

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Xtandi 40 mg mehke kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena mehka kapsula vsebuje 52,4 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Bele do skoraj bele, podolgovate mehke kapsule (velike približno 20 mm x 9 mm), ki imajo na eni strani s črnim črnilom natisnjeno oznako "ENZ".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xtandi je indicirano za:

- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1),
- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni peroralni odmerek enzalutamida je 160 mg (štiri 40 mg kapsule) v enkratnem dnevnem odmerku.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom LHRH.

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Xtandi ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek ves dan, naj zdravljenje nadaljuje naslednji dan z običajnim dnevnim odmerkom.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali neznosne neželene reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 2$ . stopnjo. Nato zdravljenje nadaljujemo z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg), če je potrebno.

### *Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP2C8*

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 se je treba izogniti, če je mogoče. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati na odmerek, uporabljan pred uvedbo močnega zaviralca CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vseeno so pri bolnikih s hudo okvaro jeter opazili podaljšan razpolovni čas zdravila (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Enzalutamid ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo "zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate".

### Način uporabe

Zdravilo Xtandi je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo. Bolnik jih lahko vzame s hrano ali brez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Tveganje za konvulzije

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Xtandi pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugih predispozicijskih dejavnikov, vključno z, ampak ne omejeno na, osnovno poškodbo možganov, možgansko kapjo, primarnimi tumorji možganov, metastazami na možganih ali alkoholizmom. Poleg tega se lahko tveganje za konvulzije poveča pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki znižujejo prag za konvulzije. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do konvulzij, se je potrebno od primera do primera odločiti glede nadaljevanja zdravljenja.

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xtandi so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna, nevrološka motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, zmedenostjo, izgubo vida in drugimi vidnimi in nevrološkimi motnjami, ki so lahko ali pa niso povezani s povišanim krvnim tlakom. Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MR). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje zdravila Xtandi.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z enzalutamidom je potrebno izvesti pregled sočasno uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati mnogih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5) se je v večini potrebno izogniti,

če imajo ta zdravila velik terapevtski učinek na bolnika in prilagoditev odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogniti. Če je zdravilo Xtandi uporabljeno sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno umerjenega razmerja (INR - International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, kajti enzalutamid v tej populaciji bolnikov ni raziskan.

#### Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas zdravila, ki je verjetno povezan s povečano porazdelitvijo v tkivih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Predviden je podaljšan čas za doseg stanja dinamičnega ravnovesja in čas do maksimalnega farmakološkega učinka. Prav tako je lahko podaljšan čas do začetka in upada encimske indukcije (glejte poglavje 4.5).

#### Nedavne bolezni srca in ožilja

Študije 3. faze niso vključevale bolnikov z nedavnim miokardnim infarktom (v zadnjih 6 mesecih) ali nestabilno angino pectoris (v zadnjih 3 mesecih), srčnim popuščanjem v III. ali IV. razredu po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association), razen, če je bil iztis deleža levega prekata (LVEF)  $\geq 45\%$ , bradikardijo ali neurejeno hipertenzijo. Omenjeno je potrebno upoštevati pri predpisovanju zdravila Xtandi tem bolnikom.

#### Zdravljenje z odtegnitvijo androgena lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5) mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xtandi oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*.

#### Uporaba s kemoterapijo

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Xtandi s citotoksično kemoterapijo ni bila dokazana. Sočasno dajanje enzalutamida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (glejte poglavje 4.5), vendar pa povečanja pojavnosti nevtropenije zaradi docetaksela ni mogoče izključiti.

#### Pomožne snovi

Zdravilo Xtandi vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

#### Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opažene pri enzalutamidu se lahko kažejo, vendar niso omejene, kot edem jezika, ustnic in žrela (glejte poglavje 4.8).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost enzalutamidu

##### Zaviralci CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvakrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 326 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 18 %. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega vezanega aktivnega presnovka povečala za 77 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 19 %. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem (npr. gemfibrozilu)

CYP2C8 izogniti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerke enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

#### *Zaviralci CYP3A4*

CYP3A4 ima pri presnovi enzalutamida le majhno vlogo. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 itrakonazola (200 mg enkrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 41 %, vpliva na  $C_{max}$  pa ni bilo. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 27 %,  $C_{max}$  pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z zaviralci CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Induktorji CYP2C8 in CYP3A4*

Po peroralni uporabi rifampicina (600 mg enkrat na dan), zmernega induktorja CYP2C8 in močnega induktorja CYP3A4, pri zdravih moških, se je AUC enzalutamida in aktivnega presnovka zmanjšala za 37 %,  $C_{max}$  pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z induktorji CYP2C8 ali CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

### Možnost vpliva enzalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

#### *Indukcija encimov*

Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija s pogostimi zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšane kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečan nastanek aktivnih presnovkov. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CYP3A v jetrih in črevesju, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in uridin 5'-difosfat-glukuronil-transferazo (UGT – glukuronidni konjugacijski encimi). Induciran je lahko tudi transportni protein P-gp in prav tako ostali prenašalci, npr. protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - multidrug resistance-associated protein 2), protein odpornosti za raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in polipeptidni prenašalec organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1).

*In vivo* študije so pokazale, da je enzalutamid močan induktor CYP3A4 in zmeren induktor CYP2C9 in CYP2C19. Sočasna uporaba enzalutamida (160 mg enkrat na dan) s posameznimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP je pri bolnikih z rakom prostate povzročila 86 % zmanjšanje AUC midazolama (substrat CYP3A4), 56 % zmanjšanje AUC S-varfarina (substrat CYP2C9) in 70 % zmanjšanje AUC omeprazola (substrat CYP2C19). Možna je bila tudi indukcija UGT1A1. V klinični študiji pri bolnikih z metastatskim CRPC zdravilo Xtandi (160 mg enkrat na dan) ni imelo nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (75 mg/m<sup>2</sup> z infuzijo vsake 3 tedne). Vrednost AUC docetaksela se je zmanjšala za 12 % [razmerje geometričnih srednjih vrednosti (GMR, geometric mean ratio) = 0,882 (90% IZ: 0,767; 1,02)], medtem ko se je vrednost  $C_{max}$  zmanjšala za 4% [GMR = 0,963 (90% IZ: 0,834; 1,11)].

Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Če je njihov terapevtski učinek na bolnika velik in prilagajanje njihovega odmerka na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi ni enostavno, se je sočasni uporabi teh zdravil potrebno izogniti ali pa jih uporabljati previdno. Tveganje za poškodbe jeter po jemanju paracetamola je lahko večje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z induktorji encimov.

Skupine zdravil na katere je možen vpliv, vendar ni omejen, so:

- analgetiki (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel)
- antikoagulanti (npr. acenokumarol, varfarin)
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- antipsihotiki (npr. haloperidol)
- zaviralci drenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol, propranolol)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipine, nikardipin, nifedipin, verapamil)

- srčni glikozidi (npr. digoksin)
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, prednizolon)
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- zdravila za bolezni ščitnice (npr. levotiroksin)

Polni indukcijski potencial enzalutamida se lahko razvije šele po približno 1 mesecu od začetka zdravljenja, ko je dosežena plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; nekateri indukcijski učinki pa so lahko opazni že prej. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki so substrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1, je treba prvi mesec zdravljenja z enzalutamidom spremljati možno zmanjšanje farmakoloških učinkov (ali povečanja takšnih učinkov v primeru nastanka aktivni presnovkov). V pošteved pride prilagoditev odmerka, kot je ustrezno. Glede na dolgi razpolovni čas enzalutamida (5,8 dneva, glejte poglavje 5.2) lahko vplivi na encime trajajo še en mesec ali več po prenehanju uporabe enzalutamida. Postopno zmanjševanje odmerka sočasno uporabljenih zdravil bo morda potrebno po prekinitvi zdravljenja z enzalutamidom.

#### *Substrati CYP1A2 in CYP2C8*

Enzalutamid (160 mg enkrat na dan) ni klinično pomembno spremenil AUC ali  $C_{max}$  kofeina (substrata CYP1A2) ali pioglitazona (substrata CYP2C8). AUC pioglitazona se je povečala za 20 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 18 %. AUC kofeina se je zmanjšala za 11 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 4 %. V primeru sočasne uporabe substrata CYP1A2 ali CYP2C8 z zdravilom Xtandi prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Substrati P-gp*

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid morda zavira efluksni prenašalec P-gp. Vpliva enzalutamida na substrate P-gp *in vivo* niso ocenili, vendar lahko enzalutamid med klinično uporabo inducira P-gp prek aktivacije jedrnega pregnanskega X receptorja (PXR - pregnane X receptor). Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp (npr. kolhicin, digabaturan-eksilat, digoksin), je treba med sočasno uporabo z zdravilom Xtandi uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerka za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi.

#### *Substrati BCRP, MRP2, OAT3 in OCT1*

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti inhibicije BCRP in MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašalca organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in prenašalca organskih kationov 1 (OCT1 - organic cation transporter 1) (sistemski). Indukcija teh prenašalcev v teoriji je tudi možna, vendar celotni učinek trenutno ni znan.

#### *Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT*

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila Xtandi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izzovejo *Torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv hrane na izpostavljenost enzalutamidu

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg izpostavljenosti enzalutamidu. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Xtandi uporabljali ne glede na hrano.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ni podatkov glede uporabe zdravila Xtandi med nosečnostjo pri ljudeh. To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti (glejte poglavje 5.3).

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali se enzalutamid ali njegovi presnovki pojavijo v semenu. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju z enzalutamidom uporabljati kondome. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju uporabljati kondome in še en drug način kontracepcije. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Enzalutamid je kontraindiciran pri nosečih ženskah in ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Dojenje

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Ni znano, če se enzalutamid izloča v materino mleko. Enzalutamid in/ali njegovi presnovki se pri podganah izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da enzalutamid vpliva na reproduktivni sistem samcev pri podganah in psih (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Enzalutamid ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji; opisani so bili namreč psihiatrični in nevrološki dogodki, vključno s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Bolnike z epileptičnimi napadi v anamnezi ali drugimi rizičnimi dejavniki (glejte poglavje 4.4) je potrebno seznaniti glede tveganja za vožnjo ali upravljanja s stroji. Študij za ugotavljanje vplivov enzalutamida na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so astenija/utrujenost, vročinski oblivi, glavobol in hipertenzija. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo padce, nepatološke zlome, kognitivne motnje in nevtropenijo.

Konvulzije so se pojavile pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z bikalutamidom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z enzalutamidom, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4).

### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki, ugotovljeni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih in obdobju trženja**

MedDRA organski sistemi	pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni: levkopenija, nevtropenija neznana*: trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	neznana*: edem jezika, edem ustnic, edem žrela
Splošne težave	zelo pogosti: astenija/utrujenost
Psihiatrične motnje	občasni: anksioznost pogosti: vidne halucinacije
Bolezni živčevja	zelo pogosti: glavobol pogosti: okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, sindrom nemirnih nog občasni: kognitivna motnja, konvulzije neznana*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	neznana*: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti: ginekomastija
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni prebavil	neznana*: navzea, bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja	pogosti: suha koža, srbenje neznana*: izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti: zlomi** neznana*: mialgija, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti: padci

\* spontana poročila v obdobju trženja

\*\* vključujejo vse zlome razen patoloških zlomov

Opis posameznih neželenih učinkov

*Konvulzije*

V nadzorovanih kliničnih študijah je 10 (0,5 %) od 2.051 bolnikov, zdravljenih z dnevni odmerkom enzalutamida 160 mg, doživelo konvulzije, medtem ko je konvulzije doživel en bolnik (< 0,1 %), ki je dobival placebo, in en bolnik (0,3 %), ki je prejemal bikalutamid. Kot kažejo predklinični podatki in podatki iz študije povečevanja odmerka, je odmerek pomemben napovednik tveganja za konvulzije. V vseh kontroliranih kliničnih študijah so bili bolniki s predhodnimi konvulzijami ali dejavniki tveganja izključeni.

V preskušanju AFFIRM so se konvulzije pojavile pri sedmih (0,9 %) od 800 bolnikov po kemoterapiji, ki so prejemali dnevni odmerek 160 mg enzalutamida; pri prejemnikih placeba konvulzij ni bilo. Več teh bolnikov je imelo potencialne dodatne dejavnike, ki so lahko neodvisno povečali tveganje za konvulzije. V preskušanju PREVAIL je imel konvulzije en bolnik (0,1 %) med 871 bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, zdravljen z dnevni odmerkom 160 mg enzalutamida, in en bolnik (0,1 %), ki je prejemal placebo. V z bikalutamidom nadzorovanih preskušanjih so se konvulzije pojavile pri treh (0,8 %) od 380 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, zdravljenih z enzalutamidom, in en bolnik (0,3 %) od 387 bolnikov, ki so prejemali bikalutamid.

V neprimerjalnem preskušanju z enim krakom za oceno pojavnosti konvulzij pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav konvulzij (od katerih je 1,6 % že imelo konvulzije v anamnezi) so se konvulzije pojavile pri 8 od 366 (2,2 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom. Mediani čas zdravljenja je bil 9,3 meseca.

Mehanizem, po katerem lahko enzalutamid zniža prag za konvulzije, ni znan, lahko pa bi bil povezan s podatki iz študij *in vitro*, ki so pokazale, da se enzalutamid in njegov aktivni presnovek vežeta na GABA kloridne kanalčke in lahko zavreta njihovo aktivnost.



### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Antidota za enzalutamid ni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno prenehati zdravljenje z enzalutamidom in uvesti splošne podporne ukrepe. Upoštevati je treba, da je razpolovni čas enzalutamida 5,8 dneva. Po prevelikem odmerjanju imajo bolniki lahko večje tveganje za konvulzije.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB04

#### Mehanizem delovanja

Znano je, da je rak prostate občutljiv za androgene in se odzove na zavrtje signaliziranja androgenskih receptorjev. Signaliziranje androgenskih receptorjev še naprej spodbuja napredovanje bolezni, kljub nizki ali nemerljivi koncentraciji androgenov v serumu. Stimulacija rasti tumorskih celic prek androgenskih receptorjev zahteva jedro lokalizacijo in vezavo DNA. Enzalutamid je močan zaviralec signaliziranja androgenskih receptorjev, ki blokira več korakov v poti signaliziranja androgenskih receptorjev. Enzalutamid kompetitivno zavre vezavo androgenov na androgenske receptorje, zavre jedro translokacijo aktiviranih receptorjev in zavre povezavo aktiviranih androgenskih receptorjev z DNA tudi v okoliščinah čezmerne ekspresije androgenskih receptorjev in v celicah raka prostate, odpornih proti androgenom. Zdravljenje z enzalutamidom zmanjša rast celic raka prostate in lahko inducira odmrtje rakavih celic in regresijo tumorja. V predkliničnih študijah enzalutamid ni deloval agonistično na androgenskih receptorjih.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju 3. faze (AFRIM) pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija z docetakselom ni bila uspešna, se je koncentracija PSA zmanjšala za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem pri 54 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V drugem kliničnem preskušanju 3. faze (PREVAIL) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %;  $p < 0,0001$ ).

V kliničnem preskušanju 2. faze (TERRAIN) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali bicalutamid, 82,1 % v primerjavi z 20,9 % (razlika = 61,2 %;  $p < 0,0001$ ).

V neprimerjalni klinični raziskavi z enim krakom (9785-CL-0410) pri bolnikih, ki so bili predhodno vsaj 24 tednov zdravljeni z abirateronom (in prednisonom) se je vrednost PSA zmanjšala za  $\geq 50$  % od izhodišča pri 22,4 % bolnikov. Glede na njihovo zgodovino izpostavljenosti kemoterapiji je bil delež bolnikov z zmanjšanjem vrednosti PSA za  $\geq 50$  %, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo 22,1 % in tistih predhodno zdravljenih s kemoterapijo 23,2 %.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost enzalutamida so ugotavljali v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah 3. faze [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pri bolnikih s progresivnim metastatskim rakom prostate, pri katerih zdravljenje z odtegnitvijo androgena ni bilo uspešno [analog luteinizirajočega, hormon sproščajočega hormona (LHRH, luteinising hormone-releasing hormone) ali po obojestranski orhidektomiji]. V študijo PREVAIL so bili vključeni bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, medtem ko so bili v študijo AFFIRM vključeni bolniki, ki so se predhodno zdravili z docetakselom. Vsi bolniki so nadaljevali zdravljenje z analogom LHRH ali so imeli predhodno obojestransko orhidektomijo. V kraku zdravljenja z zdravilno učinkovino so zdravilo Xtandi dajali peroralno v odmerkih po 160 mg na dan. V obeh kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli placebo v kontrolnem kraku. Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (največji dovoljeni dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana.

Neodvisne spremembe koncentracij PSA v serumu vedno ne napovedujejo kliničnih koristi. Zato se je v obeh študijah priporočalo, da bolniki ohranijo svoje študijsko zdravljenje, dokler ne dosežejo kriterijev za prekinitev, ki so določeni spodaj za vsako študijo.

### **Študija MDV3100-03 (PREVAIL) (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo)**

Skupaj 1717 asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so v razmerju 1:1 randomizirali v skupino, ki je prejela enzalutamid peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 872) ali placebo peroralno enkrat na dan (N = 845). Sodelovanje bolnikov z visceralno boleznijo, bolnikov z blagim do zmernim srčnim popuščanjem (razred 1 ali 2 po NYHA) v anamnezi in bolnikov, ki so jemali zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije, je bilo dovoljeno. Bolniki s konvulzijami v anamnezi ali stanjem, zaradi katerega so nagnjeni h konvulzijam, in bolniki z zmerno ali hudo bolečino zaradi raka prostate, so bili izključeni. Zdravljenje v okviru študije se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (radiografsko potrjeno napredovanje, pojav z okostjem povezanega dogodka ali klinično napredovanje) in uvedbe citotoksične kemoterapije ali preučevanega zdravila, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 71 let (razpon od 42 do 93) in porazdelitev glede na raso je bila 77 % belcev, 10 % azijscev, 2 % črncev in 11 % druge ali neznane rase. Osemindeset odstotkov (68 %) bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in 32 % bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 1. Ocena bolečine ob izhodišču je bila 0–1 (asimptomatsko) pri 67 % bolnikov in 2–3 (blago simptomatsko) pri 32 % bolnikov, opredeljeno po skrajšanem vprašalniku BPI-SF (najhujša bolečina v zadnjih 24 urah na lestvici od 0 do 10). Približno 45 % bolnikov je imelo ob vstopu v študijo izmerljivo bolezen mehkega tkiva in 12 % bolnikov je imelo visceralne (pljuča in/ali jetra) metastaze.

Sočasna primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje in radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival). Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so korist ocenili tudi s pomočjo časa do uvedbe citotoksične kemoterapije, najboljšega celokupnega odziva mehkega tkiva, časa do pojava prvega z okostjem povezanega dogodka, odziva PSA (zmanjšanje za  $\geq 50$  % od izhodišča), časa do napredovanja PSA in časa do upada skupne ocene FACT-P.

Radiografsko napredovanje je bilo ocenjeno s pomočjo študij sekvenčnega slikanja po kriterijih PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (za kostne lezije) in/ali kriterijih RECIST različica 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (za lezije v mehkem tkivu). Pri analizi rPFS so uporabili centralno pregledane radiografske ocene napredovanja.

V vnaprej določenih vmesnih analizah celokupnega preživetja, po opaženih 540 primerih smrti, je zdravljenje z enzalutamidom pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z zdravljenjem s placebom z 29,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [RT = 0,706; (95-odstotni IZ: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Ko je bilo opaženih 784 primerov smrti, je bila narejena posodobljena analiza preživetja. Rezultati analize so bili skladni z rezultati vmesnih analiz (preglednica 2, slika 1). V

posodobljeni analizi je nadaljnje terapije za zdravljenje metastatskega CRPC, ki lahko podaljšajo skupno preživetje, prejelo 52 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 81 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

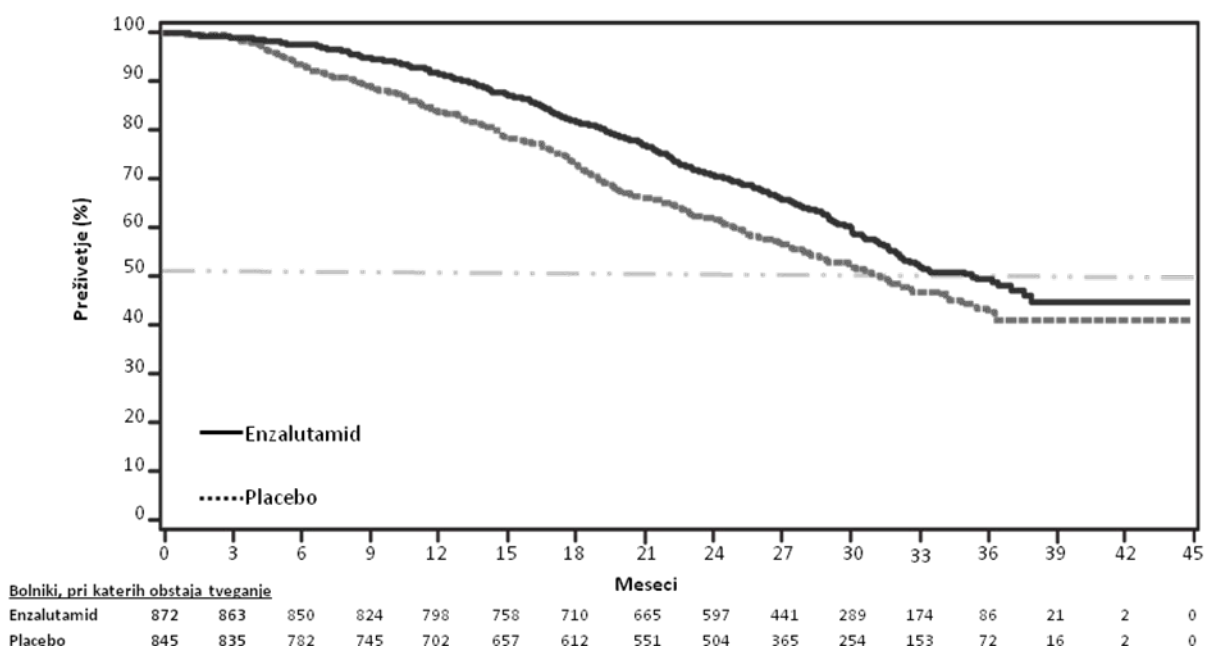
**Preglednica 2: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom ali placebom v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**

	<b>Enzalutamid (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
Vnaprej določena vmesna analiza		
Število smrti (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95-odstotni IZ)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
Posodobljena analiza preživetja		
Število smrti (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95-odstotni IZ)	35,3 (32,2, ND)	31,3 (28,8, 34,2)
vrednost p <sup>a</sup>	0,0002	
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

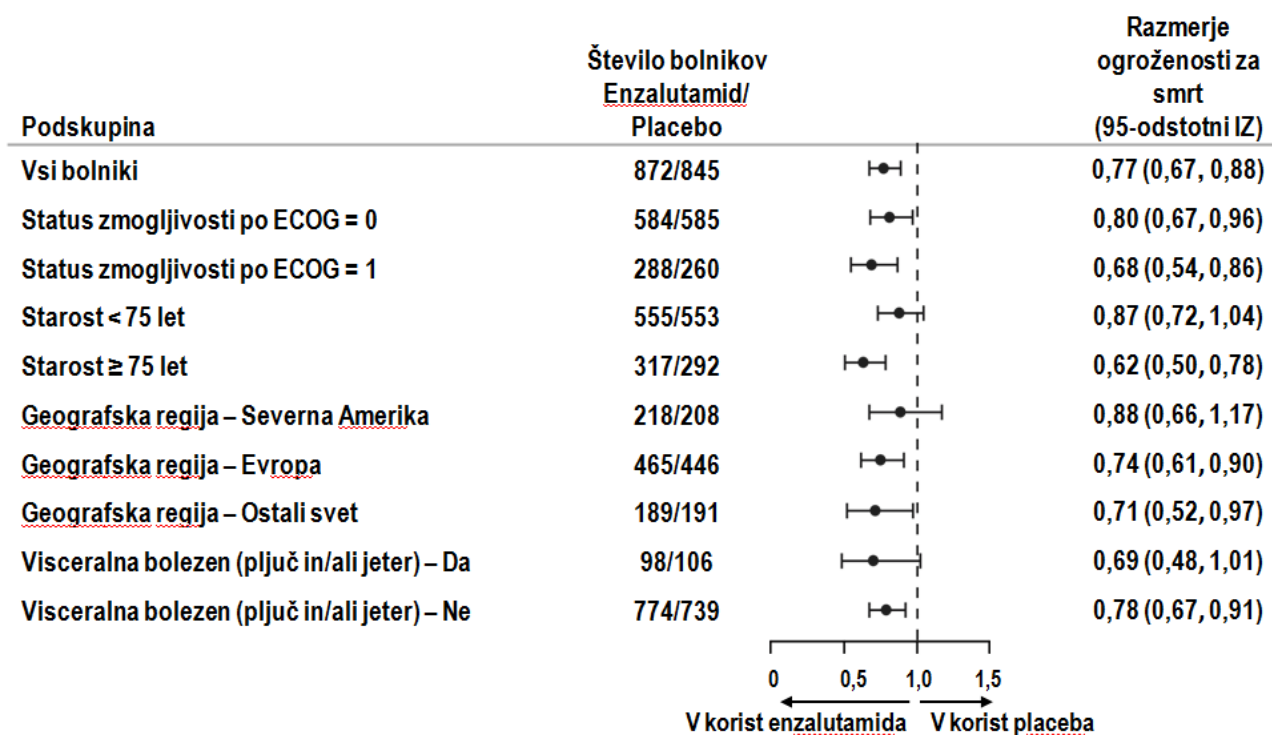
a) Vrednost p je izpeljana iz nestratificiranega testa log-rank

b) Razmerje ogroženosti je izpeljano iz nestratificiranega proporcionalnega modela ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 v korist enzalutamida  
ND, ni doseženo.

**Slika 1: Krivulja celokupnega preživetja po Kaplan-Meierju na podlagi posodobljene analize preživetja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**

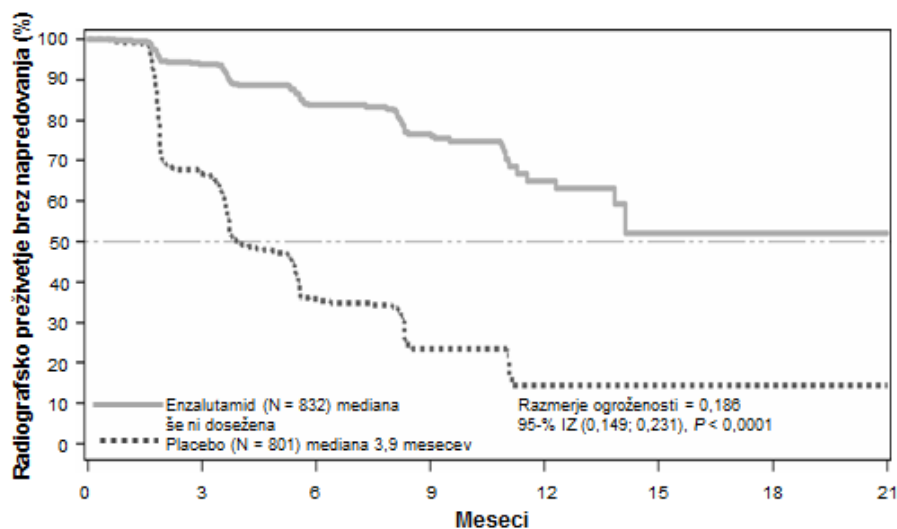


**Slika 2: Posodobljena analiza celokupnega preživetja po podskupinah: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni interval zaupanja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**



V vnaprej določenih analizah rPFS je bilo med zdravljenimi skupinami dokazano statistično značilno izboljšanje z 81,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja ali smrti [RT = 0,186 (95-odstotni IZ: 0,149; 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Dogodek je imelo sto osemnajst (14 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 321 (40 %) bolnikov, ki so dobivali placebo. Mediani rPFS ni bil dosežen (95-odstotni IZ: 13,8, ni bil dosežen) v skupini, zdravljeni z enzalutamidom. V skupini, ki je prejela placebo je bil 3,9 mesecev (95-odstotni IZ: 3,7; 5,4)(slika 3). V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (npr. starost, status zmogljivosti po ECOG ob izhodišču, vrednosti PSA in LDH ob izhodišču, seštevek po Gleasonu ob diagnozi in visceralna bolezen ob presejanju) je bila dosežena konsistentna korist pri rPFS. Vnaprej določena analiza spremljanja rPFS na podlagi raziskovalčeve ocene radiografskega napredovanja je dokazala statistično značilno izboljšanje med zdravljenimi skupinami z 69,3-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja ali smrti [RT = 0,307 (95-odstotni IZ: 0,267; 0,353),  $p < 0,0001$ ]. Mediano radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 19,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,4 meseca v skupini s placebom.

