evenimente (2%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

Studiul 9785-CL-0410 (enzalutamidă post abirateronă la pacienții cu metastaze CRPC)

Studiul a fost cu un singur braț la 214 pacienți cu CRPC metastatic progresiv care au primit enzalutamidă (160 mg o dată pe zi) după cel puțin 24 săptămâni de tratament cu acetat de abirateronă și prednison. Valoarea mediană a rPFS (supraviețuirea fără progresie radiologică, obiectivul final principal al studiului) a fost de 8,1 luni (Î 95% : 6,1, 8,3). Valoarea mediană a OS nu a fost atinsă. Răspunsul PSA (definit ca o scădere $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) a fost 22,4% (Î 95% : 17,0, 28,6).

Pentru 145 pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie, valoarea mediană a rPFS a fost de 7,9 luni (Î 95%: 5,5, 10,8). Răspunsul PSA a fost de 23,2% (Î 95%: 13,9, 34,9).

Pentru cei 69 de pacienți care nu aveau chimioterapie anterioară, valoarea mediană a rPFS a fost de 8,1 luni (Î 95%: 5,7, 8,3). Răspunsul PSA a fost de 22,1% (Î 95%: 15,6, 29,7).

Deși a existat un răspuns limitat la unii pacienți la tratamentul cu enzalutamidă după abirateronă, motivul acestei constatări este în prezent necunoscut. Proiectul de studiu nu a putut identifica nici pacienții care ar putea beneficia, nici ordinea în care enzalutamida și abiraterona ar trebui să fie secvențiate în mod optim.

Vârstnici

Dintre cei 1671 de pacienți din studiile clinice de fază 3 cărora li s-a administrat enzalutamidă, 1261 de pacienți (75%) aveau vârsta de cel puțin 65 de ani și 516 pacienți (31%) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult. Nu au fost observate diferențe la nivel global în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți mai vârstnici și pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu enzalutamidă la toate grupele de copii și adolescenți în carcinomul de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Enzalutamida este puțin solubilă în apă. În acest medicament, solubilitatea enzalutamidei este crescută de caprilcaproil de macrogliceride ca emulsificator/surfactant. În studiile preclinice, absorbția enzalutamidei a fost crescută la dizolvarea în caprilcaproil de macrogliceride.

Proprietățile farmacocinetice ale enzalutamidei au fost evaluate la pacienți cu neoplasm de prostată și la bărbați sănătoși. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 5,8 zile (interval 2,8 – 10,2 zile), iar starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ o lună. În administrare zilnică orală, enzalutamida se acumulează de 8,3 ori mai mult comparativ cu administrarea unei doze unice. Fluctuațiile zilnice ale concentrației plasmatice sunt scăzute (raport valoare maximă la valoare minimă de 1,25). Clearance-ul enzalutamidei se realizează în primul rând prin metabolizare hepatică, producându-se un metabolit activ, la fel de activ ca enzalutamida, care se găsește în circulație la aproximativ aceleași concentrații ca enzalutamida.

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de enzalutamidă au fost observate la pacienți la 1-2 ore după administrare. Pe baza rezultatelor dintr-un studiu de echilibru al maselor la om, absorbția enzalutamidei după administrare orală este estimată la cel puțin 84,2%. Enzalutamida nu este un substrat pentru transportorul P-gp de eflux sau pentru BCRP. În starea de platou, valorile medii ale C_{max} pentru enzalutamidă și metabolitul său activ sunt 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (coeficient de variație [CV] de 23%) și, respectiv, 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV 30%).

Alimentele nu au niciun efect semnificativ clinic asupra gradului de absorbție. În studiile clinice, Xtandi a fost administrat fără a avea legătură cu alimentele.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție (V/F) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 110 l (CV 29%). Volumul de distribuție pentru enzalutamidă este mai mare decât volumul total de apă din organism, ceea ce indică o distribuție importantă la nivel extravascular. Studiile la rozătoare arată că enzalutamida și metabolitul său activ pot traversa bariera hemato-encefalică.

Enzalutamida se leagă în proporție de 97% - 98% de proteinele plasmatiche, mai ales de albumină. Metabolitul activ se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatiche. Nu a existat nicio deplasare de pe locurile de legare de proteinele plasmatiche între enzalutamidă și alte medicamente care se leagă în proporție mare (warfarină, ibuprofen și acid salicilic) *in vitro*.

Metabolizare

Enzalutamida este metabolizată în proporție mare. La om, în plasma există doi metaboliți principali: N-desmetil enzalutamidă (activ) și un derivat de acid carboxilic (inactiv). Enzalutamida este metabolizată prin intermediul CYP2C8 și, într-o măsură mai mică, prin CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5), ambele căi jucând un rol în formarea metabolitului activ. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida este metabolizată la metabolitul acid carboxilic de către carboxilesteraza 1, care are de asemenea un rol minor în metabolizarea enzalutamidei la metabolitul acid carboxilic. N-desmetil enzalutamida nu a fost metabolizată prin intermediul izoenzimelor CYP *in vitro*.

În condițiile utilizării clinice, enzalutamida este un inhibitor puternic de CYP3A4, un inductor moderat de CYP2C9 și CYP2C19 și nu are niciun efect clinic relevant asupra CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

La pacienți, clearance-ul mediu aparent (CL/F) al enzalutamidei a avut o valoare cuprinsă în intervalul 0,520 – 0,564 l/h.

După administrarea pe cale orală de ¹⁴C-enzalutamidă, un procent de 84,6% din radioactivitate a fost regăsit până în ziua 77 după doză: 71,0% s-a regăsit în urină (mai ales sub formă de metabolit inactiv, cu urme de enzalutamidă și metabolit activ), iar 13,6% s-a regăsit în fecale (0,39% din doză sub formă de enzalutamidă nemodificată).

Datele *in vitro* arată că enzalutamida nu este un substrat pentru OATP1B1, OATP1B3 sau OCT1; iar N-desmetil enzalutamida nu este un substrat pentru P-gp sau BRCP.

Datele *in vitro* arată că enzalutamida și metaboliții săi majori, la concentrațiile clinice relevante, nu inhibă următorii transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 sau OAT1.

Linearitate

Pentru intervalul de doze de 40-160 mg, nu au fost observate devieri majore de la proporționalitatea dozei. Valorile C_{min} în starea de platou pentru enzalutamidă și metabolitul activ la anumiți pacienți au rămas constante pentru o perioadă mai mare de un an de tratament cronic, ceea ce demonstrează un model de farmacocinetică lineară funcție de timp, odată ce s-a obținut starea de echilibru.

Insuficiență renală

Nu a fost realizat niciun studiu cu enzalutamidă la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții cu valori ale creatininei serice > 177 μmol/l (2 mg/dl) au fost excluși din studiile clinice. Pe baza analizei datelor de farmacocinetică din populație, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții la care valorile calculate ale clearance-ului la creatinină (Cr_{CL}) sunt ≥ 30 ml/min (estimat prin formula de calcul Cockcroft și Gault). Enzalutamida nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală severă (Cr_{CL} < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal și se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți. Este puțin probabil ca enzalutamida să fie eliminată semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală continuă în ambulator.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii totale la enzalutamidă sau la metabolitul său activ. Timpul de înjumătățire a medicamentului a fost însă dublat la pacienții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control (10,4 zile comparativ cu 4,7 zile), posibil datorită distribuției crescute în țesuturi.

Farmacocinetica enzalutamidei a fost analizată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (N = 6), moderată (N = 8) sau severă (N = 8) la momentul inițial (Child-Pugh Clasa A, B sau respectiv C) și la 22 subiecți din lotul de control, cu funcție hepatică normală. După o doză unică orală de 160 mg enzalutamidă, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și C_{max} pentru enzalutamidă au crescut cu 5% și, respectiv, 24%, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ASC a crescut cu 29% și C_{max} a scăzut cu 11%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 5% și C_{max} a scăzut cu 41% pentru enzalutamidă, comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. La pacienții cu insuficiență ușoară, ASC și C_{max} pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată au crescut cu 14% și, respectiv 19%, la pacienții cu insuficiență moderată, ASC a crescut cu 14% și C_{max} a scăzut cu 17%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 34% și C_{max} a scăzut cu respectiv 27% , comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control.

Rasa

Cei mai mulți pacienți din studiile clinice (> 84%) au aparținut rasei albe. Pe baza datelor farmacocinetice provenite dintr-un studiu la pacienți japonezi cu neoplasm de prostată, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea, între pacienții japonezi și cei aparținând rasei albe. Nu există date suficiente pentru a evalua diferențele posibile în ceea ce privește farmacocinetica enzalutamidei la alte rase.

Vârștici

În populația inclusă în analiza farmacocinetică nu a fost observat niciun efect clinic relevant al vârstei asupra farmacocineticii enzalutamidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tratamentul cu enzalutamidă la femele de șoarece gestante a determinat o incidență crescută a deceselor embrio-fetale și modificări externe și scheletice. Nu au fost realizate studii privind evaluarea toxicității enzalutamidei asupra funcției de reproducere, dar în studiile efectuate la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și câini (4, 13 și 39 de săptămâni), au apărut următoarele efecte asupra aparatului reproductiv: atrofie, aspermie/hipospermie și hipertrofie/hiperplazie, date care sunt concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei. În studiile efectuate la șoareci (4 săptămâni), la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și la câini (4, 13 și 39 de săptămâni), modificările asociate cu enzalutamida, apărute la nivelul organelor aparatului reproductiv, au fost scăderea greutateii organelor cu atrofia prostatei și epididimului. La șoareci (4 săptămâni) și câini (39 de săptămâni) au fost observate hipertrofia și/sau hiperplazia celulelor Leydig. Alte modificări apărute la nivelul țesutului reproducător au inclus hipertrofie/hiperplazie a hipofizei și atrofie a veziculelor seminale la șobolani și hipospermie și degenerescența tubilor seminiferi la câini. Au fost observate diferențe între femele și masculi la nivelul glandelor mamare la șobolani (atrofie la masculi și hiperplazie lobulară la femele). Modificările organelor din aparatul reproductiv la ambele specii au fost concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei și s-au remis complet sau parțial după o perioadă de recuperare de 8 săptămâni. La cele două specii nu au mai existat alte modificări importante clinice patologice sau histopatologice la nivelul niciunui alt sistem/organ, inclusiv hepatic.

Studiile efectuate la femelele de șobolan gestante au arătat că enzalutamida și /sau metabolizii săi sunt transferați la fete. După administrarea orală de C^{14} -enzalutamidă marcată radioactiv la femelele de șobolan în ziua 14 de gestație, la o doză de 30 mg / kg (~ 1,9 ori doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă la fetus a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost mai mică decât cea din plasma maternă, cu raportul țesut / plasmă de 0,27. La 72 de ore după administrare, radioactivitatea la fetus a scăzut la un nivel de 0,08 ori concentrația maximă.

Studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au arătat că enzalutamida și / sau metabolizii săi sunt secretați în lapte. După administrarea orală de C^{14} -enzalutamidă marcată radioactiv la femelele de șobolan,

la o doză de 30 mg / kg (~ 1,9 ori mai mare decât doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă în lapte a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost de până la 3,54 ori mai mare decât cea din plasma maternă. De asemenea, rezultatele studiului au arătat că enzalutamida și / sau metabolizii săi sunt transferați în țesuturile puilor de șobolan prin intermediul laptelui și eliminate ulterior.

Enzalutamida nu a indus mutații în analiza de mutagenză microbiană (Ames) și nu a fost clastogenic nici în analiza citogenetică *in vitro* cu celule limfactice de șoarece și nici în analiza *in vivo* a micronucleilor de la șoareci. Nu au fost realizate studii la animale pe termen lung care să evalueze potențialul carcinogenetic al enzalutamidei. Enzalutamida nu a fost fototoxică *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Caprilocaproil de macrogol-8 gliceride

Butilhidroxianisol (E320)

Butilhidroxitoluen (E321)

Învelișul capsulei

Gelatină

Soluție de sorbitol sorbitan

Glicerol

Dioxid de titan (E171)

Apă purificată

Cerneală pentru inscripționare

Oxid negru de fer (E172)

Ftalat de polivinil acetat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Compartiment exterior care conține un blister de PVC -PCTFE/ Al cu 28 de capsule moi. Fiecare cutie are 4 compartimente exterioare (112 capsule moi).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/846/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 iunie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei supravegheri suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi - 40 mg comprimate filmate

Xtandi - 80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xtandi – 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg

Xtandi – 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 80 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Xtandi – 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu E 40.

Xtandi – 80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, marcate cu E 80.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xtandi este indicat pentru:

- tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare (CPRC), la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1),
- tratamentul CPRC în stadiu metastatic, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg) ca doză unică zilnică administrată pe cale orală.

La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator de hormon luteinizant (LHRH).

Dacă un pacient omite doza de Xtandi la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice (vezi pct. 5.1. și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh). Totuși, a fost observat un timp de înjumătățire crescut pentru enzalutamidă la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația privind tratamentul CPRC în stadiu metastatic la bărbați adulți.

Mod de administrare

Xtandi este destinat administrării orale. Comprimetele filmate trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei gravide sau care pot deveni gravide (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale

Risc de convulsii

Se recomandă prudență în administrarea Xtandi la pacienți cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru acestea, inclusiv, dar fără a se limita la, leziune cerebrală subiacentă, accident vascular cerebral, tumori primare sau metastaze cerebrale sau antecedente de alcoolism. În plus, riscul de convulsii poate crește la pacienții care primesc medicamente concomitente care scad pragul convulsiilor. Decizia de a continua tratamentul la pacienții care dezvoltă convulsii trebuie luată de la caz la caz.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au existat raportări rare ale sindromului encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la pacienți cărora li s-a administrat Xtandi (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică reversibilă, rară care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă incluzând convulsii, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări neurologice și vizuale cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea Xtandi la pacienții care dezvoltă SEPR.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Enzalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate să determine pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi exemplele de la pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu enzalutamidă. Administrarea concomitentă de enzalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru multe enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie în general evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatiche.

Administrarea concomitentă cu warfarina și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Xtandi este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (cum este warfarina sau acenocumarolul), trebuie efectuată în plus monitorizarea valorilor INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienții cu afectare renală severă deoarece enzalutamida nu a fost studiată la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică severă

A fost observat un timp de înjumătățire crescut pentru enzalutamidă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, posibil datorită distribuției crescute în țesuturi. Relevanța clinică a acestei observații rămâne necunoscută. Cu toate acestea, se anticipează o prelungire a timpului de atingere a concentrațiilor la starea de echilibru și a timpului de atingere a efectului farmacologic maxim, precum și o posibilă creștere a timpului pentru debutul și declinul inducției enzimatiche (vezi pct. 4.5).

Afecțiune cardiovasculară recentă

În cadrul studiilor de fază 3 au fost excluși pacienții cu diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea New York Heart Association) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) era $\geq 45\%$, bradicardie sau hipertensiune arterială necontrolată. Aceste aspecte trebuie luate în considerare dacă Xtandi este prescris acestor pacienți.

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu-risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfulilor înainte de începerea tratamentului cu Xtandi.

Utilizarea concomitentă cu chimioterapice

Siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a Xtandi și chimioterapicelor citotoxice nu au fost stabilite. Administrarea concomitentă a enzalutamidei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (vezi pct. 4.5); cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei induse de docetaxel.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate manifestate prin simptome cum ar fi, dar fără a se limita la, edem al limbii, edem al buzelor și edem faringian au fost observate cu enzalutamidă (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a afecta expunerea la enzalutamidă

Inhibitori ai CYP2C8

CYP2C8 joacă un rol important în eliminarea enzalutamidei și în formarea metabolitului său activ. După administrarea orală a inhibitorului puternic ai CYP2C8 gemfibrozil (600 mg de două ori pe zi) la bărbați sănătoși, aria de sub curbă (ASC) pentru enzalutamidă a crescut cu 326%, în vreme ce C_{max} a enzalutamidei

a scăzut cu 18%. ASC pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată și metabolitul său activ în forma nelegată a crescut cu 77%, în vreme ce C_{max} a scăzut cu 19%. Inhibitorii puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil) trebuie evitați sau vor fi utilizați cu prudență în timpul tratamentului cu enzalutamidă. Dacă pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Inhibitori ai CYP3A4

CYP3A4 joacă un rol minor în metabolismul enzalutamidei. După administrarea pe cale orală a unui inhibitor puternic al CYP3A4, itraconazol (200 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă a crescut cu 41%, în vreme ce C_{max} a rămas nemodificată. ASC pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată a crescut cu 27%, iar C_{max} a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Xtandi este administrat concomitent cu inhibitorii ai CYP3A4.

Inductori ai CYP2C8 și CYP3A4

După administrarea pe cale orală a unui inductor moderat al CYP2C8 și a unui inductor puternic al CYP3A4, rifampicina (600 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă plus metabolitul activ a scăzut cu 37% în vreme ce C_{max} a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Xtandi este administrat concomitent cu inductori ai CYP2C8 sau ai CYP3A4.

Potențialul enzalutamidei de a modifica expunerea la alte medicamente

Inducția enzimatică

Enzalutamida este un inductor enzimatic potent și determină creșterea sintezei mai multor enzime și transportori; astfel, se anticipează o interacțiune cu multe medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatică poate fi semnificativă și poate conduce la pierderea sau diminuarea efectului clinic. De asemenea, există riscul creșterii formării metaboliților activi. Enzimele care pot fi induse includ CYP3A la nivel hepatic și intestinal, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și 5' uridin-difosfo-glucuronoziltransferaza (UGT – enzime glucuronid-conjugate). De asemenea, pot fi induse proteinele de transport P-gp și probabil și alți transportori, de exemplu proteina 2 asociată rezistenței la poli-medicație (MRP2), proteina asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP) și polipeptida 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1).

Studiile *in vivo* au demonstrat că enzalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor moderat al CYP2C9 și CYP2C19. Administrarea enzalutamidei la pacienți cu neoplasm de prostată (160 mg o dată pe zi) concomitent cu doze unice administrate pe cale orală din substraturi CYP sensibile a avut ca rezultat o scădere cu 86% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 56% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C9) și o scădere de 70% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C19). UGT1A1 ar putea, de asemenea, să prezinte inducție enzimatică. În cadrul unui studiu clinic la pacienți cu neoplasm de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic, Xtandi (160 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (75 mg/m² în perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni). Valoarea ASC pentru docetaxel a scăzut cu 12% [Raportul mediei geometrice (RMG) = 0,882 (Î90%: 0,767, 1,02)] în timp ce C_{max} a scăzut cu 4% [RMG = 0,963 (Î90%: 0,834, 1,11)].

Sunt anticipate interacțiuni cu anumite medicamente care sunt eliminate prin metabolizare sau transport activ. Dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient, iar ajustările dozei nu se realizează cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatică, aceste medicamente trebuie evitate sau utilizate cu precauție. Se presupune că riscul de afectare hepatică după administrarea de paracetamol este mai mare la pacienții care sunt tratați concomitent cu inductori enzimatici.

Grupele de medicamente care pot fi afectate includ, dar nu sunt limitate la:

- Analgezice (de exemplu, fentanil, tramadol)
- Antibiotice (de exemplu, claritromicină, doxiciclină)
- Agenți antineoplazici (de exemplu, cabazitaxel)
- Anticoagulante (de exemplu, acenocumarol, warfarină)

- Antiepileptice (de exemplu, carbamazepină, clonazepam, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Antipsihotice (de exemplu, haloperidol)
- Beta-blocante (de exemplu, bisoprolol, propranolol)
- Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil)
- Glicozide cardiace (de exemplu, digoxină)
- Corticosteroidi (de exemplu, dexametazonă, prednisolon)
- Medicamente antivirale HIV (de exemplu, indinavir, ritonavir)
- Hipnotice (de exemplu, diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, atorvastatină, simvastatină)
- Medicamente de substituție a funcției tiroidiene (de exemplu, levotiroxină)

Potențialul deplin de inducție al enzalutamidei ar putea să nu apară decât după aproximativ o lună de la începerea tratamentului, atunci când au fost atinse concentrațiile plasmatiche de echilibru pentru enzalutamidă, deși unele efecte de inducție pot fi vizibile mai devreme. Pacienții care utilizează medicamente care sunt substraturi de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1 trebuie să fie evaluați în vederea diminuării posibile a efectelor farmacologice (sau accentuarea efectelor în cazul în care se formează metaboliți activi) în timpul primei luni de tratament cu enzalutamidă și dacă este adecvat, trebuie considerată ajustarea dozei. Având în vedere timpul lung de înjumătățire pentru enzalutamidă (5,8 zile, vezi pct. 5.2), efectele asupra enzimelor pot persista timp de o lună sau mai mult după oprirea administrării tratamentului cu enzalutamidă. La oprirea tratamentului cu enzalutamidă ar putea fi necesară scăderea treptată a dozei medicamentului administrat concomitent.

Substraturi pentru CYP1A2 și CYP2C8

Enzalutamida (160 mg o dată pe zi) nu a determinat o modificare relevantă clinic a ASC sau C_{max} pentru cafeină (substrat pentru CYP1A2) sau pentru pioglitazonă (substrat pentru CYP2C8). ASC pentru pioglitazonă a crescut cu 20%, în timp ce C_{max} a scăzut cu 18%. ASC și C_{max} pentru cafeină au scăzut cu 11% și respectiv 4%. Nu este indicată ajustarea dozei atunci când un substrat de CYP1A2 sau CYP2C8 este administrat concomitent cu Xtandi.

Substraturi pentru P-gp

Datele *in vitro* arată că enzalutamida poate fi un inhibitor al transportorului glicoproteină-P (P-gp) de eflux. Efectul enzalutamidei asupra substraturilor P-gp nu a fost evaluat *in vivo*; totuși, în condițiile utilizării clinice, enzalutamida poate fi inductor de P-gp prin activarea receptorului nuclear *pregnane X* (PXR). Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru P-gp (de exemplu colchicină, dabigatran etexilat, digoxină) trebuie utilizate cu prudență atunci când se administrează concomitent cu Xtandi și pot necesita ajustarea dozelor pentru menținerea concentrațiilor plasmatiche optime.

Substraturi pentru BCRP, MRP2, OAT3 și OCT1

Pe baza datelor obținute *in vitro*, inhibarea BCRP și MRP2 (în intestin), precum și a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și a transportorului organic de cationi 1 (OCT1) (la nivel sistemic) nu poate fi exclusă. Teoretic, inducția acestor transportori este, de asemenea, posibilă, iar efectul net este necunoscut în prezent.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Xtandi cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), medicamente împotriva aritmiilor, metadonă, moxifloxacin, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Efectul alimentelor asupra expunerii la enzalutamidă

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra gradului de expunere la enzalutamidă. În studii clinice, Xtandi a fost administrat fără a avea în vedere alimentele.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date clinice asupra utilizării Xtandi în sarcină și acest medicament nu este pentru utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă. Acest medicament poate provoca efecte adverse asupra fătului sau pierderea potențială a sarcinii, dacă este luat de către femeile gravide (vezi pct 5.3).

Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții săi sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul și timp de 3 luni după oprirea tratamentului cu enzalutamidă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârsta fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul și timp de 3 luni după oprirea tratamentului. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei. Enzalutamida este contraindicată la femeile gravide sau care pot deveni gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei. Nu se cunoaște dacă enzalutamida este prezentă în laptele uman. La șobolan, enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt secretați în lapte (vezi pct 5.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că enzalutamida a afectat sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enzalutamida are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, având în vedere că au fost raportate reacții psihiatrice și neurologice, inclusiv convulsie (vezi pct. 4.8). Pacienții cu istoric de crize convulsive sau care prezintă alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4) trebuie sfătuiți asupra riscului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii care să stabilească efectul enzalutamidei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt astenie/fatigabilitate, bufeuri, cefalee și hipertensiune arterială. Alte reacții adverse importante includ căderi accidentale, fracturi care nu apar pe os patologic, tulburări cognitive și neutropenie.

Convulsiile au apărut la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, la 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și la 0,3% la pacienții tratați cu bicalutamidă.

Au fost raportate cazuri rare ale sindromului encefalopatiei posterioare reversibile la pacienții tratați cu enzalutamidă (vezi pct. 4.4).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studii clinice și după punerea pe piață

Clasificarea MedRA pe sisteme, aparate și organe	Reacția adversă și frecvența
Tulburări hematologice și limfatic	Mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie cu frecvență necunoscută*: trombocitopenia.

Clasificarea MedRA pe sisteme, aparate și organe	Reacția adversă și frecvența
Tulburări ale sistemului imun	Cu frecvență necunoscută*: edemul limbii, edemul buzei, edemul faringian.
Tulburări psihiatrice	Frecvente: anxietate mai puțin frecvente: halucinații vizuale.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: cefalee frecvente: tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite mai puțin frecvente: tulburări cognitive, convulsii cu frecvență necunoscută*: sindromul encefalopatiei posterioare reversibile.
Tulburări cardiace	cu frecvență necunoscută*: prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială.
Tulburări gastrointestinale	Cu frecvență necunoscută*: greață, vărsături, diaree.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: xerodermie, prurit cu frecvență necunoscută*: erupție cutanată.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: fracturi** cu frecvență necunoscută*: mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară, dorsalgie.
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente: ginecomastie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: astenie/fatigabilitate.
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente: căderi.

* Raportări spontane din experiența după punerea pe piață

** Include toate fracturile, cu excepția fracturilor pe os patologic

Descrierea anumitor reacții adverse

Convulsii

În cadrul studiilor clinice controlate, 10 pacienți (0,5%) din cei 2051 de pacienți care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă au prezentat un episod convulsiv, în timp ce un pacient (<0,1%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo și un pacient (0,3%) care a utilizat bicalutamidă, au prezentat un episod convulsiv. Doza pare să fie un factor de prognostic important pentru riscul de convulsii, așa cum este reflectat de datele preclinice și de datele din studiul de stabilire a dozei. Din studiile clinice controlate au fost excluși pacienții cu istoric de convulsii sau cu factori de risc pentru convulsii.

În cadrul studiului AFFIRM, șapte pacienți (0,9%) din cei 800 de pacienți aflați în perioada post-chimioterapie, care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă, au prezentat convulsii, în timp ce pacienții cărora li s-a administrat placebo nu au prezentat nicio convulsie. Factorii posibili care au contribuit la apariția acestor evenimente au fost prezenți în câteva dintre aceste cazuri și ar fi putut să determine independent creșterea riscului de convulsii. În cadrul studiului PREVAIL, un pacient (0,1%) dintre cei 871 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie și care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă și un pacient (0,1%) căruia i s-a administrat placebo au prezentat un episod convulsiv. În studiile clinice controlate cu bicalutamidă, 3 pacienți (0,8%) din cei 380 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie tratați cu enzalutamidă și 1 pacient (0,3%) dintre cei 387 pacienți care au utilizat bicalutamidă au prezentat un episod convulsiv.

Într-un studiu cu un singur braț pentru evaluarea incidenței convulsiilor la pacienți cu factori predispozanți la convulsii (din care, 1,6% cu istoric de convulsii), 8 din 366 (2,2%) pacienți tratați cu enzalutamidă au prezentat convulsii. Durata mediană a tratamentului a fost de 9,3 luni.

Nu se cunoaște mecanismul prin care enzalutamida poate să scadă pragul de convulsii, dar ar putea fi în legătură cu datele obținute din studiile *in vitro*, care au arătat că enzalutamida și metaboliții săi activi se leagă de și pot inhiba activitatea canalului pentru ionii de clor cuplat cu receptori GABA la poarta de intrare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot pentru enzalutamidă. În caz de supradozaj, tratamentul cu enzalutamidă trebuie oprit și trebuie inițiate măsurile generale de susținere, luând în considerare timpul de înjumătățire de 5,8 zile. După o supradoză, pacienții pot prezenta risc crescut de convulsii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiandrogeni, antagoniști hormonal și agenți înrudiți, cod ATC: L02BB04.

Mecanism de acțiune

Se știe că neoplasmul de prostată este sensibil la hormonii androgeni și răspunde la inhibarea semnalizării receptorilor androgenici. În pofida valorilor plasmatică scăzute sau chiar nedetectabile de hormoni androgeni, semnalizarea receptorilor androgeni continuă să promoveze progresia bolii. Stimularea creșterii celulelor tumorale prin intermediul receptorilor androgenici necesită localizarea în nucleu și legarea de ADN. Enzalutamida este un inhibitor potent al semnalizării la nivelul receptorilor androgenici care blochează câteva etape din calea de semnalizare la nivelul receptorului androgenic. Enzalutamida inhibă competitiv legarea hormonilor androgeni de receptorii androgenici, inhibă translocația nucleară a receptorilor activați și inhibă asocierea receptorilor androgenici activați cu ADN-ul, chiar și în condițiile supra-exprimării receptorilor androgenici în celulele tumorale din neoplasmul de prostată rezistent la medicamente anti-androgenice. Tratamentul cu enzalutamidă determină reducerea creșterii celulelor tumorale din neoplasmul de prostată și poate induce moartea celulelor tumorale și regresia tumorală. În studiile preclinice, enzalutamida nu a prezentat activitate agonistă pe receptorii androgenici.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu clinic de fază 3 (AFFIRM), la pacienți la care chimioterapia anterioară cu docetaxel a eșuat, 54% dintre pacienții care au fost tratați cu enzalutamidă, comparativ cu 1,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo, au înregistrat o scădere de cel puțin 50% din valoarea inițială a valorilor PSA.

Într-un alt studiu de fază 3 (PREVAIL), la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, s-a demonstrat că la pacienții care au primit enzalutamidă s-a obținut o rată a răspunsului PSA total semnificativ crescută (definită prin reducerea $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% versus 3,5% (diferența = 74,5%, $p < 0,0001$).

Într-un studiu de fază 2 (TERRAIN), la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, s-a demonstrat că la pacienții care au primit enzalutamidă s-a obținut o rată a răspunsului PSA total semnificativ crescută (definită prin reducerea $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții tratați cu bicalutamidă, 82,1% versus 20,9% (diferența = 61,2%, $p < 0,0001$).

Într-un studiu cu un singur braț (9785-CL-0410), din pacienții tratați anterior cu abirateronă (și prednison) timp de cel puțin 24 săptămâni, 22,4% au prezentat scăderea $\geq 50\%$ nivelului PSA față de evaluarea inițială. În funcție de istoricul chimioterapie anterioare, proporția rezultatelor pacienților cu o scădere $\geq 50\%$ a nivelului PSA a fost de 22,1% pentru grupul de pacienți fără chimioterapie anterioară și de 23,2% pentru grupul de pacienți cu chimioterapie anterioară.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea enzalutamidei a fost stabilită în cadrul a două studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] la pacienți cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic progresiv, la care terapia de deprivare androgenică nu a avut rezultate [analog de LHRH sau după orhiectomie bilaterală]. În cadrul studiului PREVAIL au fost înrolați pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, în timp ce în cadrul studiului AFFIRM au fost înrolați pacienți cărora li s-a administrat anterior docetaxel. Toți pacienții au continuat tratamentul cu un analog de LHRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală. În cadrul grupului cu tratament activ, Xtandi a fost administrat pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În ambele studii clinice, pacienților li s-a administrat placebo în cadrul grupului de control și pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să utilizeze prednison (doza zilnică maximă permisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent).

Modificările concentrației serice a PSA în mod independent nu anticipează întotdeauna beneficiul clinic. Prin urmare, în ambele studii s-a recomandat ca pacienții să fie menținuți pe tratamentele de studiu respective, până când au fost întrunite criteriile de întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

Studiul MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie)

Un număr total de 1717 pacienți cu simptomatologie absentă sau ușoară, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie tratament cu enzalutamidă pe cale orală, în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 872) sau placebo pe cale orală, o dată pe zi (N = 845). A fost permisă includerea în studiu a pacienților cu metastaze viscerale, a pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară sau moderată (Clasa 1 sau 2 NYHA) și a pacienților cărora li se administrau medicamente asociate cu scăderea pragului convulsiv. Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii au fost excluși, precum și pacienții cu durere moderată sau severă datorată neoplasmului de prostată. Medicația de studiu a continuat până la progresia bolii (documentată prin progresia radiologică a bolii, apariția unui eveniment la nivel osos sau progresia clinică) și începerea fie a chimioterapiei citostatice, fie a unui medicament experimental sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 71 ani (cu limite cuprinse între 42 și 93 de ani), iar distribuția în funcție de rasă a fost de 77% caucazieni, 10% asiatici, 2% afro-americani și 11% alte rase sau rase necunoscute. Șaizeci și opt la sută (68%) dintre pacienți au avut un scor al statusului de performanță ECOG de 0, iar 32% dintre pacienți au avut un scor al statusului de performanță ECOG de 1. Evaluarea durerii inițiale a fost de 0-1 (asimptomatici) la 67% dintre pacienți și de 2-3 (ușor simptomatici) la 32% dintre pacienți, conform definiției din Forma prescurtată a Brief Pain Inventory (Scurt inventar al durerii) (cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore pe o scală de la 0 la 10). Aproximativ 45% dintre pacienți aveau o boală la nivelul țesuturilor moi care a putut fi evaluată la intrarea în studiu, iar 12% dintre pacienți aveau metastaze viscerale (pulmonare și/sau hepatice).

Criteriile finale de eficacitate principale concomitente au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența progresiei radiologice a bolii (SAPr). În plus față de criteriile finale principale concomitente, beneficiul terapeutic a fost, de asemenea, evaluat prin utilizarea intervalului de timp până la începerea chimioterapiei citostatice, răspunsul global maxim la nivelul țesuturilor moi, intervalul de timp până la primul eveniment la nivel osos, răspunsul PSA (scădere cu $\geq 50\%$ față de momentul inițial), timpul până la progresia PSA și timpul până la înrăutățirea scorului total FACT-P.

Progresia radiologică a fost evaluată prin utilizarea studiilor imagistice secvențiale definite prin criteriile Grupului de lucru în studiile clinice privind cancerul de prostată (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)) (pentru leziuni osoase) și/sau criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)) (pentru leziunile țesuturilor moi). Analiza SAPr a utilizat evaluarea progresiei radiologice revizuită la nivel central.

În cadrul analizei intermediare prespecificate pentru supraviețuirea globală când au fost observate 540 de decese, tratamentul cu enzalutamidă a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale comparativ cu administrarea placebo, cu o scădere de 29,4% a riscului de deces [rata riscului (RR) = 0,706, (Î195%: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. O analiză actualizată a supraviețuirii a fost efectuată când au fost observate 784 de decese. Rezultatele din această analiză au fost în concordanță cu cele din analiza intermediară (Tabelul 2, Figura 1). În cadrul analizei actualizate la 52% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și la 81% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, li s-au administrat tratamente ulterioare pentru neoplasm de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic care pot prelungi supraviețuirea globală.