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiografskega preživetja brez napredovanja bolezni v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**



**Bolniki, pri katerih obstaja tveganje**

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

V času primarne analize je bilo randomiziranih 1.633 bolnikov.

Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so bila statistično značilna izboljšanja dokazana tudi za naslednje prospektivno določene opazovane dogodke.

Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil 28,0 meseca za bolnike, ki so prejeli enzalutamid, in 10,8 meseca za bolnike, ki so prejeli placebo (RT = 0,350; 95-odstotni IZ: [0,303; 0,403],  $p < 0,0001$ ).

Delež bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, z merljivo boleznijo ob izhodišču, ki so imeli objektivni odziv mehkega tkiva, je bil 58,8 % (95-odstotni IZ: 53,8; 63,7) v primerjavi s 5,0 % (95-odstotni IZ: 3,0; 7,7) bolnikov, ki so dobivali placebo. Absolutna razlika v objektivnem odzivu mehkega tkiva med krakoma z enzalutamidom in placebom je bila 53,9 % (95-odstotni IZ: 48,5 %; 59,1 %,  $p < 0,0001$ ). O celovitih odzivih so poročali pri 19,7 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in o delnih odzivih so poročali pri 39,1 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi s 3,9 % bolnikov, zdravljenih z placebom.

Enzalutamid je značilno zmanjšal tveganje pojava prvega z okostjem povezanega dogodka za 28 % [RT = 0,718 (95-odstotni IZ: 0,610; 0,844) vrednost  $p < 0,0001$ ]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti zaradi raka prostate, patološki zlom kosti, utesnitev hrbtenjače ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 587 z okostjem povezanih dogodkov, 389 (66,3 %) od teh dogodkov je bilo obsevanje kosti, 79 dogodkov (13,5 %) kompresija hrbtne mozga, 70 dogodkov (11,9 %) patološki zlom kosti, 45 dogodkov (7,6 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 22 dogodkov (3,7 %) operacija kosti.

Pri bolnikih, ki so dobivali enzalutamid, je bila dokazana značilno višja skupna stopnja odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %;  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas do napredovanja PSA po kriteriju PCWG2 je bil 11,2 meseca za bolnike, zdravljenje z enzalutamidom, in 2,8 meseca za bolnike, ki so dobivali placebo [RT = 0,169; (95-odstotni IZ: 0,147; 0,195),  $p < 0,0001$ ].

Zdravljenje z enzalutamidom je zmanjšalo tveganje upada skupne ocene FACT-P za 37,5 % v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Mediani čas do upada skupne ocene FACT-P je bil 11,3 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,6 meseca v skupini s placebom.

### **Študija 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo)**

V študijo TERRAIN je bilo vključenih 375 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo in antiandrogeno terapijo. Bolnike so randomizirali na prejemanje ali 160 mg enzalutamida enkrat na dan ( $N = 184$ ) ali 50 mg bikalutamida ( $N = 191$ ) enkrat na dan. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 15,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,8 meseca v skupini z bikalutamidom [RT = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo opredeljeno kot objektivni dokaz radiološkega napredovanja bolezni s strani neodvisnega centralnega pregleda, z okostjem povezani dogodki, začetek novega neoplastičnega zdravljenja ali smrt iz katerega koli vzroka, kar koli od tega je bilo prej. V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov je bila dosežena konsistentna korist glede preživetja brez napredovanja bolezni.

### **Študija CRPC2 (AFFIRM) (bolniki, ki so predhodno dobivali kemoterapijo)**

Učinkovitost in varnost enzalutamida pri bolnikih z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, ki so prejeli docetaksel in so uporabljali analog LHRH ali so opravili orhidektomijo, so ocenili v randomiziranem, s placebom kontroliranim multicentričnem kliničnem preskušanju 3. faze. Skupno 1199 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje enzalutamida peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan ( $n = 800$ ) ali na prejemanje placeba enkrat na dan ( $n = 399$ ). Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (dovoljeni največji dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana. Bolniki, randomizirani v en ali drug krak, so nadaljevali zdravljenje do napredovanja bolezni (ki je bilo opredeljeno kot radiografsko potrjeno napredovanje ali pojav z okostjem povezanega dogodka) oziroma do uvedbe novega sistemskega antineoplastičnega zdravljenja, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali umika.

Naslednje demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 41 do 92). Porazdelitev po rasah je bila: 93 % belcev, 4 % črncev, 1 % Azijcev in 2 % drugih. Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0-1 pri 91,5 % bolnikov in 2 pri 8,5 % bolnikov; 28 % je imelo povprečno oceno na osnovi kratkega vprašalnika o bolečini (BPI - Brief Pain Inventory)  $\geq 4$  (povprečna vrednost bolnikove najhujše bolečine v predhodnih 24 urah, izračunana za sedem dni pred randomizacijo). Večina (91 %) bolnikov je imela metastaze v kosteh, 23 % pa jih je imelo visceralno prizadetost pljuč in/ali jeter. Ob vstopu v študijo je imelo samo napredovanje PSA 41 % randomiziranih bolnikov, radiografsko napredovanje pa je imelo 59 % bolnikov. Enainpetdeset odstotkov (51 %) bolnikov je ob izhodišču prejelo difosfonate.

Študija AFFIRM ni vključila bolnikov s stanji, ki bi lahko povečala nagnjenost h konvulzijam (glejte poglavje 4.8), ali uporabo zdravil, za katera je znano, da znižajo prag za konvulzije. Prav tako ni vključila bolnikov s klinično pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi, npr. z neurejeno hipertenzijo, nedavnim miokardnim infarktoma ali nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem v razredu III ali IV po NYHA (razen če je bil iztisni delež  $\geq 45$  %), klinično pomembnimi motnjami srčnega ritma ali AV-blokom (brez stalnega srčnega spodbujevalnika).

V protokolu vnaprej določena vmesna analiza po 520 smrtih je pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, pokazala statistično značilno superiornost glede celokupnega preživetja v primerjavi s placebom (preglednica 3 in sliki 4 in 5).

**Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih ali z enzalutamidom ali s placebom v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja [ITT])**

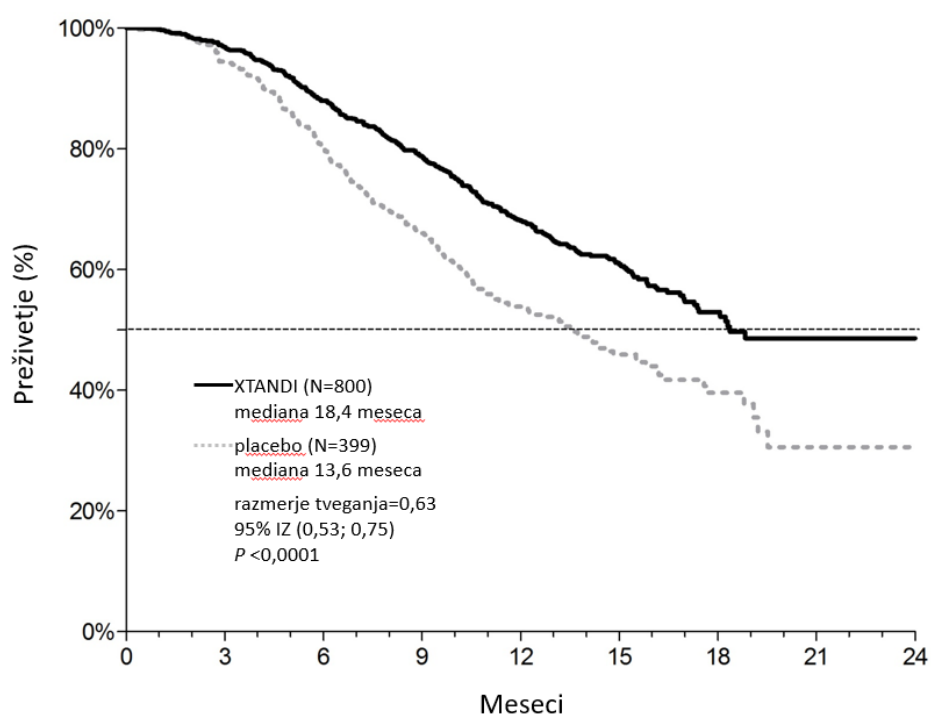
	<b>Enzalutamid (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Smrti (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	18,4 (17,3, ND)	13,6 (11,3, 15,8)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,631 (0,529, 0,752)	

<sup>a</sup> Vrednost p temelji na log-rang testu s stratifikacijo glede na stanje zmogljivosti po ECOG (0-1 v primerjavi z 2) in povprečno oceno bolečin (< 4 v primerjavi z ≥ 4).

<sup>b</sup> Razmerje ogroženosti je dobljeno iz stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist enzalutamida.

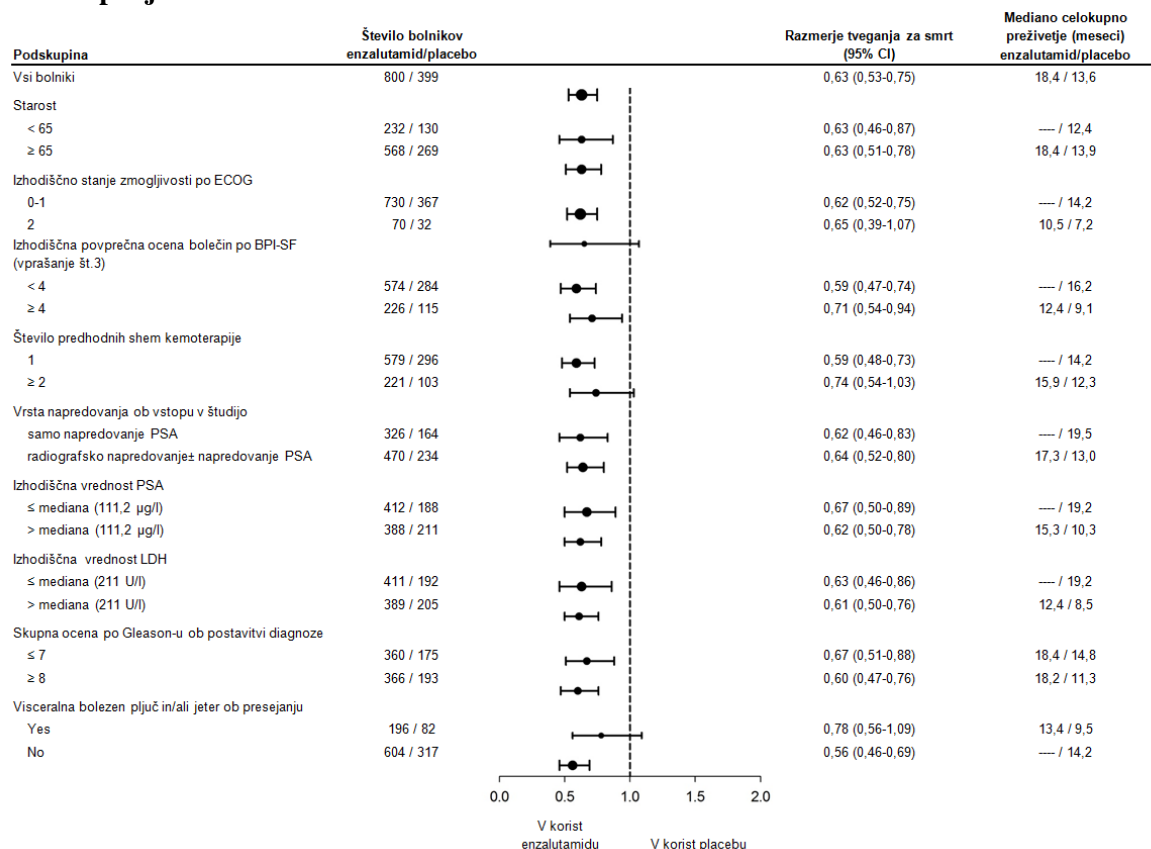
ND, ni doseženo

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja)**



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

**Slika 5: Celokupno preživetje po podskupinah v študiji AFFIRM – razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja**



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: skrajšan vprašalnik za opis bolečine; PSA: prostatični specifični antigen

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so bili v korist enzalutamida tudi ključni sekundarni opazovani dogodki (napredovanje PSA, radiografsko preživetje brez napredovanja in čas do prvega z okostjem povezanega dogodka) in so bili statistično značilni po korekciji za večkratna testiranja.

Radiografsko preživetje brez napredovanja, ki ga je ocenil raziskovalec na podlagi RECIST v1.1 za mehka tkiva in pojav 2 ali več kostnih lezij na slikanjih kosti, je bilo pri prejemnikih enzalutamida 8,3 meseca in pri prejemnikih placeba 2,9 meseca (razmerje ogroženosti = 0,404, 95 % IZ: [0,350, 0,466],  $p < 0,0001$ ). Analiza je zajela 216 smrti brez dokumentiranega napredovanja in 645 dokumentiranih dogodkov napredovanja; od tega jih je bilo 303 (47 %) posledica napredovanja v mehkih tkivih, 268 (42 %) napredovanja kostnih lezij in 74 (11 %) napredovanja tako v mehkih tkivih kot kostnih lezij.

Med prejemniki enzalutamida se je PSA znižal za 50 % pri 54,0 % bolnikov in za 90 % pri 24,8 % bolnikov, med prejemniki placeba pa za 50 % pri 1,5 % in za 90 % pri 0,9 % bolnikov ( $p < 0,0001$ ). Mediani čas do napredovanja PSA je bil med prejemniki enzalutamida 8,3 meseca in med prejemniki placeba 3,0 mesece (razmerje ogroženosti = 0,248, 95 % IZ: [0,204, 0,303],  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas do prvega z okostjem povezanega dogodka je bil med prejemniki enzalutamida 16,7 meseca in med prejemniki placeba 13,3 meseca (razmerje ogroženosti = 0,688, 95 % IZ: [0,566, 0,835],  $p < 0,0001$ ). Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti, patološki zlom kosti, kompresija hrbtne mozga ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 448 z okostjem povezanih dogodkov; 277 (62 %) od teh dogodkov je bilo obsevanje kosti, 95 dogodkov (21 %) kompresija hrbtne mozga, 47 dogodkov (10 %) patološki zlom kosti, 36 dogodkov (8 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 7 dogodkov (2 %) operacija kosti.



## 9785-CL-0410 raziskava (enzalutamid po abirateronu pri bolnikih z mKORP)

To je bila neprimerjalna raziskava z enim krakom pri 214 bolnikih z napredujočim mKORP, ki so prejeli enzalutamid (160 mg enkrat dnevno) po vsaj 24 tednih predhodnega zdravljenja z abirateron acetatom in prednizonom. Mediano radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS), ki je bilo primarni cilj raziskave, je bilo 8,1 meseca (95 % IZ: 6,1, 8,3). Mediano skupno preživetje ni bilo doseženo. Odziv PSA (opredeljen kot zmanjšanje za  $\geq 50$  % od izhodišča) je bil 22,4 % (95 % IZ: 17,0, 28,6).

Za 145 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 7,9 meseca (95 % IZ: 5,5, 10,8). Odziv PSA je bil 23,2 % (95 % IZ: 13,9, 34,9).

Za 69 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 8,1 meseca (95 % IZ: 5,7, 8,3). Odziv PSA je bil 22,1 % (95 % IZ: 15,6, 29,7). Čeprav so imeli nekateri bolniki omejen odziv na zdravljenje z enzalutamidom po abirateronu, razlog za to ugotovitev trenutno ni znan. Glede na načrt raziskave ni možno prepoznati bolnikov, ki bi imeli največje koristi od zdravljenja, niti ni možno prepoznati v kašnem zaporedju naj se uporabljata enzalutamid in abirateron, da bi bilo to najbolj optimalno.

### Starejši bolniki

Od 1671 bolnikov v 3. fazi preskušanja, ki so prejeli enzalutamid, jih je bilo 1261 (75 %) starih 65 let ali več in 516 (31 %) starih 75 let ali več. V splošnem ni bilo opaziti razlik glede varnosti in učinkovitosti med skupino starejših in mlajših bolnikov-

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z enzalutamidom za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu prostate (glejte poglavje 4.2 za informacije pri pediatrični populaciji).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enzalutamid je slabo topen v vodi. V tem zdravilu je topnost enzalutamida povečana s pomočjo kaprilat kaprinat makrogolglicerolom kot emulgator/površinsko aktivno sredstvo. V predkliničnih študijah je bila absorpcija enzalutamida povečana, če je le-ta bil raztopljen v kaprilat kaprinat makrogolglicerolu.

Farmakokinetiko enzalutamida so ocenili pri bolnikih z rakom prostate in pri zdravih moških preiskovancih. Povprečni terminalni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 5,8 dneva (razpon: od 2,8 do 10,2 dneva), stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v približno enem mesecu. Med vsakodnevno peroralno uporabo se enzalutamid kopiči približno 8,3-kratno v primerjavi s posameznim odmerkom. Dnevna nihanja koncentracije v plazmi so majhna (razmerje med največjo in najmanjšo 1,25). Očistek enzalutamida poteka predvsem s presnovo v jetrih. Pri tem nastane aktiven presnovek, ki je enako aktiven kot enzalutamid in v plazmi kroži s približno enako koncentracijo kot enzalutamid.

### Absorpcija

Največja koncentracija enzalutamida v plazmi ( $C_{max}$ ) se pri bolnikih pojavi od 1 do 2 uri po uporabi zdravila. Na podlagi študije masnega ravnovesja pri človeku je ocenjena absorpcija enzalutamida po peroralni uporabi vsaj 84,2 %. Enzalutamid ni substrat efluksnih prenašalcev P-gp ali BCRP. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna  $C_{max}$  enzalutamida 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (koeficient variacije [KV] 23 %), njegovega aktivnega presnovka pa 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (KV 30 %).

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Xtandi uporabljali ne glede na hrano.

### Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V/F) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 110 l (KV 29 %). Volumen porazdelitve enzalutamida je večji od volumna celotne telesne vode. To kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev. Študije na glodalcih kažejo, da enzalutamid in njegov aktivni presnovek prehajata skozi krvno-možgansko pregrado.

Enzalutamid je 97- do 98-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Aktivni presnovek je 95-odstotno vezan na beljakovine v plazmi. *In vitro* ni prišlo do izpodrivanja pri vezavi na beljakovine med enzalutamidom in drugimi zdravili, ki se močno vežejo (varfarin, ibuprofen in salicilna kislina).

#### Biotransformacija

Enzalutamid se izdatno presnovi. V človeški plazmi sta dva glavna presnovka: N-desmetil-enzalutamid (aktiven) in karboksilnokislinski derivat (neaktiven). Enzalutamid se presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5); oba igrata vlogo pri nastanku aktivnega presnovka. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* presnovi v presnovek karboksilne kisline s karboksilesterazo 1, ki ima tudi manjšo vlogo pri presnovi enzalutamida v presnovek karboksilne kisline. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* ni presnovil z encimi skupine CYP.

V pogojih klinične uporabe enzalutamid močno inducira CYP3A4, zmerno inducira CYP2C9 in CYP2C19 ter nima klinično pomembnega vpliva na CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

Povprečni navidezni očistek (CL/F) enzalutamida je pri bolnikih od 0,520 do 0,564 l/h.

Po peroralni uporabi <sup>14</sup>C-enzalutamida se 84,6 % radioaktivnosti izloči do 77. dne po odmerku: 71,0 % v urinu (v prvi vrsti kot neaktivni presnovek in le v sledih kot enzalutamid in aktivni presnovek), 13,6 % pa v blatu (0,39 % odmerka kot nespremenjeni enzalutamid).

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali OCT1; in N-desmetil enzalutamid ni substrat za P-gp ali BCRP.

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid in njegovi glavni presnovki v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ali OAT1.

#### Linearnost

V razponu odmerkov od 40 do 160 mg niso opazili večjih odklonov od sorazmernosti odmerku.  $C_{min}$  enzalutamida in aktivnega presnovka sta pri posameznih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja ostali stalni med več kot eno leto trajajočim kroničnim zdravljenjem. To kaže na časovno linearno farmakokinetiko, potem ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

#### Okvara ledvic

Formalne študije enzalutamida pri okvari ledvic niso izvedli. Bolniki s kreatininom v serumu  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z izračunano vrednostjo očistka kreatinina (CrCL)  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (ocenjeno s formulo po Cockcroftu in Gaultu). Enzalutamida niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL  $< 30 \text{ ml/min}$ ) ali končno odpovedjo ledvic; pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. Ni verjetno, da bi intermitentna hemodializa ali kontinuirana ambulantna peritonealna dializa odstranili enzalutamid v pomembni meri.

#### Okvara jeter

Okvara jeter ni imela izrazitega vpliva na celokupno izpostavljenost enzalutamidu ali njegovim aktivnim presnovkom. Vseeno je bil razpolovni čas zdravila pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravo kontrolo podvojen (10,4 dni v primerjavi z 4,7 dni), kar je lahko povezano s povečano porazdelitvijo v tkivih.

Farmakokinetiko enzalutamida so raziskali pri preiskovancih z izhodiščno blago (Child-Pugh A;  $n = 6$ ), zmerno (Child-Pugh B;  $n = 8$ ) ali hudo (Child-Pugh C;  $n = 8$ ) okvaro jeter in 22 usklajenih primerjalnih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Po enkratnem peroralnem odmerku enzalutamida (160 mg) se je pri bolnikih z blago okvaro jeter AUC enzalutamida povečala za 5 %,  $C_{max}$  pa za 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 29 %,  $C_{max}$  pa zmanjšala za 11 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 5 %,  $C_{max}$  pa zmanjšala za 41 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Skupna AUC nevezanega enzalutamida in njegovega aktivnega presnovka se je pri bolnikih z blago okvaro

jeter povečala za 14 % in  $C_{max}$  za 19 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 14 % in  $C_{max}$  zmanjšala za 17 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 34 % in  $C_{max}$  zmanjšala za 27 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

#### Rasa

Večina bolnikov v kliničnih preskušanjih (> 84 %) je bila belcev, zato dokončni sklepi o vplivu rase na farmakokinetiko enzalutamida niso mogoči. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov iz študije z japonskimi bolniki z rakom prostate ni bilo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med Japonci in belci. Podatki ne zadoščajo za ocenitev možnih razlik v farmakokinetiki enzalutamida pri drugih rasah.

#### Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi starost klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enzalutamida.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dajanje enzalutamida brejim mišim je povzročilo večjo incidenco embrio-fetalnih smrti in zunanjih sprememb ter sprememb okostja. Študij o toksičnih vplivih enzalutamida na reprodukcijo niso izvedli. A v študijah na podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so zabeležili atrofijo, aspermijo/hipospermijo in hipertrofijo/hiperplazijo reproduktivnega sistema. To se sklada s farmakološkim delovanjem enzalutamida. V študijah na miših (4 tedni), podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so bile z enzalutamidom povezane spremembe reproduktivnih organov zmanjšanje mase organov z atrofijo prostate in epididimisa. Hipertrofijo in/ali hiperplazijo Leydigovih celic so opazili pri miših (4 tedni) in psih (39 tednov). Med drugimi spremembami reproduktivnih tkiv so bile hipertrofija/hiperplazija hipofize in atrofija seminalnih vezikul pri podganah ter testikularna hipospermija in degeneracija semenskih tubulov pri psih. Razlike med spoloma so opazili v mlečnih žlezah podgan (atrofija pri samcih in lobularna hiperplazija pri samicah). Spremembe reproduktivnih organov obeh živalskih vrst so se skladale s farmakološko aktivnostjo enzalutamida in so izginile ali so se delno popravile po 8-tedenskem obdobju okrevanja. Drugih pomembnih sprememb v klinični patologiji ali histopatologiji katerega koli drugega organskega sistema (vključno z jetri) ni bilo ne pri eni ne pri drugi vrsti.

Študije pri brejih podganah so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki prenašajo tudi na zarodke. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida podganam v 14. dnevu brejosti v odmerku 30 mg/kg (~1,9 kratnik največjega človeškega odmerka), je najvišja vrednost radioaktivnosti pri plodu dosežena 4 ure po dajanju in je bila nižja od vrednosti v plazmi samice. Razmerje tkivo/plazma je bilo 0,27. V 72 urah po dajanju je bila radioaktivnost v plodu znižana na 0,08 kratnik maksimalne koncentracije.

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri podganah. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega  $^{14}\text{C}$ -enzalutamida podganam v laktaciji v odmerku 30 mg/kg (~1,9 kratnik največjega človeškega odmerka), je najvišja vrednost radioaktivnosti v mleku dosežena 4 ure po dajanju in je bila do 3,54-krat višja od koncentracije v plazmi samice. Rezultati študije so tudi pokazali, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki z mlekom prenesejo v tkiva mladičev podgan in se posledično izločijo.

Enzalutamid ni povzročil mutacij v preskusu mikrobne mutageneze (Ames) ter ni bil klastogen ne v citogenetskem preskusu z mišjimi limfomskimi celicami *in vitro* ne v mišjem mikrojedrnem preskusu *in vivo*. Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala enzalutamida niso izvedli. Enzalutamid *in vitro* ni bil fototoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule:

makrogol-8 glicerol kaprilat kaprinat  
butilhidroksianizol (E320)  
butilhidroksitoluen (E321)

#### Ovojnica kapsule:

želatina  
sorbitol in raztopina sorbitanov  
glicerol  
titanov dioksid (E171)  
prečiščena voda

#### Črnilo:

črni železov oksid (E172)  
polivinilacetatftalat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Kartonska ovojnica vsebuje PVC/PCTFE/aluminijaste pretisne zgibanke po 28 mehkih kapsul. Vsaka škatla vsebuje 4 pretisne zgibanke (112 mehkih kapsul).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/846/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21 junij 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete

Rumene, filmsko obložene tablete okrogle oblike z vtisnjeno oznako E 40.

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete

Rumene, filmsko obložene tablete ovalne oblike z vtisnjeno oznako E 80.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xtandi je indicirano za:

- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP), ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1),
- zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 160 mg enzalutamida (štiri 40-mg filmsko obložene tablete ali dve 80-mg filmsko obloženi tableti) v enkratnem peroralnem odmerku na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormon sproščajočega hormona (LHRH).