Tabelul 2: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu enzalutamidă sau cu placebo în cadrul studiului PREVAIL (analiza intenție - de a - trata)

	Enzalutamidă (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analiză intermediară prespecificată		
Număr de decese (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î195%)	32,4 (30,1, NA)	30,2 (28,0, NA)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Rata riscului (Î195%) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	
Analiză actualizată privind supraviețuirea		
Număr de decese (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î195%)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8, 34,2)
Valoarea p ^a	0,0002	
Rata riscului (Î195%) ^b	0,77 (0,67, 0,88)	

^a Valoarea p este derivată din testul log-rank nestratificat

^b Rata riscului este derivat dintr-un model de risc proporțional nestratificat. Rata riscului < 1 favorizează enzalutamida. NA, neatins.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea pe baza analizei actualizate în cadrul studiului PREVAIL (analiză de tip intenție-de-a-trata)

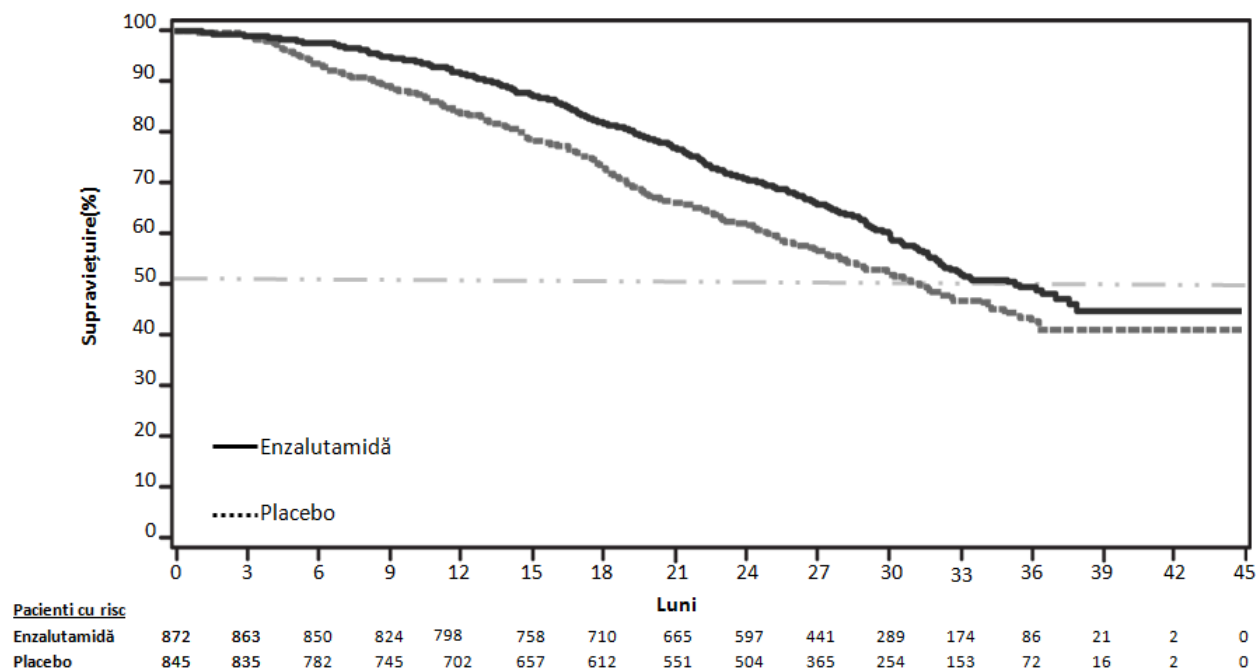
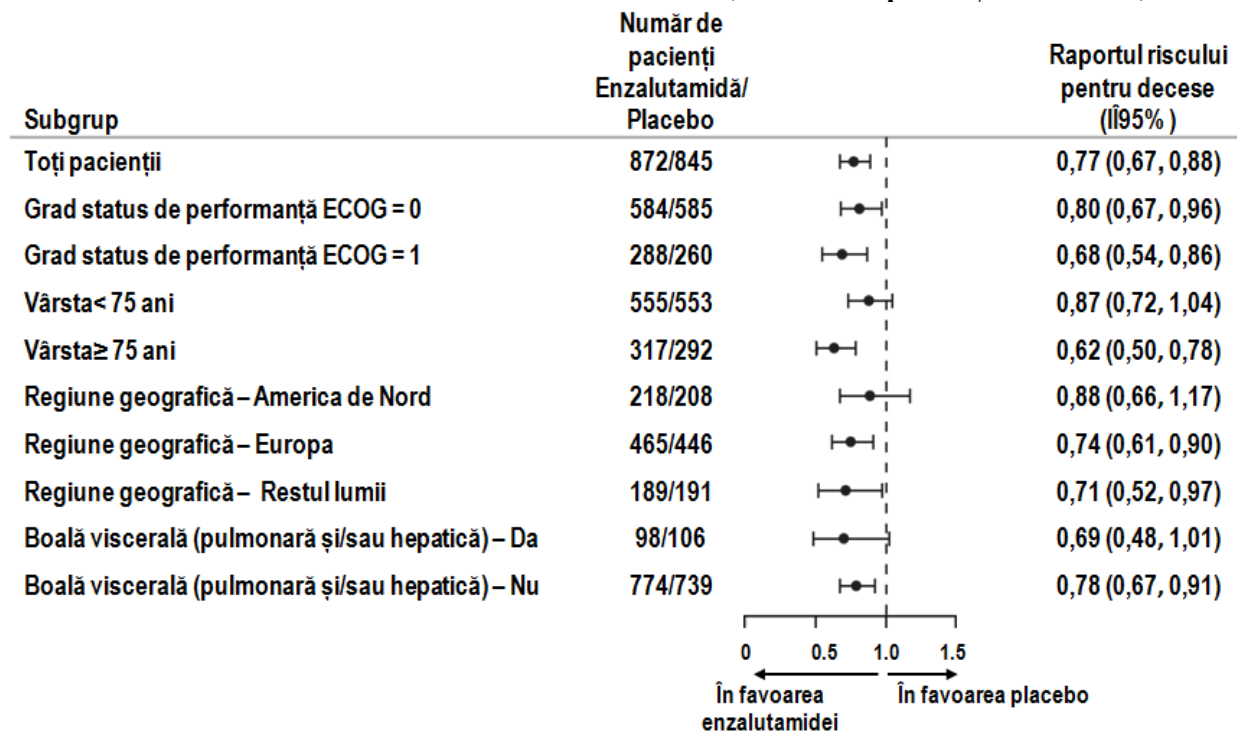


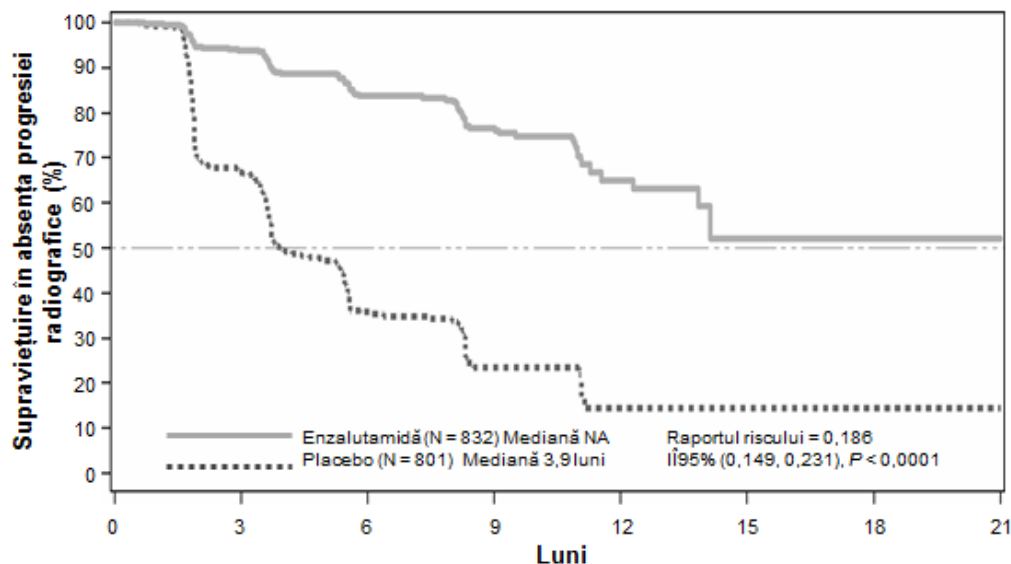
Figura 2: Analiză actualizată a supraviețuirii globale în funcție de subgrupuri: Raportul riscului și intervalul de încredere 95% în cadrul studiului PREVAIL (analiză de tip intenție-de-a-trata)



La analiza SAPr prespecificată, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 81,4% a riscului de progresie radiologică sau de deces [RR = 0,186 (Î95%: 0,149, 0,231), p < 0,0001]. O sută optsprezece (14%) pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă și 321 (40%) pacienți cărora li s-a administrat placebo au prezentat un eveniment. Valoarea mediană a SAPr nu a fost atinsă (Î95%: 13,8, nu a fost atins) în grupul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni (Î95%: 3,7, 5,4) în grupul cărui i s-a administrat placebo (Figura 3). Un beneficiu constant în ceea ce privește SAPr a fost observat la toate subgrupurile de pacienți prespecificate (de exemplu, vârsta,

performanța ECOG la momentul inițial, valorile PSA și LDH la momentul inițial, scorul Gleason la momentul diagnosticului și boală viscerală la selecție). O analiză prespecificată de urmărire a SAPr, pe baza evaluării progresiei radiologice, efectuate de către investigator, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 69,3% a riscului privind progresia radiologică sau deces [RR = 0,307 (Î95%: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Valoarea mediană a SAPr a fost de 19,7 luni în grupul la care s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 5,4 luni în grupul cu placebo.

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea în absența progresiei bolii în cadrul studiului PREVAIL (analiză de tip intenție-de-a-trata)



Pacienți cu risc

Enzalutamidă	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

În momentul analizei primare au fost randomizați 1633 pacienți.

În plus față de criteriile finale principale concomitente, îmbunătățiri semnificative statistic au fost demonstrate, de asemenea, pentru următoarele criterii finale definite prospectiv.

Timpul median până la inițierea chimioterapiei citostatice a fost de 28 de luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 10,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,350, Î95%: [0,303, 0,403], $p < 0,0001$).

Procentul pacienților cărora li s-a administrat enzalutamidă a căror boală a putut fi evaluată la momentul inițial și care au prezentat un răspuns obiectiv la nivelul țesuturilor moi a fost de 58,8% (Î95%: 53,8, 63,7) comparativ cu 5,0% (Î95%: 3, 7,7) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diferența absolută în ceea ce privește răspunsul obiectiv la nivelul țesuturilor moi între grupul de tratament cu enzalutamidă și grupul cu placebo a fost de 53,9% (Î95%: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Răspunsuri complete au fost raportate la 19,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, comparativ cu 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, iar răspunsurile parțiale au fost raportate la 39,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă față de 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Enzalutamida a scăzut semnificativ riscul primului eveniment la nivel osos cu 28% [RR = 0,718 (Î95%: 0,610, 0,844) valoarea $p < 0,0001$]. Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie la nivelul măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 587 evenimente la nivel osos, dintre care 389 evenimente (66,3%) au constat în radioterapie osoasă, 79 evenimente (13,5%) au fost compresie la nivelul măduvei spinării, 70 evenimente (11,9%) au fost fracturi pe os patologic, 45 evenimente (7,6%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 22 evenimente (3,7%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

Pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare a valorilor PSA total (definită printr-o scădere de $\geq 50\%$ față de momentul inițial), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% față de 3,5% (diferență = 74,5%, $p < 0,0001$).

Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA în funcție de criteriile PCWG2 a fost de 11,2 luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 2,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,169, Î95%: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$).

Tratamentul cu enzalutamidă a scăzut riscul înrăutățirii scorului total FACT-P cu 37,5% comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Timpul median până la înrăutățirea scorului total FACT-P a fost de 11,3 luni în grupul cu enzalutamidă și de 5,6 luni în grupul cu placebo.

Studiul 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie)

Studiul TERRAIN a înrolat 375 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie și tratament antiandrogenic și care au fost randomizați să utilizeze fie enzalutamidă în doză de 160 mg o dată pe zi (N=184), fie bicalutamidă în doză de 50 mg o dată pe zi (N=191). SAR mediană a fost 15,7 luni pentru pacienții în tratament cu enzalutamidă față de 5,8 luni pentru pacienții în tratament cu bicalutamidă [RR = 0,44 (Î95%: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Supraviețuirea fără progresie a fost definită printr-o examinare centrală independentă, ca o dovadă obiectivă a progresiei radiologice a bolii, manifestărilor osoase, inițierea de noi antineoplazice sau deces de orice cauză, oricare dintre ele care s-a produs primul. S-a observat un beneficiu important în ceea ce privește PFS la toate subgrupurile prespecificate de pacienți.

Studiul CRPC2 (AFFIRM) (pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie)

Eficacitatea și siguranța enzalutamidei la pacienți cu CRPC în stadiu metastatic după administrarea unei terapii cu docetaxel, care utilizează un analog de LHRH sau au suferit orihectomie, au fost analizate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, placebo controlat, de fază 3. În total, 1199 de pacienți au fost randomizați după un design 2:1 să li se administreze fie enzalutamidă pe cale orală în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 800) sau placebo o dată pe zi (N = 399). Pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să utilizeze prednison (doza maximă zilnică permisă a fost de 10 mg de prednison sau echivalent). Pacienții randomizați pe oricare dintre cele două brațe de tratament au continuat tratamentul până la progresia bolii (definită prin confirmare radiologică a progresiei sau apariția unui eveniment la nivel osos) și inițierea unui tratament antineoplazic nou, apariția toxicității care nu poate fi acceptată sau până la retragerea din studiu.

Următoarele caracteristici inițiale demografice ale pacienților și ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a fost de 69 de ani (interval 41-92) și distribuția în funcție de rasă a fost 93% caucazieni, 4% afro-americieni, 1% asiatici și 2% altă rasă. Scorul ECOG de performanță a fost 0-1 la 91,5% dintre pacienți și 2 la 8,5% dintre pacienți; 28% au avut un scor BPI (*Brief Pain Inventory*) ≥ 4 (scorul mediu raportat de pacienți pentru cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore, calculate pe o perioadă de 7 zile înainte de randomizare). Cei mai mulți pacienți (91%) au prezentat metastaze osoase și 23% prezentau proliferări la nivelul parenchimului pulmonar și/sau hepatic. La includerea în studiu, 41% dintre pacienții randomizați prezentau numai progresia valorilor PSA, în timp ce 59% dintre pacienți prezentau progresie radiologică. La momentul inițial, cincizeci și unu (51%) dintre pacienți utilizau tratament cu bifosfonati.

Studiul AFFIRM a exclus pacienții cu afecțiuni medicale care ar fi putut să îi predisună la convulsii (vezi pct. 4.8) și tratament cu medicamente care scad pragul la convulsii, precum și pacienți cu afecțiuni cardiovasculare semnificative clinic, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, antecedente de infarct miocardic recent sau angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (cu excepția cazului în care fracția de ejeție a fost $\geq 45\%$), aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

Analiza intermediară menționată în protocol efectuată după 520 de decese a arătat superioritatea semnificativă statistic asupra supraviețuirii globale a tratamentului cu enzalutamidă comparativ cu placebo (Tabelul 3 și Figurile 4 și 5).

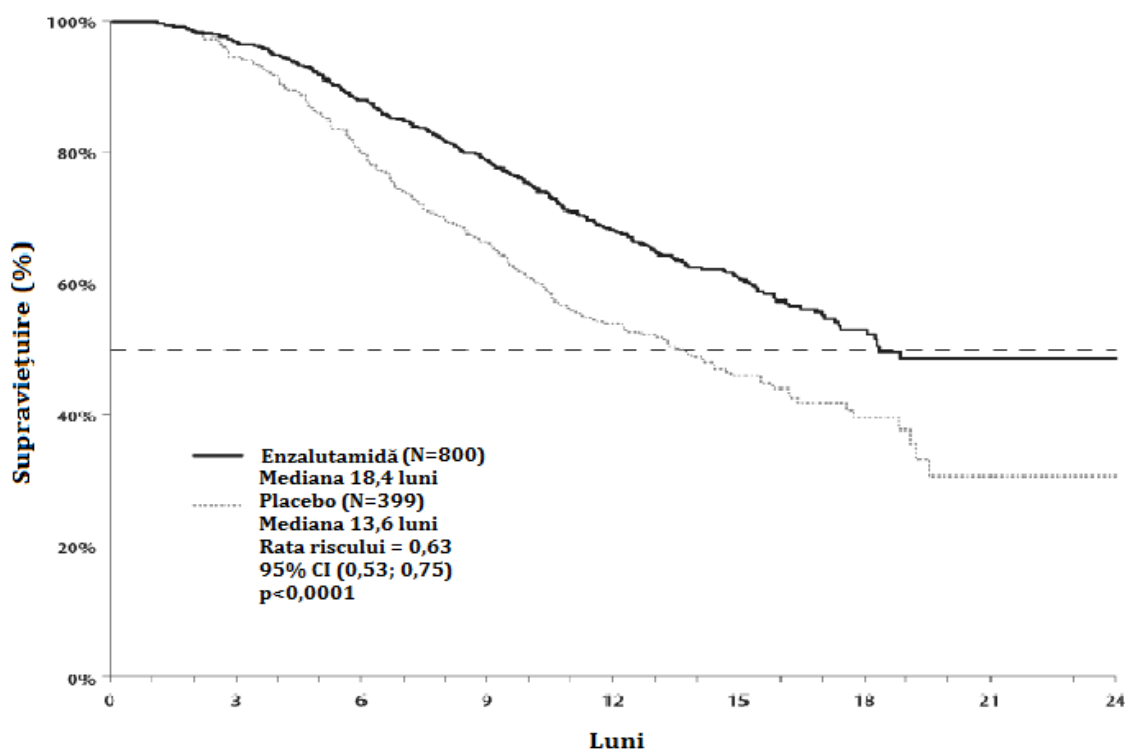
Tabelul 3: Datele globale de supraviețuire la pacienții tratați cu enzalutamidă sau cu placebo în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-a-trata)

	Enzalutamidă (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decese (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Durata mediană de supraviețuire (luni) (Î95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Rata riscului (Î95%) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^aValoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul statusului de performanță ECOG (0-1 vs 2) și scorul mediu de durere (< 4 vs ≥ 4)

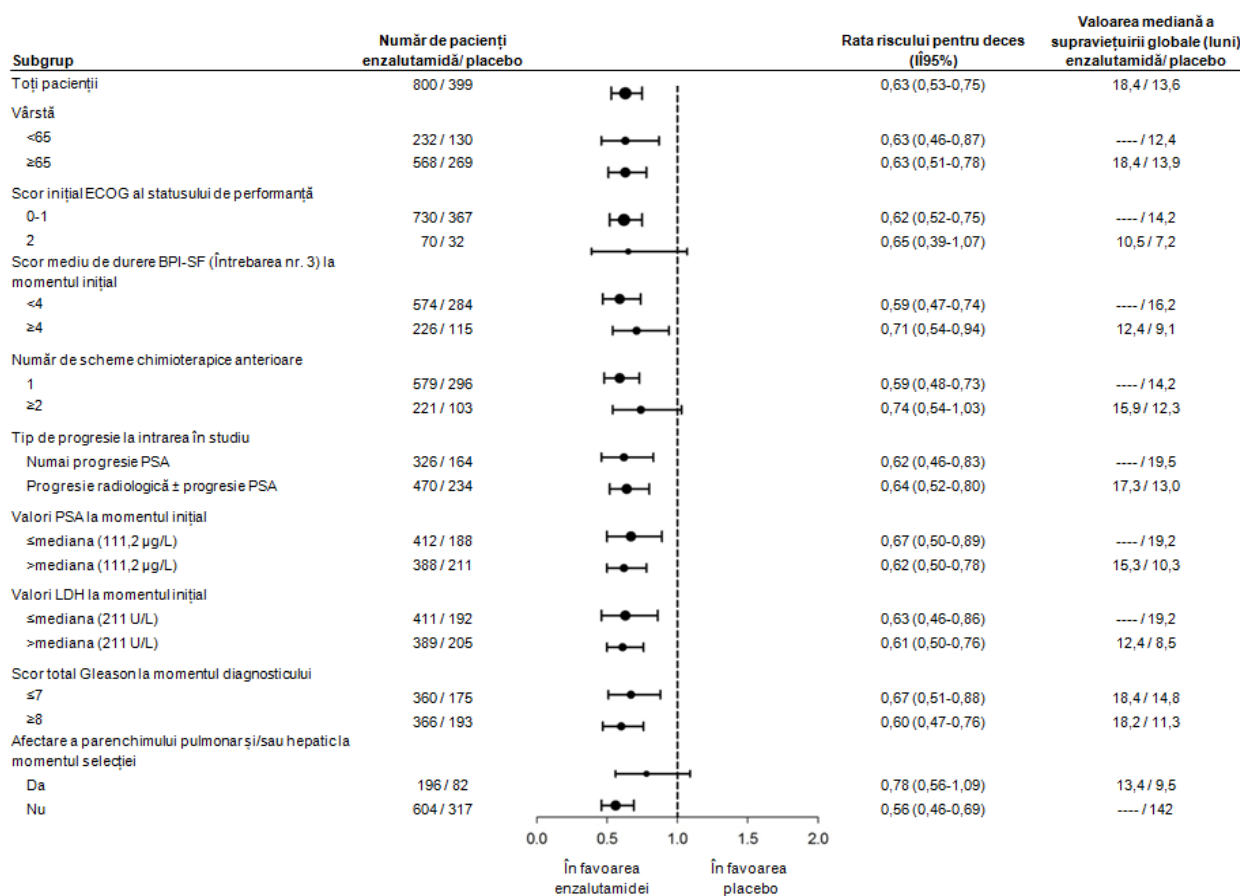
^bRata riscului este derivată dintr-un model de risc proporțional stratificat. Rata riscului < 1 favorizează enzalutamida
NA, neatins.

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier referitoare la supraviețuirea globală în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-a-trata)



Xtandi	800	755	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figura 5: Supraviețuirea globală în funcție de subgrup în cadrul studiului AFFIRM – Rata riscului și intervalul de încredere 95%



ECOG: Grupul European de Cooperare în Oncologie, European Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Forma prescurtată; PSA: antigenul specific prostatei

În plus față de îmbunătățirea observată în datele referitoare la supraviețuirea globală, rezultatele pentru cele mai importante obiective secundare (progresia valorilor PSA, supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii și timpul până la primul eveniment la nivel osos) au fost în favoarea enzalutamidei și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru testări multiple.

Supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii, așa cum a fost evaluată de investigator pe baza criteriilor RECIST v1.1 pentru țesuturi moi și apariției a 2 sau mai multe leziuni osoase la explorările osoase, a fost de 8,3 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 2,9 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,404, Î95%: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analiza a inclus 216 decese fără documentarea progresiei și 645 de evenimente cu documentarea progresiei bolii, dintre care 303 (47%) au fost datorate progresiei în țesuturile moi, 268 (42%) progresiei leziunilor osoase și 74 (11%) atât leziunilor țesuturilor moi, cât și leziunilor osoase.

Scăderea confirmată a valorilor PSA de 50% sau 90% a fost înregistrată la 54,0% și respectiv 24,8% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă și la 1,5%, respectiv 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,0001$). Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA a fost de 8,3 luni la pacienții tratați cu enzalutamidă și 3,0 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,248, Î95%: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Timpul mediu până la apariția primului eveniment la nivel osos a fost de 16,7 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă și de 13,3 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo (RR = 0,688, Î95%: [0,566; 0,835];

$p < 0,0001$). Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie a măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 448 de evenimente la nivel osos, dintre care 277 de evenimente (62%) au constat în radioterapie, 95 de evenimente (21%) au fost de compresie a măduvei spinării, 47 de evenimente (10%) au fost fracturi pe os patologic, 36 de evenimente (8%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 7 evenimente (2%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

Studiul 9785-CL-0410 (enzalutamidă post abirateronă la pacienții cu metastaze CRPC)

Studiul a fost cu un singur braț la 214 pacienți cu CRPC metastatic progresiv care au primit enzalutamidă (160 mg o dată pe zi) după cel puțin 24 săptămâni de tratament cu acetat de abirateronă și prednison. Valoarea mediană a SAPr (supraviețuirea fără progresie radiologică, obiectivul final principal al studiului) a fost de 8,1 luni (Î95% : 6,1, 8,3). Valoarea mediană a OS nu a fost atinsă. Răspunsul PSA (definit ca o scădere $\geq 50\%$ față de evaluarea inițială) a fost 22,4% (Î95% : 17,0, 28,6). Pentru 145 pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie, valoarea mediană a SAPr a fost de 7,9 luni (Î95%: 5,5, 10,8). Răspunsul PSA a fost de 23,2% (Î95%: 13,9, 34,9). Pentru cei 69 de pacienți care nu aveau chimioterapie anterioară, valoarea mediană a SAPr a fost de 8,1 luni (Î95%: 5,7, 8,3). Răspunsul PSA a fost de 22,1% (Î95%: 15,6, 29,7). Deși a existat un răspuns limitat la unii pacienți la tratamentul cu enzalutamidă după abirateronă, motivul acestei constatări este în prezent necunoscut. Designul studiului nu a putut identifica nici pacienții care ar putea beneficia, nici ordinea în care enzalutamida și abiraterona ar trebui să fie secvențiate în mod optim.

Vârstnici

Dintre cei 1671 de pacienți din studiile clinice de fază 3 cărora li s-a administrat enzalutamidă, 1261 de pacienți (75%) aveau vârsta de cel puțin 65 de ani și 516 pacienți (31%) aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult. Nu au fost observate diferențe la nivel global în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți mai vârstnici și pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu enzalutamidă la toate grupele de copii și adolescenți în carcinomul de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Enzalutamida este puțin solubilă în apă. Solubilitatea enzalutamidei este crescută de caprilocaproil de macrogliceride ca emulsificator/surfactant. În studiile preclinice, absorbția enzalutamidei a fost crescută la dizolvarea în caprilocaproil de macrogliceride.

Proprietățile farmacocinetice ale enzalutamidei au fost evaluate la pacienți cu neoplasm de prostată și la bărbați sănătoși. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 5,8 zile (interval 2,8 – 10,2 zile), iar starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ o lună. În administrare zilnică orală, enzalutamida se acumulează de 8,3 ori mai mult comparativ cu administrarea unei doze unice. Fluctuațiile zilnice ale concentrației plasmatice sunt scăzute (raport valoare maximă la valoare minimă de 1,25). Clearance-ul enzalutamidei se realizează în primul rând prin metabolizare hepatică, producându-se un metabolit activ, la fel de activ ca enzalutamida, care se găsește în circulație la aproximativ aceleași concentrații ca enzalutamida.

Absorbție

Absorbția orală a comprimatelor de enzalutamidă a fost evaluată la voluntari sănătoși, după o doză unică de 160 mg de Xtandi – comprimate filmate, fiind utilizate modelarea și simularea pentru a anticipa profilul farmacocinetic în starea de platou. Pe baza acestor predicții, precum și a altor date suport, timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de enzalutamidă este 2 ore (interval 0,5 ore – 6 ore), iar profilul farmacocinetic al enzalutamidei și metabolitului său activ în starea de platou este similar

pentru Xtandi comprimate și capsule moi. După administrarea orală a medicamentului sub formă de capsule (Xtandi 160 mg pe zi) la pacienți cu CPRC în stadiu metastatic, valorile medii ale C_{max} pentru enzalutamidă și metabolitul său activ în starea de platou sunt 16,6 μg/ml (CV de 23%) și, respectiv, 12,7 μg/ml (CV 30%).

Pe baza rezultatelor unui studiu de echilibru al maselor la om, absorbția orală a enzalutamidei este estimată la cel puțin 84,2%. Enzalutamida nu este un substrat pentru transportorii de eflux P-gp sau BCRP.

Alimentele nu au niciun efect semnificativ clinic asupra gradului de absorbție. În studiile clinice, Xtandi a fost administrat fără a avea legătură cu alimentele.

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție (V/F) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 110 l (CV 29%). Volumul de distribuție pentru enzalutamidă este mai mare decât volumul total de apă din organism, ceea ce indică o distribuție importantă la nivel extravascular. Studiile la rozătoare arată că enzalutamida și metabolitul său activ pot traversa bariera hemato-encefalică.

Enzalutamida se leagă în proporție de 97% - 98% de proteinele plasmatică, mai ales de albumină. Metabolitul activ se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatică. Nu a existat nicio deplasare de pe locurile de legare de proteinele plasmatică între enzalutamidă și alte medicamente care se leagă în proporție mare (warfarină, ibuprofen și acid salicilic) *in vitro*.

Metabolizare

Enzalutamida este metabolizată în proporție mare. La om, în plasma există doi metaboliți principali: N-desmetil enzalutamidă (activ) și un derivat de acid carboxilic (inactiv). Enzalutamida este metabolizată prin intermediul CYP2C8 și, într-o măsură mai mică, prin CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5), ambele căi jucând un rol în formarea metabolitului activ. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida este metabolizată la metabolitul acid carboxilic de către carboxilesteraza 1, care are de asemenea un rol minor în metabolizarea enzalutamidei la metabolitul acid carboxilic. N-desmetil enzalutamida nu a fost metabolizată prin intermediul izoenzimelor CYP *in vitro*.

În condițiile utilizării clinice, enzalutamida este un inhibitor puternic de CYP3A4, un inductor moderat de CYP2C9 și CYP2C19 și nu are niciun efect clinic relevant asupra CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

La pacienți, clearance-ul mediu aparent (CL/F) al enzalutamidei a avut o valoare cuprinsă în intervalul 0,520 – 0,564 l/h.

După administrarea pe cale orală de ^{14}C -enzalutamidă, un procent de 84,6% din radioactivitate a fost regăsit până în ziua 77 după doză: 71,0% s-a regăsit în urină (mai ales sub formă de metabolit inactiv, cu urme de enzalutamidă și metabolit activ), iar 13,6% s-a regăsit în fecale (0,39% din doză sub formă de enzalutamidă nemodificată).

Datele *in vitro* arată că enzalutamida nu este un substrat pentru OATP1B1, OATP1B3 sau OCT1; iar N-desmetil enzalutamida nu este un substrat pentru P-gp sau BCRP.

Datele *in vitro* arată că enzalutamida și metaboliții săi majori, la concentrațiile clinice relevante, nu inhibă următorii transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 sau OAT1.

Linearitate

Pentru intervalul de doze de 40-160 mg, nu au fost observate devieri majore de la proporționalitatea dozei. Valorile C_{min} în starea de platou pentru enzalutamidă și metabolitul activ la anumiți pacienți au rămas constante pentru o perioadă mai mare de un an de tratament cronic, ceea ce demonstrează un model de farmacocinetică lineară funcție de timp, odată ce s-a obținut starea de echilibru.

Insuficiență renală

Nu a fost realizat niciun studiu cu enzalutamidă la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții cu valori ale creatininei serice > 177 μmol/l (2 mg/dl) au fost excluși din studiile clinice. Pe baza analizei datelor de

farmacocinetică din populație, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții la care valorile calculate ale clearance-ului la creatinină (CrCL) sunt ≥ 30 ml/min (estimat prin formula de calcul Cockcroft și Gault). Enzalutamida nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală severă (CrCL < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal și se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți. Este puțin probabil ca enzalutamida să fie eliminată semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală continuă în ambulator.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii totale la enzalutamidă sau la metabolitul său activ. Totuși, timpul de înjumătățire a enzalutamidei s-a dublat la pacienții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control (10,4 zile comparativ cu 4,7 zile), posibil datorită distribuției crescute în țesuturi.

Farmacocinetica enzalutamidei a fost analizată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (N = 6), moderată (N = 8) sau severă (N = 8) la momentul inițial (Child-Pugh Clasa A, B sau respectiv C) și la 22 subiecți din lotul de control, cu funcție hepatică normală. După o doză unică orală de 160 mg enzalutamidă, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și C_{\max} pentru enzalutamidă au crescut cu 5% și, respectiv, 24%, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ASC a crescut cu 29% și C_{\max} a scăzut cu 11%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 5% și C_{\max} a scăzut cu 41% pentru enzalutamidă, comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. La pacienții cu insuficiență ușoară, ASC și C_{\max} pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată au crescut cu 14% și, respectiv 19%, la pacienții cu insuficiență moderată, ASC a crescut cu 14% și C_{\max} a scăzut cu 17%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 34% și C_{\max} a scăzut cu respectiv 27% , comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control.

Rasa

Cei mai mulți pacienți din studiile clinice (> 84%) au aparținut rasei caucaziene. Pe baza datelor farmacocinetice provenite dintr-un studiu la pacienți japonezi cu neoplasm de prostată, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea, între pacienții japonezi și cei cauczieni. Nu există date suficiente pentru a evalua diferențele posibile în ceea ce privește farmacocinetica enzalutamidei la alte rase.

Vârstnici

În populația vârstnică inclusă în analiza farmacocinetică nu a fost observat niciun efect clinic relevant al vârstei asupra farmacocineticii enzalutamidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tratamentul cu enzalutamidă la femele de șoarece gestante a determinat o incidență crescută a deceselor embrion-fetale și modificări externe și scheletice. Nu au fost realizate studii privind evaluarea toxicității enzalutamidei asupra funcției de reproducere, dar în studiile efectuate la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și câini (4, 13 și 39 de săptămâni), au apărut următoarele efecte asupra aparatului reproductiv: atrofie, aspermie/hipospermie și hipertrofie/hiperplazie, date care sunt concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei. În studiile efectuate la șoareci (4 săptămâni), la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și la câini (4, 13 și 39 de săptămâni), modificările asociate cu enzalutamida, apărute la nivelul organelor aparatului reproductiv, au fost scăderea greutateii organelor cu atrofia prostatei și epididimului. La șoareci (4 săptămâni) și câini (39 de săptămâni) au fost observate hipertrofia și/sau hiperplazia celulelor Leydig. Alte modificări apărute la nivelul țesutului reproducător au inclus hipertrofie/hiperplazie a hipofizei și atrofie a veziculelor seminale la șobolani și hipospermie și degenerescența tubilor seminiferi la câini. Au fost observate diferențe între femele și masculi la nivelul glandelor mamare la șobolani (atrofie la masculi și hiperplazie lobulară la femele). Modificările organelor din aparatul reproductiv la ambele specii au fost concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei și s-au remis complet sau parțial după o perioadă de recuperare de 8 săptămâni. La cele două specii nu au mai existat alte modificări importante clinice patologice sau histopatologice la nivelul niciunui alt sistem/organ, inclusiv hepatic.