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Xtandi ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek ves dan, naj zdravljenje nadaljuje naslednji dan z običajnim dnevnim odmerkom.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali neznosne neželene reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 2$ . stopnjo. Nato zdravljenje nadaljujemo z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg), če je potrebno.

#### *Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP2C8*

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 se je treba izogniti, če je mogoče. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati na odmerek, uporabljan pred uvedbo močnega zaviralca CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

#### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vseeno so pri bolnikih s hudo okvaro jeter opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Enzalutamid ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo "zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP".

#### Način uporabe

Zdravilo Xtandi je namenjeno za peroralno uporabo. Filmsko obložene tablete je treba zaužiti cele z vodo, bolnik jih lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Tveganje za konvulzije

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Xtandi pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugih predispozicijskih dejavnikov, vključno z, ampak ne omejeno na, osnovno poškodbo možganov, možgansko kapjo, primarnimi tumorji možganov, metastazami na možganih ali alkoholizmom. Poleg tega se lahko tveganje za konvulzije poveča pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki znižujejo prag za konvulzije. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do konvulzij, se je potrebno od primera do primera odločiti glede nadaljevanja zdravljenja.

#### Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xtandi so redko poročali o sindromu posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna, nevrološka motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, zmedenostjo, izgubo vida in drugimi vidnimi in nevrološkimi motnjami, ki so lahko ali pa niso povezani s povišanim krvnim tlakom. Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MR). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje zdravila Xtandi.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z enzalutamidom je potrebno izvesti pregled sočasno uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati mnogih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5) se je v večini potrebno izogniti, če imajo ta zdravila velik terapevtski učinek na bolnika in prilagoditev odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogniti. Če je zdravilo Xtandi uporabljeno sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno umerjenega razmerja (INR - International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, kajti enzalutamid v tej populaciji bolnikov ni raziskan.

### Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida, ki je verjetno povezan s povečano porazdelitvijo v tkivih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Predviden je podaljšan čas za dosego stanja dinamičnega ravnovesja in čas do maksimalnega farmakološkega učinka. Prav tako je lahko podaljšan čas do začetka in upada encimske indukcije (glejte poglavje 4.5).

### Nedavne bolezni srca in ožilja

Študije 3. faze niso vključevale bolnikov z nedavnim miokardnim infarktom (v zadnjih 6 mesecih) ali nestabilno angino pectoris (v zadnjih 3 mesecih), srčnim popuščanjem v III. ali IV. razredu po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association), razen, če je bil iztis deleža levega prekata (LVEF)  $\geq 45\%$ , bradikardijo ali neurejeno hipertenzijo. Omenjeno je potrebno upoštevati pri predpisovanju zdravila Xtandi tem bolnikom.

### Zdravljenje z odtegnitvijo androgena lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5) mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xtandi oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*.

### Uporaba s kemoterapijo

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Xtandi s citotoksično kemoterapijo ni bila dokazana. Sočasno dajanje enzalutamida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (glejte poglavje 4.5), vendar pa povečanja pojavnosti nevtropenije zaradi docetaksela ni mogoče izključiti.

### Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opažene pri enzalutamidu se lahko kažejo, vendar niso omejene, kot edem jezika, ustnic in žrela (glejte poglavje 4.8).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost enzalutamidu

#### Zaviralci CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvakrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 326 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 18 %. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega vezanega aktivnega presnovka povečala za 77 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 19 %. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem (npr. gemfibrozilu)



CYP2C8 izogniti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerke enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

#### *Zaviralci CYP3A4*

CYP3A4 ima pri presnovi enzalutamida le majhno vlogo. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 itrakonazola (200 mg enkrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 41 %, vpliva na  $C_{max}$  pa ni bilo. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 27 %,  $C_{max}$  pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z zaviralci CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Induktorji CYP2C8 in CYP3A4*

Po peroralni uporabi rifampicina (600 mg enkrat na dan), zmernega induktorja CYP2C8 in močnega induktorja CYP3A4, pri zdravih moških, se je AUC enzalutamida in aktivnega presnovka zmanjšala za 37 %,  $C_{max}$  pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z induktorji CYP2C8 ali CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

### Možnost vpliva enzalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

#### *Indukcija encimov*

Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija s pogostimi zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšane kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečan nastanek aktivnih presnovkov. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CYP3A v jetrih in črevesju, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in uridin 5'-difosfat-glukuronil-transferazo (UGT – glukuronidni konjugacijski encimi). Induciran je lahko tudi transportni protein P-gp in prav tako ostali prenašalci, npr. protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - multidrug resistance-associated protein 2), protein odpornosti za raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in polipeptidni prenašalec organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1).

*In vivo* študije so pokazale, da je enzalutamid močan induktor CYP3A4 in zmeren induktor CYP2C9 in CYP2C19. Sočasna uporaba enzalutamida (160 mg enkrat na dan) s posameznimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP je pri bolnikih z rakom prostate povzročila 86 % zmanjšanje AUC midazolama (substrat CYP3A4), 56 % zmanjšanje AUC S-varfarina (substrat CYP2C9) in 70 % zmanjšanje AUC omeprazola (substrat CYP2C19). Možna je bila tudi indukcija UGT1A1. V klinični študiji pri bolnikih z metastatskim CRPC zdravilo Xtandi (160 mg enkrat na dan) ni imelo nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (75 mg/m<sup>2</sup> z infuzijo vsake 3 tedne). Vrednost AUC docetaksela se je zmanjšala za 12 % [razmerje geometričnih srednjih vrednosti (GMR, geometric mean ratio) = 0,882 (90% IZ: 0,767; 1,02)], medtem ko se je vrednost  $C_{max}$  zmanjšala za 4% [GMR = 0,963 (90% IZ: 0,834; 1,11)].

Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Če je njihov terapevtski učinek na bolnika velik in prilagajanje njihovega odmerka na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi ni enostavno, se je sočasni uporabi teh zdravil potrebno izogniti ali pa jih uporabljati previdno. Tveganje za poškodbe jeter po jemanju paracetamola je lahko večje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z induktorji encimov.

Skupine zdravil na katere je možen vpliv, vendar ni omejen, so:

- analgetiki (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel)
- antikoagulanti (npr. acenokumarol, varfarin)
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- antipsihotiki (npr. haloperidol)
- zaviralci drenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol, propranolol)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipine, nikardipin, nifedipin, verapamil)

- srčni glikozidi (npr. digoksin)
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, prednizolon)
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statini, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- zdravila za bolezni ščitnice (npr. levotiroksin)

Polni indukcijski potencial enzalutamida se lahko razvije šele po približno 1 mesecu od začetka zdravljenja, ko je dosežena plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; nekateri indukcijski učinki pa so lahko opazni že prej. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki so substrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1, je treba prvi mesec zdravljenja z enzalutamidom spremljati možno zmanjšanje farmakoloških učinkov (ali povečanja takšnih učinkov v primeru nastanka aktivni presnovkov). V pošteved pride prilagoditev odmerka, kot je ustrezno. Glede na dolgi razpolovni čas enzalutamida (5,8 dneva, glejte poglavje 5.2) lahko vplivi na encime trajajo še en mesec ali več po prenehanju uporabe enzalutamida. Postopno zmanjševanje odmerka sočasno uporabljenih zdravil bo morda potrebno po prekinitvi zdravljenja z enzalutamidom.

#### *Substrati CYP1A2 in CYP2C8*

Enzalutamid (160 mg enkrat na dan) ni klinično pomembno spremenil AUC ali  $C_{max}$  kofeina (substrata CYP1A2) ali pioglitazona (substrata CYP2C8). AUC pioglitazona se je povečala za 20 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 18 %. AUC kofeina se je zmanjšala za 11 %,  $C_{max}$  pa se je zmanjšala za 4 %. V primeru sočasne uporabe substrata CYP1A2 ali CYP2C8 z zdravilom Xtandi prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Substrati P-gp*

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid morda zavira efluksni prenašalec P-gp. Vpliva enzalutamida na substrate P-gp *in vivo* niso ocenili, vendar lahko enzalutamid med klinično uporabo inducira P-gp prek aktivacije jedrnega pregnanskega X receptorja (PXR - pregnane X receptor). Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp (npr. kolhicin, digabaturan-eksilat, digoksin), je treba med sočasno uporabo z zdravilom Xtandi uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerka za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi.

#### *Substrati BCRP, MRP2, OAT3 in OCT1*

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti inhibicije BCRP in MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašalca organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in prenašalca organskih kationov 1 (OCT1 - organic cation transporter 1) (sistemski). Indukcija teh prenašalcev v teoriji je tudi možna, vendar celotni učinek trenutno ni znan.

#### *Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT*

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila Xtandi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izzovejo *Torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv hrane na izpostavljenost enzalutamidu

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg izpostavljenosti enzalutamidu. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Xtandi uporabljali ne glede na hrano.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ni podatkov glede uporabe zdravila Xtandi med nosečnostjo pri ljudeh. To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti (glejte poglavje 5.3).

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali se enzalutamid ali njegovi presnovki pojavijo v semenu. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju z enzalutamidom uporabljati kondome. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju uporabljati kondome in še en drug način kontracepcije. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Enzalutamid je kontraindiciran pri nosečih ženskah in ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Dojenje

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Ni znano, če se enzalutamid izloča v materino mleko. Enzalutamid in/ali njegovi presnovki se pri podganah izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da enzalutamid vpliva na reproduktivni sistem samcev pri podganah in psih (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Enzalutamid ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji; opisani so bili namreč psihiatrični in nevrološki dogodki, vključno s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Bolnike z epileptičnimi napadi v anamnezi ali drugimi rizičnimi dejavniki (glejte poglavje 4.4) je potrebno seznaniti glede tveganja za vožnjo ali upravljanja s stroji. Študij za ugotavljanje vplivov enzalutamida na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so astenija/utrujenost, vročinski oblivi, glavobol in hipertenzija. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo padce, nepatološke zlome, kognitivne motnje in nevtropenijo.

Konvulzije so se pojavile pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z bikalutamidom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z enzalutamidom, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4).

### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki, ugotovljeni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih in obdobju trženja**

MedDRA organski sistemi	Neželeni učinki in pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni: levkopenija, nevtropenija neznana*: trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	neznana*: edem jezika, edem ustnic, edem žrela
Psihiatrične motnje	pogosti: anksioznost občasni: vidne halucinacije
Bolezni živčevja	zelo pogosti: glavobol pogosti: okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, sindrom nemirnih nog občasni: kognitivna motnja, konvulzije neznana*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	neznana*: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni prebavil	neznana*: navzea, bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja	pogosti: suha koža, srbenje neznana*: izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti: zlomi** neznana*: mialgija, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti: ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: astenija/utrujenost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti: padci

\* spontana poročila v obdobju trženja

\*\* vključujejo vse zlome razen patoloških zlomov

Opis posameznih neželenih učinkov

*Konvulzije*

V nadzorovanih kliničnih študijah je 10 (0,5 %) od 2.051 bolnikov, zdravljenih z dnevnim odmerkom enzalutamida 160 mg, doživelo konvulzije, medtem ko je konvulzije doživel en bolnik (< 0,1 %), ki je dobival placebo, in en bolnik (0,3 %), ki je prejemal bikalutamid. Kot kažejo predklinični podatki in podatki iz študije povečevanja odmerka, je odmerek pomemben napovednik tveganja za konvulzije. V vseh kontroliranih kliničnih študijah so bili bolniki s predhodnimi konvulzijami ali dejavniki tveganja izključeni.

V preskušanju AFFIRM so se konvulzije pojavile pri sedmih (0,9 %) od 800 bolnikov po kemoterapiji, ki so prejemali dnevni odmerek 160 mg enzalutamida; pri prejemnikih placeba konvulzij ni bilo. Več teh bolnikov je imelo potencialne dodatne dejavnike, ki so lahko neodvisno povečali tveganje za konvulzije. V preskušanju PREVAIL je imel konvulzije en bolnik (0,1 %) med 871 bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, zdravljen z dnevnim odmerkom 160 mg enzalutamida, in en bolnik (0,1 %), ki je prejemal placebo. V z bikalutamidom nadzorovanih preskušanjih so se konvulzije pojavile pri treh (0,8 %) od 380 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, zdravljenih z enzalutamidom, in en bolnik (0,3 %) od 387 bolnikov, ki so prejemali bikalutamid.

V neprimerjalnem preskušanju z enim krakom za oceno pojavnosti konvulzij pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav konvulzij (od katerih je 1,6 % že imelo konvulzije v anamnezi) so se konvulzije pojavile pri 8 od 366 (2,2 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom. Mediani čas zdravljenja je bil 9,3 meseca.

Mehanizem, po katerem lahko enzalutamid zniža prag za konvulzije, ni znan, lahko pa bi bil povezan s podatki iz študij *in vitro*, ki so pokazale, da se enzalutamid in njegov aktivni presnovek vežeta na GABA kloridne kanalčke in lahko zavreta njihovo aktivnost.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Antidota za enzalutamid ni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno prenehati zdravljenje z enzalutamidom in uvesti splošne podporne ukrepe. Upoštevati je treba, da je razpolovni čas enzalutamida 5,8 dneva. Po prevelikem odmerjanju imajo bolniki lahko večje tveganje za konvulzije.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB04

#### Mehanizem delovanja

Znano je, da je rak prostate občutljiv za androgene in se odzove na zavrtje signaliziranja androgenskih receptorjev. Signaliziranje androgenskih receptorjev še naprej spodbuja napredovanje bolezni, kljub nizki ali nemerljivi koncentraciji androgenov v serumu. Stimulacija rasti tumorskih celic prek androgenskih receptorjev zahteva jedrno lokalizacijo in vezavo DNA. Enzalutamid je močan zaviralec signaliziranja androgenskih receptorjev, ki blokira več korakov v poti signaliziranja androgenskih receptorjev. Enzalutamid kompetitivno zavre vezavo androgenov na androgenske receptorje, zavre jedrno translokacijo aktiviranih receptorjev in zavre povezavo aktiviranih androgenskih receptorjev z DNA tudi v okoliščinah čezmerne ekspresije androgenskih receptorjev in v celicah raka prostate, odpornih proti androgenom. Zdravljenje z enzalutamidom zmanjša rast celic raka prostate in lahko inducira odmrtnje rakavih celic in regresijo tumorja. V predkliničnih študijah enzalutamid ni deloval agonistično na androgenskih receptorjih.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju 3. faze (AFFIRM) pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija z docetakselom ni bila uspešna, se je koncentracija PSA zmanjšala za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem pri 54 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V drugem kliničnem preskušanju 3. faze (PREVAIL) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %;  $p < 0,0001$ ).