Studiile efectuate la femelele de șobolan gestante au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt transferați la fete. După administrarea orală de C^{14} -enzalutamidă marcată radioactiv la femelele de șobolan în ziua 14 de gestație, la o doză de 30 mg/kg (~ 1,9 ori doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă

la fetus a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost mai mică decât cea din plasma maternă, cu raportul țesut/plasmă de 0,27. La 72 de ore după administrare, radioactivitatea la fetus a scăzut la un nivel de 0,08 ori concentrația maximă.

Studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt secretați în lapte. După administrarea orală de 1 C¹⁴-enzalutamidă marcată radioactiv la femelele de șobolan, la o doză de 30 mg/kg (~ 1,9 ori mai mare decât doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă în lapte a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost de până la 3,54 ori mai mare decât cea din plasma maternă. De asemenea, rezultatele studiului au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt transferați în țesuturile puilor de șobolan prin intermediul laptelui și eliminate ulterior.

Enzalutamida nu a indus mutații în analiza de mutagenză microbiană (Ames) și nu a fost clastogenic nici în analiza citogenetică *in vitro* cu celule limfatice de șoarece și nici în analiza *in vivo* a micronucleilor de la șoareci. Nu au fost realizate studii la animale pe termen lung care să evalueze potențialul carcinogenetic al enzalutamidei. Enzalutamida nu a fost fototoxică *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Succinat de acetat de hipromeloză

Celuloză microcristalină

Siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Talc

Macrogol (8000)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate filmate 40 mg

Suport de carton care conține un blister de PVC-PCTFE/Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 comprimate filmate (4 suporturi de carton).

Comprimate filmate 80 mg

Suport de carton care conține un blister de PVC-PCTFE/Al cu 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56 comprimate filmate (4 suporturi de carton).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg)

EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 iunie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu-risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ DE CARTON CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg capsule moi
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține enzalutamidă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

112 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 40 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

COMPARTIMENT FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg capsule moi
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține enzalutamidă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sorbitol (E420).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 40 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ DE CARTON CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg comprimate filmate
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/846/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 40 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ DE CARTON CU CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 80 mg comprimate filmate
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/846/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 80 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

SUPPORT DE CARTON FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg comprimate filmate
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 40 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

SUPPORT DE CARTON FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 80 mg comprimate filmate
enzalutamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xtandi 80 mg comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 40 mg

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xtandi 80 mg

2. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xtandi 40 mg capsule moi enzalutamidă

▼ Acest medicament face obiectul unei supravegheri suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la punctul 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xtandi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xtandi
3. Cum să luați Xtandi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xtandi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xtandi și pentru ce se utilizează

Xtandi conține substanța activă enzalutamidă. Xtandi se utilizează în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată care s-a răspândit în alte părți ale organismului.

Cum acționează Xtandi

Xtandi este un medicament care acționează prin blocarea activității hormonilor numiți androgeni (cum este testosteronul). Prin blocarea androgenilor, enzalutamida oprește creșterea și multiplicarea celulelor cancerului de prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xtandi

Nu luați Xtandi:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la enzalutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”)

Atenționări și precauții

Convulsii

Convulsiile au fost raportate la 5 persoane la fiecare 1000 de persoane care au luat Xtandi și la mai puțin de o persoană la fiecare 1000 de persoane cărora li s-a administrat placebo (vezi și „Xtandi împreună cu alte medicamente” de acest punct și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Unele situații în care ați putea avea un risc mai mare de convulsii includ:

- Dacă ați mai avut episoade de convulsii
- Dacă ați suferit o leziune gravă la cap sau aveți în istoric un traumatism la cap

- Dacă ați suferit anumite tipuri de accident vascular cerebral
- Dacă ați avut o tumoră cerebrală sau răspândirea cancerului la nivelul creierului
- Dacă în mod regulat sau din când în când consumați cantități mari de alcool
- Dacă luați un medicament care vă poate cauza convulsii sau care poate crește predispoziția pentru a suferi convulsii (vezi „Xtandi împreună cu alte medicamente” mai jos)

Dacă în timpul tratamentului aveți o convulsie:

Întrerupeți utilizarea de Xtandi și nu mai luați nicio capsulă. Mergeți cât se poate de repede la consult la medicul dumneavoastră.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au existat raportări rare de SEPR, o afecțiune reversibilă rară care implică creierul, la pacienți tratați cu Xtandi. Dacă aveți o convulsie, vi se agravează durerea de cap, prezentați confuzie, orbire sau alte probleme de vedere, vă rugăm contactați medicul dumneavoastră cât mai repede posibil. (Vezi și pct. 4 ”Reacții adverse posibile”).

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Xtandi

- Dacă luați alte medicamente pentru prevenirea apariției cheagurilor în sânge (de exemplu warfarină, acenocumarol)
- Dacă aveți probleme la ficat
- Dacă aveți probleme la rinichi

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:

Orice afecțiuni ale inimii sau vaselor de sânge, incluzând tulburări de ritm cardiac (aritmie), sau dacă sunteți tratați cu medicamente pentru aceste afecțiuni. Riscul de tulburări de ritm cardiac poate fi crescut când se utilizează Xtandi.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică la dumneavoastră sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Xtandi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este nevoie să cunoașteți denumirea medicamentelor pe care le luați. Păstrați o listă a acestora la dumneavoastră pentru a o arăta medicului dumneavoastră atunci când vi se prescrie un medicament nou. Nu trebuie să începeți sau opriți utilizarea niciunui tratament înainte de a discuta cu medicul care a prescris Xtandi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Atunci când se utilizează în același timp cu Xtandi, aceste medicamente ar putea să crească riscul de convulsii:

- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul astmului sau al altor afecțiuni respiratorii (de exemplu aminofilină, teofilină)
- Medicamente utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni psihiatrice, precum depresie și schizofrenie (de exemplu clozapină, olanzapină, risperidonă, ziprasidonă, bupropion, litiu, clorpromazină, mesoridazină, tioridazină, amitriptilină, desipramină, doxepină, imipramină, maprotilină, mirtazapină)
- Anumite medicamente pentru tratamentul durerii (de exemplu petidină)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente. Aceste medicamente pot să influențeze efectul Xtandi sau Xtandi să influențeze efectul acestor medicamente:

Aceasta include anumite medicamente utilizate pentru:

- Scăderea colesterolului (de exemplu gemfibrozil, atorvastatină, simvastatină)
- Tratamentul durerii (de exemplu fentanil, tramadol)

- Tratatamentul cancerului (de exemplu cabazitaxel)
- Tratatamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, clonazepam, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Tratatamentul anumitor afecțiuni psihiatrice, cum sunt anxietate severă sau schizofrenie (de exemplu, diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratatamentul tulburărilor somnului (de exemplu zolpidem)
- Tratatamentul afecțiunilor cardiace sau pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu bisoprolol, digoxină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, propranolol, verapamil)
- Tratatamentul unor afecțiuni grave asociate cu inflamație (de exemplu dexametazonă, prednisolon)
- Tratatamentul infecției cu HIV (de exemplu indinavir, ritonavir)
- Tratatamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu claritromicină, doxiciclină,)
- Tratatamentul afecțiunilor tiroidiene (de exemplu levotiroxină)
- Tratatamentul gutei (de exemplu colchicină)
- Prevenirea afecțiunilor cardiace sau accidentelor vasculare cerebrale (dabigatran etexilat)

Xtandi poate interfera cu unele medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol) sau poate crește riscul de tulburări de ritm cardiac când este utilizat împreună cu alte medicamente (de exemplu metadonă (utilizată pentru tratamentul durerii și ca parte a tratamentului de dezintoxicare în dependența de droguri), moxifloxacin (un antibiotic), antipsihotice utilizate pentru tratamentul bolilor psihice grave).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus. Ar putea fi nevoie ca doza de Xtandi sau a oricărui alt medicament pe care îl luați să fie modificată.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- **Xtandi nu este indicat pentru administrare la femei.** Acest medicament poate avea efecte nocive asupra fătului sau pierderea potențială a sarcinii dacă este utilizat de către o femeie gravidă. Nu trebuie utilizat de către femei gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează.
- Acest medicament ar putea avea un efect asupra fertilității la bărbați.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care poate să rămână gravidă, folosiți prezervativ și încă o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și 3 luni după tratamentul cu acest medicament. Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă, utilizați un prezervativ pentru protecția fătului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate avea un efect moderat asupra abilității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje, deoarece convulsiile sunt incluse în reacțiile adverse ale Xtandi. Dacă aveți un risc mai mare pentru convulsii (vezi pct. 2), trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.

Xtandi conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol (un tip de zahăr). Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, contactați imediat medicul dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

3. Cum să luați Xtandi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită este de 160 mg (patru capsule), administrate la aceeași oră, o dată pe zi.

Administrarea Xtandi

- Înghițiți capsulele întregi, cu apă.
- Nu mestecați, dizolvați și nu deschideți capsulele înainte de a le înghiți.
- Xtandi poate fi luat cu sau fără alimente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente în timp ce luați Xtandi.

Dacă luați mai mult Xtandi decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât v-a fost prescris, opriți utilizarea de Xtandi și contactați medicul dumneavoastră. Ați putea avea un risc crescut de convulsii sau alte reacții adverse.

Dacă uitați să luați Xtandi

- Dacă uitați să luați Xtandi la ora obișnuită, luați doza obișnuită cât se poate de repede după ce v-ați amintit.
- Dacă uitați să luați Xtandi toată ziua, luați doza obișnuită în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați Xtandi timp de mai multe zile, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Xtandi

Nu opriți utilizarea acestui medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Convulsii

Convulsiile au fost raportate la 5 persoane din fiecare 1000 de persoane care au luat Xtandi și la mai puțin de o persoană la fiecare 1000 de persoane cărora li s-a administrat placebo.

Este mai probabil să apară convulsii dacă luați o doză din acest medicament mai mare decât doza recomandată, dacă luați anumite alte medicamente sau dacă aveți un risc de convulsii mai mare decât cel obișnuit (vezi pct. 2).

Dacă aveți o convulsie, mergeți la medic cât se poate de repede. Nu mai luați deloc Xtandi.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au existat raportări rare de SEPR (pot afecta până la 1 persoană din 1000), o afecțiune reversibilă rară care implică creierul, la pacienți tratați cu Xtandi. Dacă aveți o convulsie, vi se agravează durerea de cap, prezentați confuzie, orbire sau alte probleme de vedere, vă rugăm contactați medicul dumneavoastră cât mai repede posibil. (Vezi și pct. 4 "Reacții adverse posibile").