V kliničnem preskušanju 2. faze (TERRAIN) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali bicalutamid, 82,1 % v primerjavi z 20,9 % (razlika = 61,2 %;  $p < 0,0001$ ).

V neprimerjalni klinični raziskavi z enim krakom (9785-CL-0410) pri bolnikih, ki so bili predhodno vsaj 24 tednov zdravljeni z abirateronom (in prednisonom) se je vrednost PSA zmanjšala za  $\geq 50$  % od izhodišča pri 22,4 % bolnikov. Glede na njihovo zgodovino izpostavljenosti kemoterapiji je bil delež bolnikov z zmanjšanjem vrednosti PSA za  $\geq 50$  %, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo 22,1 % in tistih predhodno zdravljenih s kemoterapijo 23,2 %.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost enzalutamida so ugotavljali v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah 3. faze [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pri bolnikih s progresivnim metastatskim rakom prostate, pri katerih zdravljenje z odtegnitvijo androgena ni bilo uspešno [analog LHRH, ali po obojestranski orhidektomiji]. V študijo PREVAIL so bili vključeni bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, medtem ko so bili v študijo AFFIRM vključeni bolniki, ki so se predhodno zdravili z docetakselom. Vsi bolniki so nadaljevali zdravljenje z analogom LHRH ali so imeli predhodno obojestransko orhidektomijo. V kraku zdravljenja z zdravilno učinkovino so zdravilo Xtandi dajali peroralno v odmerkih po 160 mg na dan. V obeh kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli placebo v kontrolnem kraku. Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (največji dovoljeni dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana.

Neodvisne spremembe koncentracij PSA v serumu vedno ne napovedujejo kliničnih koristi. Zato se je v obeh študijah priporočalo, da bolniki ohranijo svoje študijsko zdravljenje, dokler ne dosežejo kriterijev za prekinitev, ki so določeni spodaj za vsako študijo.

#### *Študija MDV3100-03 (PREVAIL) (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo)*

Skupaj 1717 asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so v razmerju 1:1 randomizirali v skupino, ki je prejela enzalutamid peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 872) ali placebo peroralno enkrat na dan (N = 845). Sodelovanje bolnikov z visceralno boleznijo, bolnikov z blagim do zmernim srčnim popuščanjem (razred 1 ali 2 po NYHA) v anamnezi in bolnikov, ki so jemali zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije, je bilo dovoljeno. Bolniki s konvulzijami v anamnezi ali stanjem, zaradi katerega so nagnjeni h konvulzijam, in bolniki z zmerno ali hudo bolečino zaradi raka prostate, so bili izključeni. Zdravljenje v okviru študije se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (radiografsko potrjeno napredovanje, pojav z okostjem povezanega dogodka ali klinično napredovanje) in uvedbe citotoksične kemoterapije ali preučevanega zdravila, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 71 let (razpon od 42 do 93) in porazdelitev glede na raso je bila 77 % belcev, 10 % azijscev, 2 % črncev in 11 % druge ali neznane rase. Oseminšestdeset odstotkov (68 %) bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in 32 % bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 1. Ocena bolečine ob izhodišču je bila 0–1 (asimptomatsko) pri 67 % bolnikov in 2–3 (blago simptomatsko) pri 32 % bolnikov, opredeljeno po skrajšanem vprašalniku BPI-SF (najhujša bolečina v zadnjih 24 urah na lestvici od 0 do 10). Približno 45 % bolnikov je imelo ob vstopu v študijo izmerljivo bolezen mehkega tkiva in 12 % bolnikov je imelo visceralne (pljuča in/ali jetra) metastaze.

Sočasna primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje in radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival). Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so korist ocenili tudi s pomočjo časa do uvedbe citotoksične kemoterapije, najboljšega celokupnega odziva mehkega tkiva, časa do pojava prvega z okostjem povezanega dogodka, odziva PSA (zmanjšanje za  $\geq 50$  % od izhodišča), časa do napredovanja PSA in časa do upada skupne ocene FACT-P.

Radiografsko napredovanje je bilo ocenjeno s pomočjo študij sekvenčnega slikanja po kriterijih PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (za kostne lezije) in/ali kriterijih RECIST različica 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (za lezije v mehkem tkivu). Pri analizi rPFS so uporabili centralno pregledane radiografske ocene napredovanja.

V vnaprej določenih vmesnih analizah celokupnega preživetja, po opaženih 540 primerih smrti, je zdravljenje z enzalutamidom pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z zdravljenjem s placebom z 29,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [Razmerje tveganja (RT) = 0,706; (95-odstotni IZ: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Ko je bilo opaženih 784 primerov smrti, je bila narejena posodobljena analiza preživetja. Rezultati analize so bili skladni z rezultati vmesnih analiz (preglednica 2, slika 1). V posodobljeni analizi je nadaljnje terapije za zdravljenje metastatskega CRPC, ki lahko podaljšajo

skupno preživetje, prejelo 52 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 81 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

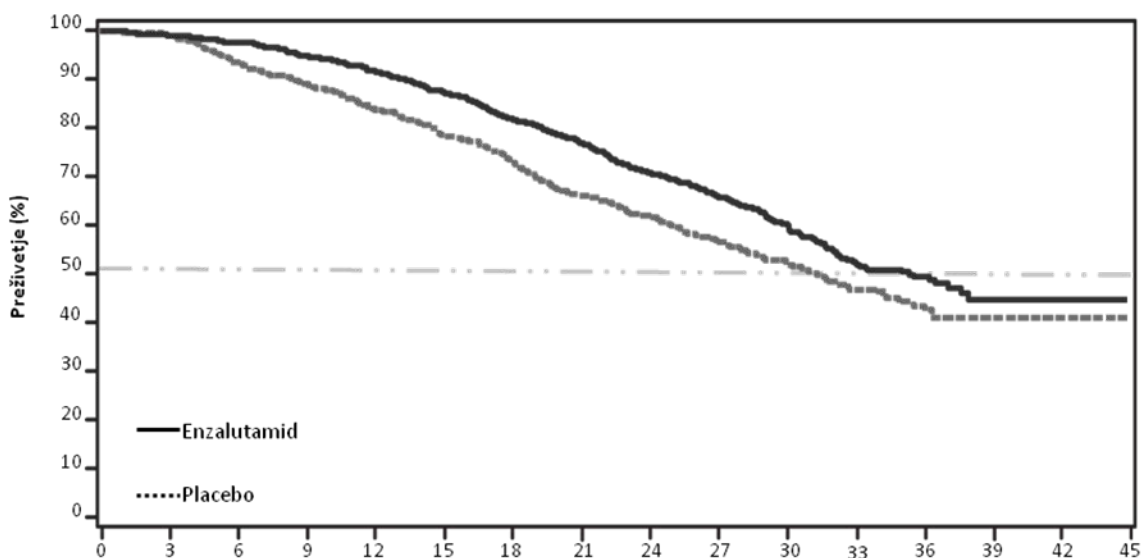
**Preglednica 2: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom ali placebom v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**

	<b>Enzalutamid (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
Vnaprej določena vmesna analiza		
Število smrti (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95-odstotni IZ)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
Posodobljena analiza preživetja		
Število smrti (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95-odstotni IZ)	35,3 (32,2, ND)	31,3 (28,8, 34,2)
vrednost p <sup>a</sup>	0,0002	
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

<sup>a</sup>) Vrednost p je izpeljana iz nestratificiranega testa log-rank

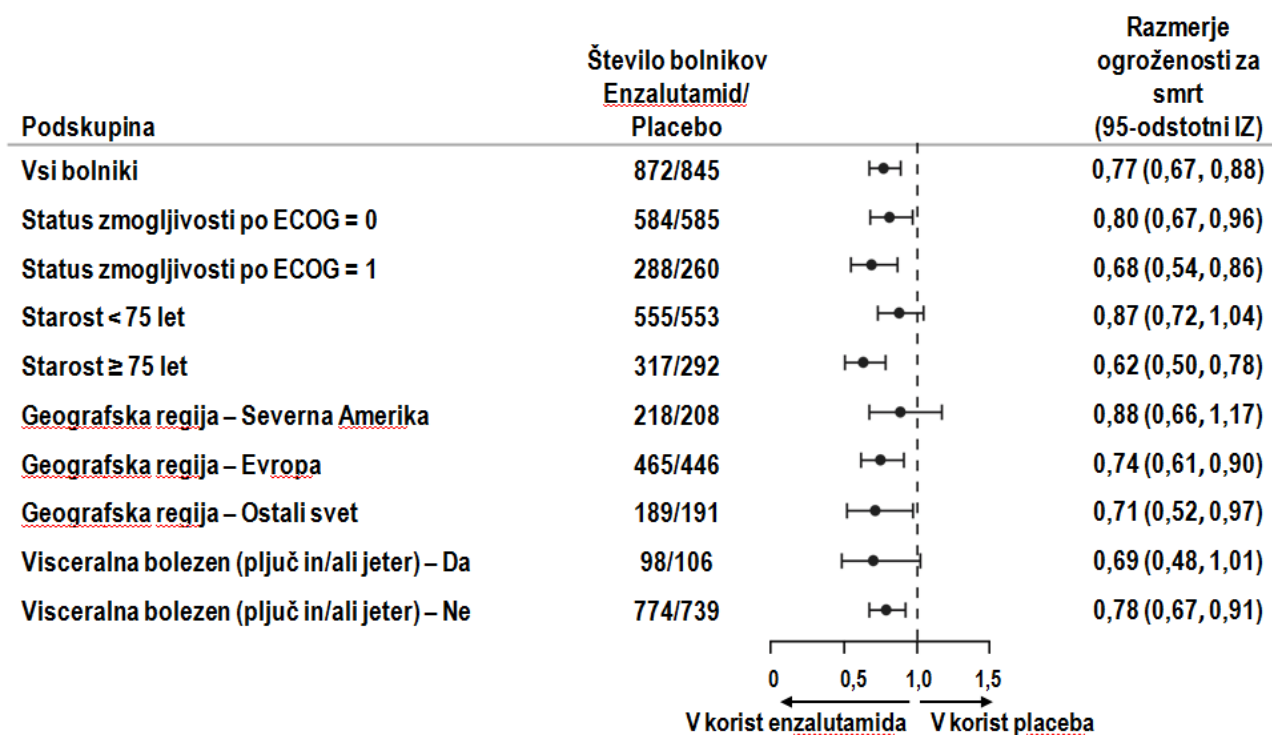
<sup>b</sup>) Razmerje tveganja je izpeljano iz nestratificiranega proporcionalnega modela tveganja. Razmerje tveganja < 1 v korist enzalutamida  
ND, ni doseženo.

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja na podlagi posodobljene analize preživetja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**



	Bolniki, pri katerih obstaja tveganje															
	Meseci															
Enzalutamid	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

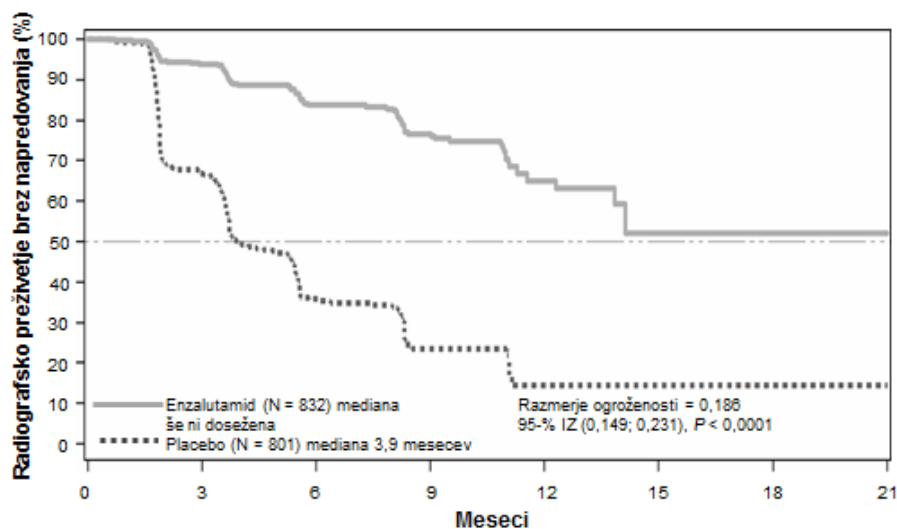
**Slika 2: Posodobljena analiza celokupnega preživetja po podskupinah: Razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**



V vnaprej določenih analizah rPFS je bilo med zdravljenimi skupinami dokazano statistično značilno izboljšanje z 81,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja ali smrti [RT = 0,186 (95-odstotni IZ: 0,149; 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Dogodek je imelo sto osemnajst (14 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 321 (40 %) bolnikov, ki so dobivali placebo. Mediani rPFS ni bil dosežen (95-odstotni IZ: 13,8, ni bil dosežen) v skupini, zdravljeni z enzalutamidom. V skupini, ki je prejela placebo je bil 3,9 mesecev (95-odstotni IZ: 3,7; 5,4)(slika 3). V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (npr. starost, status zmogljivosti po ECOG ob izhodišču, vrednosti PSA in LDH ob izhodišču, seštevek po Gleasonu ob diagnozi in visceralna bolezen ob presejanju) je bila dosežena konsistentna korist pri rPFS. Vnaprej določena analiza spremljanja rPFS na podlagi raziskovalčeve ocene radiografskega napredovanja je dokazala statistično značilno izboljšanje med zdravljenimi skupinami z 69,3-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja ali smrti [RT = 0,307 (95-odstotni IZ: 0,267; 0,353),  $p < 0,0001$ ]. Mediano radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 19,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,4 meseca v skupini s placebom.