Alte reacții adverse posibile includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Oboseală, durere de cap, bufeuri, tensiune arterială crescută

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Căderi accidentale, fracturi osoase, sentimente de anxietate, uscăciune a pielii, mâncărime, probleme cu memoria, mărirea de volum a sânilor la bărbați (ginecomastie), sindromul picioarelor neliniștite (impulsul incontrollabil de a mișca o parte a corpului, de obicei picioarele), concentrare redusă, uitare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

Halucinații, dificultate de a gândi clar, număr mic de globule albe în sânge

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Dureri musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară, durere de spate, modificări ale ECG (prelungirea intervalului QT), probleme la nivelul stomacului inclusiv senzație de rău (greață), erupție trecătoare pe piele, stare de rău (vărsături), umflare a buzelor, limbii și/sau a gâtului, scăderea numărului de plachete sanguine (care crește riscul de sîngerări sau vînațai), diaree.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xtandi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe compartimentul exterior și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu luați nicio capsulă care curge, este degradată sau prezintă semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xtandi

- Substanța activă este enzalutamida. Fiecare capsulă conține enzalutamidă 40 mg.
- Celelalte componente ale capsulei sunt caprilocaproil de macrogol-8 gliceride, butilhidroxianisol (E320) și butilhidroxitoluen (E321).
- Componentele învelișului capsulei sunt gelatină, soluție de sorbitol sorbitan (vezi pct. 2), glicerol, dioxid de titan (E171) și apă purificată.
- Componentele din cerneală sunt: oxid negru de fer (E172) și ftalat de polivinil acetat.

Cum arată Xtandi și conținutul ambalajului

- Capsulele de Xtandi sunt de culoare albă până la aproape albă, alungite (aproximativ 20 mm pe 9 mm) cu "ENZ" inscripționat pe una din părți.
- Fiecare cutie conține 112 capsule în 4 compartimente de tip blister, a câte 28 de capsule fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

E.J. 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 /97

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Xtandi 40 mg comprimate filmate

Xtandi 80 mg comprimate filmate

enzalutamidă

▼ Acest medicament face obiectul unei supravegheri suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la punctul 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xtandi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xtandi
3. Cum să luați Xtandi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xtandi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xtandi și pentru ce se utilizează

Xtandi conține substanța activă enzalutamidă. Xtandi se utilizează în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată care s-a răspândit în alte părți ale organismului.

Cum acționează Xtandi

Xtandi este un medicament care acționează prin blocarea activității hormonilor numiți androgeni (cum este testosteronul). Prin blocarea androgenilor, enzalutamida oprește creșterea și multiplicarea celulelor cancerului de prostată.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xtandi

Nu luați Xtandi:

- Dacă sunteți alergic la enzalutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”)

Atenționări și precauții

Convulsii

Convulsiile au fost raportate la 5 persoane la fiecare 1000 de persoane care au luat Xtandi și la mai puțin de o persoană la fiecare 1000 de persoane cărora li s-a administrat placebo (vezi și „Xtandi împreună cu alte medicamente” mai jos și punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Unele situații în care ați putea avea un risc mai mare de convulsii includ:

- Dacă ați mai avut episoade de convulsii
- Dacă ați suferit o leziune gravă la cap sau aveți în istoric un traumatism la cap

- Dacă ați suferit anumite tipuri de accident vascular cerebral
- Dacă ați avut o tumoră cerebrală sau răspândirea cancerului la nivelul creierului
- Dacă în mod regulat sau din când în când consumați cantități mari de alcool
- Dacă luați un medicament care vă poate cauza convulsii sau care poate crește predispoziția pentru a suferi convulsii (vezi „Xtandi împreună cu alte medicamente” mai jos)

Dacă în timpul tratamentului aveți o convulsie:

Înterupeți utilizarea de Xtandi și nu mai luați niciun comprimat. Mergeți cât se poate de repede la consult la medicul dumneavoastră.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au existat raportări rare de SEPR, o afecțiune reversibilă rară care implică creierul, la pacienți tratați cu Xtandi. Dacă aveți o convulsie, vi se agravează durerea de cap, prezentați confuzie, orbire sau alte probleme de vedere, vă rugăm contactați medicul dumneavoastră cât mai repede posibil. (Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Xtandi

- Dacă luați alte medicamente pentru prevenirea apariției cheagurilor în sânge (de exemplu warfarină, acenocumarol)
- Dacă urmați tratament chimioterapic cu docetaxel
- Dacă aveți probleme la ficat
- Dacă aveți probleme la rinichi

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:

Orice afecțiuni ale inimii sau vaselor de sânge, incluzând tulburări de ritm cardiac (aritmie), sau dacă sunteți tratați cu medicamente pentru aceste afecțiuni. Riscul de tulburări de ritm cardiac poate fi crescut când se utilizează Xtandi.

Dacă sunteți alergic la enzalutamidă, ar putea să apară umflarea limbii, buzelor sau gâtului. Dacă sunteți alergic la enzalutamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, nu luați Xtandi.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică la dumneavoastră sau nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Xtandi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este nevoie să cunoașteți denumirea medicamentelor pe care le luați. Păstrați o listă a acestora la dumneavoastră pentru a o arăta medicului dumneavoastră atunci când vi se prescrie un medicament nou. Nu trebuie să începeți sau opriți utilizarea niciunui tratament înainte de a discuta cu medicul care a prescris Xtandi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Atunci când se utilizează în același timp cu Xtandi, aceste medicamente ar putea să crească riscul de convulsii:

- Anumite medicamente utilizate pentru tratamentul astmului sau al altor afecțiuni respiratorii (de exemplu aminofilină, teofilină)
- Medicamente utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni psihiatrice, precum depresie și schizofrenie (de exemplu clozapină, olanzapină, risperidonă, ziprasidonă, bupropion, litiu, clorpromazină, mesoridazină, tioridazină, amitriptilină, desipramină, doxepină, imipramină, maprotilină, mirtazapină)
- Anumite medicamente pentru tratamentul durerii (de exemplu petidină)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați următoarele medicamente. Aceste medicamente pot să influențeze efectul Xtandi sau Xtandi să influențeze efectul acestor medicamente:

Aceasta include anumite medicamente utilizate pentru:

- Scăderea colesterolului (de exemplu, gemfibrozil, atorvastatină, simvastatină)
- Tratatamentul durerii (de exemplu, fentanil, tramadol)
- Tratatamentul cancerului (de exemplu, cabazitaxel)
- Tratatamentul epilepsiei (de exemplu, carbamazepină, clonazepam, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Tratatamentul anumitor afecțiuni psihiatrice, cum sunt anxietate severă sau schizofrenie (de exemplu, diazepam, midazolam, haloperidol)
- Tratatamentul tulburărilor somnului (de exemplu, zolpidem)
- Tratatamentul afecțiunilor cardiace sau pentru scăderea tensiunii arteriale (de exemplu, bisoprolol, digoxină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, propranolol, verapamil)
- Tratatamentul unor afecțiuni grave asociate cu inflamație (de exemplu, dexametazonă, prednisolon)
- Tratatamentul infecției cu HIV (de exemplu, indinavir, ritonavir)
- Tratatamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu, claritromicină, doxiciclină,)
- Tratatamentul afecțiunilor tiroidiene (de exemplu, levotiroxină)
- Tratatamentul gutei (de exemplu, colchicină)
- Prevenirea afecțiunilor cardiace sau accidentelor vasculare cerebrale (dabigatran etexilat)

Xtandi poate interfera cu unele medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol) sau poate crește riscul de tulburări de ritm cardiac când este utilizat împreună cu alte medicamente (de exemplu metadonă (utilizată pentru tratamentul durerii și ca parte a tratamentului de dezintoxicare în dependența de droguri), moxifloxacin (un antibiotic), antipsihotice utilizate pentru tratamentul bolilor psihice grave).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus. Ar putea fi nevoie ca doza de Xtandi sau a oricărui alt medicament pe care îl luați să fie modificată.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- **Xtandi nu este indicat pentru administrare la femei.** Acest medicament poate avea efecte nocive asupra fătului sau pierderea potențială a sarcinii dacă este utilizat de către o femeie gravidă. Nu trebuie utilizat de către femei gravide, care intenționează să rămână gravide sau care alăptează.
- Acest medicament ar putea avea un efect asupra fertilității la bărbați.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care poate să rămână gravidă, folosiți prezervativ și încă o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și 3 luni după tratamentul cu acest medicament. Dacă aveți contact sexual cu o femeie gravidă, utilizați un prezervativ pentru protecția fătului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate avea un efect moderat asupra abilității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje, deoarece convulsiile sunt incluse în reacțiile adverse ale Xtandi. Dacă aveți un risc mai mare pentru convulsii (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”), trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.

3. Cum să luați Xtandi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită este de 160 mg (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg), administrate la aceeași oră, o dată pe zi.

Administrarea Xtandi

- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă.
- Nu mestecați și nu dizolvați comprimatele înainte de a le înghiți.
- Xtandi poate fi luat cu sau fără alimente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente în timp ce luați Xtandi.

Dacă luați mai mult Xtandi decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât v-a fost prescris, opriți utilizarea de Xtandi și contactați medicul dumneavoastră. Ați putea avea un risc crescut de convulsii sau alte reacții adverse.

Dacă uitați să luați Xtandi

- Dacă uitați să luați Xtandi la ora obișnuită, luați doza obișnuită cât se poate de repede după ce v-ați amintit.
- Dacă uitați să luați Xtandi toată ziua, luați doza obișnuită în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați Xtandi timp de mai multe zile, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Xtandi

Nu opriți utilizarea acestui medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Convulsii

Convulsiile au fost raportate la 5 persoane din fiecare 1000 de persoane care au luat Xtandi și la mai puțin de o persoană la fiecare 1000 de persoane cărora li s-a administrat placebo.

Este mai probabil să apară convulsii dacă luați o doză din acest medicament mai mare decât doza recomandată, dacă luați anumite alte medicamente sau dacă aveți un risc de convulsii mai mare decât cel obișnuit (vezi pct. 2).

Dacă aveți o convulsie, mergeți la medic cât se poate de repede. Nu mai luați deloc Xtandi.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

Au existat raportări rare de SEPR (pot afecta până la 1 persoană din 1000), o afecțiune reversibilă rară care implică creierul, la pacienți tratați cu Xtandi. Dacă aveți o convulsie, vi se agravează durerea de cap, prezentați confuzie, orbire sau alte probleme de vedere, vă rugăm contactați medicul dumneavoastră cât mai repede posibil.

Alte reacții adverse posibile includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Oboseală, durere de cap, bufeuri, tensiune arterială crescută

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Căderi accidentale, fracturi osoase, sentimente de anxietate, uscăciune a pielii, mâncărime, probleme cu memoria, mărirea de volum a sânilor la bărbați (ginecomastie), sindromul picioarelor neliniștite (impulsul incontrollabil de a mișca o parte a corpului, de obicei picioarele), concentrare redusă, uitare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

Halucinații, dificultate de a gândi clar, număr mic de globule albe în sânge

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Dureri musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară, durere de spate, modificări ale ECG (prelungirea intervalului QT), probleme la nivelul stomacului inclusiv senzație de rău (greață), erupție trecătoare pe piele, stare de rău (vărsături), umflarea buzelor, limbii și/sau a gâtului, scăderea numărului de plachete sanguine (care crește riscul de sîngerări sau vîntături), diaree.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xtandi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe compartimentul exterior și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xtandi

Substanța activă este enzalutamida.

Fiecare comprimat filmat Xtandi 40 mg conține enzalutamidă mg.

Fiecare comprimat filmat Xtandi 80 mg conține enzalutamidă 80 mg

Celelalte componente ale comprimatelor filmate sunt:

- Nucleul comprimatului: succinat de acetat de hipromeloză, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, croscarameloză sodică, stearat de magneziu
- Filmul comprimatului: hipromeloză, talc, macrogol (8000), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172)

Cum arată Xtandi și conținutul ambalajului

Xtandi 40 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu E40. Fiecare cutie conține 112 comprimate în 4 suporturi de carton cu blistere, a câte 28 de comprimate fiecare.

Xtandi 80 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare galbenă, marcate cu E80. Fiecare cutie conține 56 de comprimate în 4 suporturi de carton cu blistere, a câte 14 comprimate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/97

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0)203 379 8700

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.