**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiografskega preživetja brez napredovanja bolezni v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)**



**Bolniki, pri katerih obstaja tveganje**

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

V času primarne analize je bilo randomiziranih 1.633 bolnikov.

Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so bila statistično značilna izboljšanja dokazana tudi za naslednje prospektivno določene opazovane dogodke.

Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil 28,0 meseca za bolnike, ki so prejeli enzalutamid, in 10,8 meseca za bolnike, ki so prejeli placebo (RT = 0,350; 95-odstotni IZ: [0,303; 0,403],  $p < 0,0001$ ).

Delež bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, z merljivo boleznijo ob izhodišču, ki so imeli objektivni odziv mehkega tkiva, je bil 58,8 % (95-odstotni IZ: 53,8; 63,7) v primerjavi s 5,0 % (95-odstotni IZ: 3,0; 7,7) bolnikov, ki so dobivali placebo. Absolutna razlika v objektivnem odzivu mehkega tkiva med krakoma z enzalutamidom in placebom je bila 53,9 % (95-odstotni IZ: 48,5 %; 59,1 %,  $p < 0,0001$ ). O celovitih odzivih so poročali pri 19,7 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in o delnih odzivih so poročali pri 39,1 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi s 3,9 % bolnikov, zdravljenih z placebom.

Enzalutamid je značilno zmanjšal tveganje pojava prvega z okostjem povezanega dogodka za 28 % [RT = 0,718 (95-odstotni IZ: 0,610; 0,844) vrednost  $p < 0,0001$ ]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti zaradi raka prostate, patološki zlom kosti, utesnitev hrbtenjače ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 587 z okostjem povezanih dogodkov, 389 (66,3 %) od teh dogodkov je bilo obsevanje kosti, 79 dogodkov (13,5 %) kompresija hrbtne mozga, 70 dogodkov (11,9 %) patološki zlom kosti, 45 dogodkov (7,6 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 22 dogodkov (3,7 %) operacija kosti.

Pri bolnikih, ki so dobivali enzalutamid, je bila dokazana značilno višja skupna stopnja odziva PSA (opredeljeno kot  $\geq 50$  % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %;  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas do napredovanja PSA po kriteriju PCWG2 je bil 11,2 meseca za bolnike, zdravljenje z enzalutamidom, in 2,8 meseca za bolnike, ki so dobivali placebo [RT = 0,169; (95-odstotni IZ: 0,147; 0,195),  $p < 0,0001$ ].

Zdravljenje z enzalutamidom je zmanjšalo tveganje upada skupne ocene FACT-P za 37,5 % v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ). Mediani čas do upada skupne ocene FACT-P je bil 11,3 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,6 meseca v skupini s placebom.

*Študija 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo)*

V študijo TERRAIN je bilo vključenih 375 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo in antiandrogeno terapijo. Bolnike so randomizirali na prejetje ali 160 mg enzalutamida enkrat na dan ( $N = 184$ ) ali 50 mg bikalutamida ( $N = 191$ ) enkrat na dan. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 15,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,8 meseca v skupini z bikalutamidom [RT = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo opredeljeno kot objektivni dokaz radiološkega napredovanja bolezni s strani neodvisnega centralnega pregleda, z okostjem povezani dogodki, začetek novega neoplastičnega zdravljenja ali smrt iz katerega koli vzroka, kar koli od tega je bilo prej. V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov je bila dosežena konsistentna korist glede preživetja brez napredovanja bolezni.

*Študija CRPC2 (AFFIRM) (bolniki, ki so predhodno dobivali kemoterapijo)*

Učinkovitost in varnost enzalutamida pri bolnikih z metastatskim KORP ki so prejeli docetaksel in so uporabljali analog LHRH ali so opravili orhidektomijo, so ocenili v randomiziranem, s placebom kontroliranim multicentričnem kliničnem preskušanju 3. faze. Skupno 1199 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje enzalutamida peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan ( $n = 800$ ) ali na prejetje placeba enkrat na dan ( $n = 399$ ). Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (dovoljeni največji dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana. Bolniki, randomizirani v en ali drug krak, so nadaljevali zdravljenje do napredovanja bolezni (ki je bilo opredeljeno kot radiografsko potrjeno napredovanje ali pojav z okostjem povezanega dogodka) oziroma do uvedbe novega sistemskega antineoplastičnega zdravljenja, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali umika.

Naslednje demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 41 do 92). Porazdelitev po rasah je bila: 93 % belcev, 4 % črncev, 1 % Azijcev in 2 % drugih. Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0-1 pri 91,5 % bolnikov in 2 pri 8,5 % bolnikov; 28 % je imelo povprečno oceno na osnovi kratkega vprašalnika o bolečini (BPI - Brief Pain Inventory)  $\geq 4$  (povprečna vrednost bolnikove najhujše bolečine v predhodnih 24 urah, izračunana za sedem dni pred randomizacijo). Večina (91 %) bolnikov je imela metastaze v kosteh, 23 % pa jih je imelo visceralno prizadetost pljuč in/ali jeter. Ob vstopu v študijo je imelo samo napredovanje PSA 41 % randomiziranih bolnikov, radiografsko napredovanje pa je imelo 59 % bolnikov. Enainpetdeset odstotkov (51 %) bolnikov je ob izhodišču prejelo difosfonate.

Študija AFFIRM ni vključila bolnikov s stanji, ki bi lahko povečala nagnjenost h konvulzijam (glejte poglavje 4.8), ali uporabo zdravil, za katera je znano, da znižajo prag za konvulzije. Prav tako ni vključila bolnikov s klinično pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi, npr. z neurejeno hipertenzijo, nedavnim miokardnim infarktom ali nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem v razredu III ali IV po NYHA (razen če je bil iztisni delež  $\geq 45$  %), klinično pomembnimi motnjami srčnega ritma ali AV-blokom (brez stalnega srčnega spodbujevalnika).

V protokolu vnaprej določena vmesna analiza po 520 smrtih je pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, pokazala statistično značilno superiornost glede celokupnega preživetja v primerjavi s placebom (preglednica 3 in sliki 4 in 5).

**Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih ali z enzalutamidom ali s placebom v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja [ITT])**

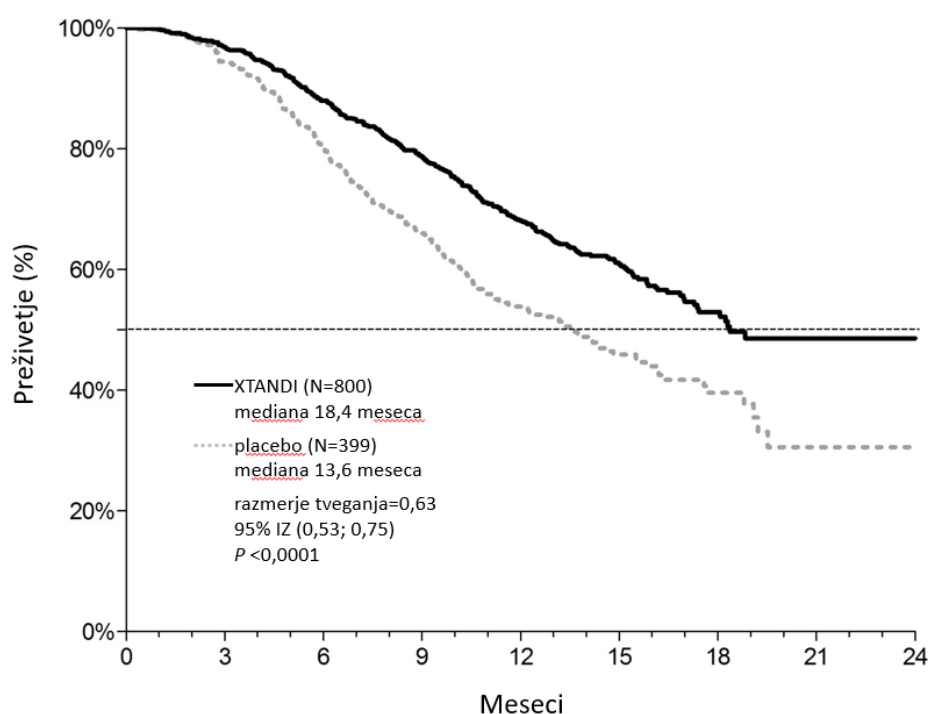
	<b>Enzalutamid (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Smrti (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	18,4 (17,3, ND)	13,6 (11,3, 15,8)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,631 (0,529, 0,752)	

<sup>a</sup> Vrednost p temelji na log-rang testu s stratifikacijo glede na stanje zmogljivosti po ECOG (0-1 v primerjavi z 2) in povprečno oceno bolečin (< 4 v primerjavi z ≥ 4).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je dobljeno iz stratificiranega modela sorazmernih tveganj. Razmerje tveganja < 1 je v korist enzalutamida.

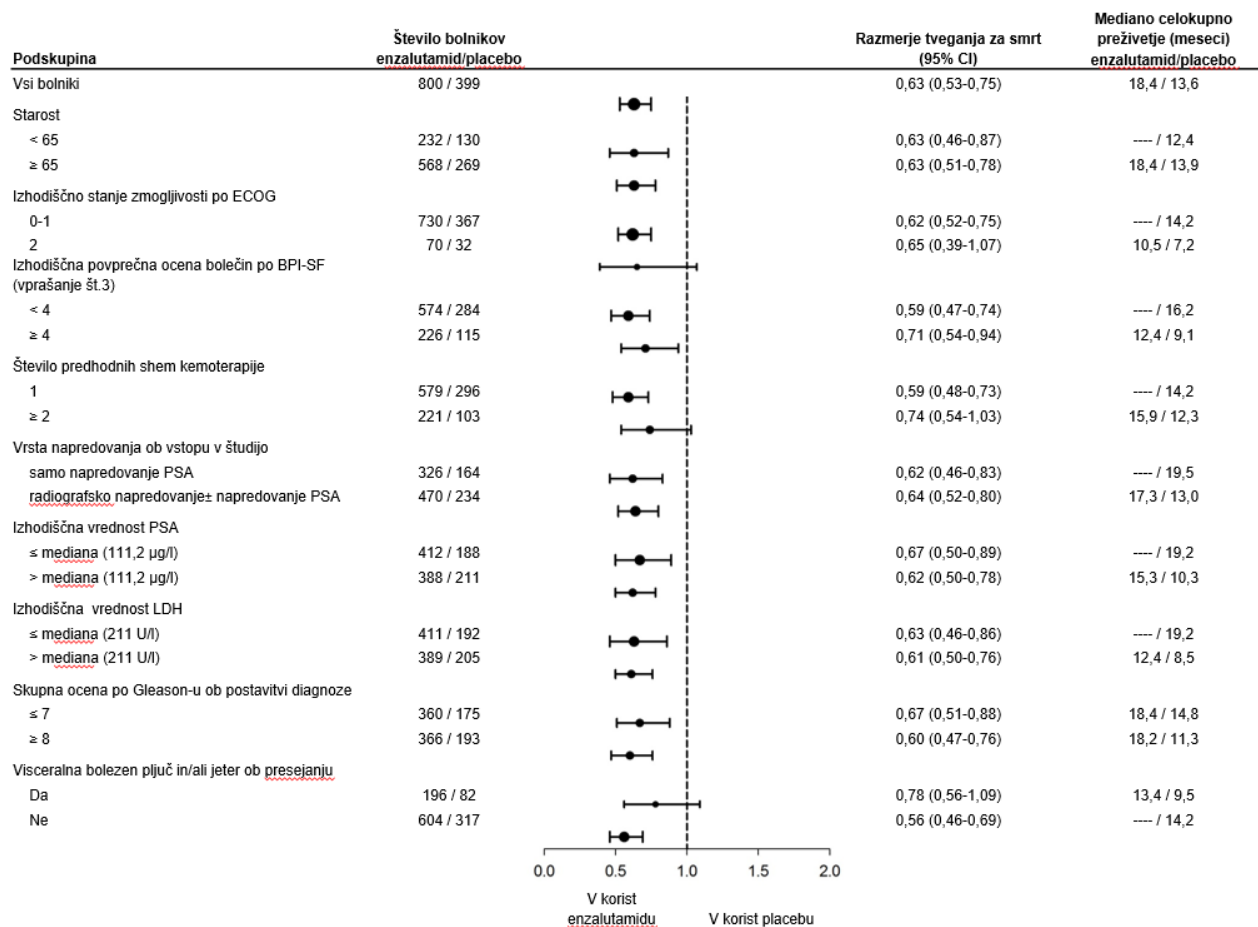
ND, ni doseženo

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja)**



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

**Slika 5: Celokupno preživetje po podskupinah v študiji AFFIRM – razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja**



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: skrajšan vprašalnik za opis bolečine; PSA: prostatični specifični antigen

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so bili v korist enzalutamida tudi ključni sekundarni opazovani dogodki (napredovanje PSA, radiografsko preživetje brez napredovanja in čas do prvega z okostjem povezanega dogodka) in so bili statistično značilni po korekciji za večkratna testiranja.

Radiografsko preživetje brez napredovanja, ki ga je ocenil raziskovalec na podlagi RECIST v1.1 za mehka tkiva in pojav 2 ali več kostnih lezij na slikanjih kosti, je bilo pri prejemnikih enzalutamida 8,3 meseca in pri prejemnikih placeba 2,9 meseca (razmerje tveganja = 0,404, 95 % IZ: [0,350, 0,466],  $p < 0,0001$ ). Analiza je zajela 216 smrti brez dokumentiranega napredovanja in 645 dokumentiranih dogodkov napredovanja; od tega jih je bilo 303 (47 %) posledica napredovanja v mehkih tkivih, 268 (42 %) napredovanja kostnih lezij in 74 (11 %) napredovanja tako v mehkih tkivih kot kostnih lezij.

Med prejemniki enzalutamida se je PSA znižal za 50 % pri 54,0 % bolnikov in za 90 % pri 24,8 % bolnikov, med prejemniki placeba pa za 50 % pri 1,5 % in za 90 % pri 0,9 % bolnikov ( $p < 0,0001$ ). Mediani čas do napredovanja PSA je bil med prejemniki enzalutamida 8,3 meseca in med prejemniki placeba 3,0 mesece (razmerje tveganja = 0,248, 95 % IZ: [0,204, 0,303],  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas do prvega z okostjem povezanega dogodka je bil med prejemniki enzalutamida 16,7 meseca in med prejemniki placeba 13,3 meseca (razmerje tveganja = 0,688, 95 % IZ: [0,566, 0,835],  $p < 0,0001$ ). Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti, patološki zlom kosti, kompresija hrbtne mozga ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 448 z okostjem povezanih dogodkov; 277 (62 %) od teh dogodkov je bilo obsevanje kosti, 95 dogodkov (21 %) kompresija hrbtne mozga, 47 dogodkov (10 %) patološki zlom kosti, 36 dogodkov

(8 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 7 dogodkov (2 %) operacija kosti.

#### *9785-CL-0410 raziskava (enzalutamid po abirateronu pri bolnikih z mKORP)*

To je bila neprimerjalna raziskava z enim krakom pri 214 bolnikih z napredujočim mKORP, ki so prejeli enzalutamid (160 mg enkrat dnevno) po vsaj 24 tednih predhodnega zdravljenja z abirateron acetatom in prednizonom. Mediano radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS), ki je bilo primarni cilj raziskave, je bilo 8,1 meseca (95 % IZ: 6,1, 8,3). Mediano skupno preživetje ni bilo doseženo. Odziv PSA (opredeljen kot zmanjšanje za  $\geq 50$  % od izhodišča) je bil 22,4 % (95 % IZ: 17,0, 28,6).

Za 145 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 7,9 meseca (95 % IZ: 5,5, 10,8). Odziv PSA je bil 23,2 % (95 % IZ: 13,9, 34,9).

Za 69 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 8,1 meseca (95 % IZ: 5,7, 8,3). Odziv PSA je bil 22,1 % (95 % IZ: 15,6, 29,7). Čeprav so imeli nekateri bolniki omejen odziv na zdravljenje z enzalutamidom po abirateronu, razlog za to ugotovitev trenutno ni znan. Glede na načrt raziskave ni možno prepoznati bolnikov, ki bi imeli največje koristi od zdravljenja, niti ni možno prepoznati v kašnem zaporedju naj se uporabljata enzalutamid in abirateron, da bi bilo to najbolj optimalno.

#### Starejši bolniki

Od 1.671 bolnikov v 3. fazi preskušanja, ki so prejeli enzalutamid, jih je bilo 1.261 (75 %) starih 65 let ali več in 516 (31 %) starih 75 let ali več. Med temi starejšimi bolniki in mlajšimi bolniki v celoti niso opazili razlik v varnosti in učinkovitosti.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z enzalutamidom za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu prostate (glejte poglavje 4.2 za informacije pri pediatrični populaciji).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Enzalutamid je slabo topen v vodi. Topnost enzalutamida je povečana s pomočjo kaprilat kaprinat makrogolglicerolom kot emulgator/površinsko aktivno sredstvo. V predkliničnih študijah je bila absorpcija enzalutamida povečana, če je le-ta bil raztopljen v kaprilat kaprinat makrogolglicerolu.

Farmakokinetiko enzalutamida so ocenili pri bolnikih z rakom prostate in pri zdravih moških preiskovancih. Povprečni terminalni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 5,8 dneva (razpon: od 2,8 do 10,2 dneva), stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v približno enem mesecu. Med vsakodnevno peroralno uporabo se enzalutamid kopiči približno 8,3-kratno v primerjavi s posameznim odmerkom. Dnevna nihanja koncentracije v plazmi so majhna (razmerje med največjo in najmanjšo 1,25). Očistek enzalutamida poteka predvsem s presnovo v jetrih. Pri tem nastane aktiven presnovek, ki je enako aktiven kot enzalutamid in v plazmi kroži s približno enako koncentracijo kot enzalutamid.

#### Absorpcija

Peroralno absorpcijo tablet enzalutamida so ocenili pri zdravih moških prostovoljcih po enkratnem 160-mg odmerku zdravila Xtandi v filmsko obloženih tabletah in za napoved farmakokinetičnega profila v stanju dinamičnega ravnovesja sta bila uporabljena farmakokinetično modeliranje in simulacija. Na podlagi teh napovedi in drugih podpornih podatkov je mediani čas do dosežene največje koncentracije ( $C_{max}$ ) enzalutamida v plazmi 2 uri (razpon: od 0,5 do 6 ur) in farmakokinetični profil enzalutamida in njegovih aktivnih presnovkov je v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo tablet podoben kot med uporabo mehkih kapsul zdravila Xtandi. Po peroralni uporabi kapsul (160 mg zdravila Xtandi na dan) pri bolnikih z metastatskim KORP je bila povprečna  $C_{max}$  v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja za enzalutamid 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (KV 23 %) in za njegov aktivni presnovek 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (KV 30 %).

Na podlagi študije masne bilance pri ljudeh je bila peroralna absorpcija enzalutamida ocenjena na vsaj 84,2 %. Enzalutamid ni substrat transporterjev P-gp ali BCRP.

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Xtandi uporabljali ne glede na hrano.

#### Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V/F) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 110 l (KV 29 %). Volumen porazdelitve enzalutamida je večji od volumna celotne telesne vode. To kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev. Študije na glodalcih kažejo, da enzalutamid in njegov aktivni presnovek prehajata skozi krvno-možgansko pregrado.

Enzalutamid je 97- do 98-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Aktivni presnovek je 95-odstotno vezan na beljakovine v plazmi. *In vitro* ni prišlo do izpodrivanja pri vezavi na beljakovine med enzalutamidom in drugimi zdravili, ki se močno vežejo (varfarin, ibuprofen in salicilna kislina).

#### Biotransformacija

Enzalutamid se izdatno presnovi. V človeški plazmi sta dva glavna presnovka: N-desmetil-enzalutamid (aktiven) in karboksilnokislinski derivat (neaktiven). Enzalutamid se presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5); oba igrata vlogo pri nastanku aktivnega presnovka. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* presnovi v presnovek karboksilne kisline s karboksilesterazo 1, ki ima tudi manjšo vlogo pri presnovi enzalutamida v presnovek karboksilne kisline. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* ni presnovil z encimi skupine CYP.

V pogojih klinične uporabe enzalutamid močno inducira CYP3A4, zmerno inducira CYP2C9 in CYP2C19 ter nima klinično pomembnega vpliva na CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

Povprečni navidezni očistek (CL/F) enzalutamida je pri bolnikih od 0,520 do 0,564 l/h.

Po peroralni uporabi <sup>14</sup>C-enzalutamida se 84,6 % radioaktivnosti izloči do 77. dne po odmerku: 71,0 % v urinu (v prvi vrsti kot neaktivni presnovek in le v sledih kot enzalutamid in aktivni presnovek), 13,6 % pa v blatu (0,39 % odmerka kot nespremenjeni enzalutamid).

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali OCT1; in N-desmetil enzalutamid ni substrat za P-gp ali BCRP.

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid in njegovi glavni presnovki v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ali OAT1.

#### Linearnost

V razponu odmerkov od 40 do 160 mg niso opazili večjih odklonov od sorazmernosti odmerku.  $C_{\min}$  enzalutamida in aktivnega presnovka sta pri posameznih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja ostali stalni med več kot eno leto trajajočim kroničnim zdravljenjem. To kaže na časovno linearno farmakokinetiko, potem ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

#### Okvara ledvic

Formalne študije enzalutamida pri okvari ledvic niso izvedli. Bolniki s kreatininom v serumu > 177  $\mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z izračunano vrednostjo očistka kreatinina (CrCL)  $\geq 30$  ml/min (ocenjeno s formulo po Cockcroftu in Gaultu). Enzalutamida niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCL < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic; pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. Ni verjetno, da bi intermitentna hemodializa ali kontinuirana ambulantna peritonealna dializa odstranili enzalutamid v pomembni meri.

#### Okvara jeter

Okvara jeter ni imela izrazitega vpliva na celokupno izpostavljenost enzalutamidu ali njegovim aktivnim presnovkom. Vseeno je bil razpolovni čas enzalutamida pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravo kontrolo podvojen (10,4 dni v primerjavi z 4,7 dni), kar je lahko povezano s povečano porazdelitvijo v tkivih.

Farmakokinetiko enzalutamida so raziskali pri preiskovancih z izhodiščno blago (Child-Pugh A; n = 6), zmerno (Child-Pugh B; n = 8) ali hudo (Child-Pugh C; n = 8) okvaro jeter in 22 usklajenih primerjalnih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Po enkratnem peroralnem odmerku enzalutamida (160 mg) se je pri bolnikih z blago okvaro jeter AUC enzalutamida povečala za 5 %,  $C_{max}$  pa za 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 29 %,  $C_{max}$  pa zmanjšala za 11 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 5 %,  $C_{max}$  pa zmanjšala za 41 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Skupna AUC nevezanega enzalutamida in njegovega aktivnega presnovka se je pri bolnikih z blago okvaro jeter povečala za 14 % in  $C_{max}$  za 19 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 14 % in  $C_{max}$  zmanjšala za 17 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 34 % in  $C_{max}$  zmanjšala za 27 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

#### Rasa

Večina bolnikov v kliničnih preskušanjih (> 84 %) je bila belcev, zato dokončni sklepi o vplivu rase na farmakokinetiko enzalutamida niso mogoči. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov iz študije z japonskimi bolniki z rakom prostate ni bilo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med Japonci in belci. Podatki ne zadoščajo za ocenitev možnih razlik v farmakokinetiki enzalutamida pri drugih rasah.

#### Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri starejši populaciji ni pokazala, da bi starost klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enzalutamida.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dajanje enzalutamida brejim mišim je povzročilo večjo incidenco embrio-fetalnih smrti in zunanjih sprememb ter sprememb okostja. Študij o toksičnih vplivih enzalutamida na reprodukcijo niso izvedli. A v študijah na podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so zabeležili atrofijo, aspermijo/hipospermijo in hipertrofijo/hiperplazijo reproduktivnega sistema. To se sklada s farmakološkim delovanjem enzalutamida. V študijah na miših (4 tedni), podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so bile z enzalutamidom povezane spremembe reproduktivnih organov zmanjšanje mase organov z atrofijo prostate in epididimisa. Hipertrofijo in/ali hiperplazijo Leydigovih celic so opazili pri miših (4 tedni) in psih (39 tednov). Med drugimi spremembami reproduktivnih tkiv so bile hipertrofija/hiperplazija hipofize in atrofija seminalnih vezikul pri podganah ter testikularna hipospermija in degeneracija semenskih tubulov pri psih. Razlike med spoloma so opazili v mlečnih žlezah podgan (atrofija pri samcih in lobularna hiperplazija pri samicah). Spremembe reproduktivnih organov obeh živalskih vrst so se skladale s farmakološko aktivnostjo enzalutamida in so izginile ali so se delno popravile po 8-tedenskem obdobju okrevanja. Drugih pomembnih sprememb v klinični patologiji ali histopatologiji katerega koli drugega organskega sistema (vključno z jetri) ni bilo ne pri eni ne pri drugi vrsti.

Študije pri brejih podganah so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki prenašajo tudi na zarodke. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega  $^{14}C$ -enzalutamida podganam v 14. dnevu brejosti v odmerku 30 mg/kg (~1,9 kratnik največjega človeškega odmerka), je najvišja vrednost radioaktivnosti pri plodu dosežena 4 ure po dajanju in je bila nižja od vrednosti v plazmi samice. Razmerje tkivo/plazma je bilo 0,27. V 72 urah po dajanju je bila radioaktivnost v plodu znižana na 0,08 kratnik maksimalne koncentracije.

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri podganah. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega  $^{14}C$ -enzalutamida podganam v laktaciji v odmerku 30 mg/kg (~1,9 kratnik največjega človeškega odmerka), je najvišja vrednost radioaktivnosti v mleku dosežena 4 ure po dajanju in je bila do 3,54-krat višja od koncentracije v plazmi samice. Rezultati študije so tudi pokazali, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki z mlekom prenesejo v tkiva mladičev podgan in se posledično izločijo.

Enzalutamid ni povzročil mutacij v preskusu mikrobne mutageneze (Ames) ter ni bil klastogen ne v citogenetskem preskusu z mišjimi limfomskimi celicami *in vitro* ne v mišjem mikrojedrnem preskusu *in vivo*. Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala enzalutamida niso izvedli. Enzalutamid *in vitro* ni bil fototoksičen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

hipromeloza acetat sukcinat  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete:

hipromeloza  
smukec  
makrogol (8000)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.6 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### 40 mg filmsko obložene tablete

Kartonska ovojnica vsebuje PVC/PCTFE/aluminijaste pretisne omote, v katerih je po 28 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 112 filmsko obloženih tablet (4 ovojnice).

#### 80 mg filmsko obložene tablete

Kartonska ovojnica vsebuje PVC/PCTFE/aluminijaste pretisne omote, v katerih je po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 56 filmsko obloženih tablet (4 ovojnice).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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



Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/846/002 (filmsko obložene tablete 40 mg)

EU/1/13/846/003 (filmsko obložene tablete 80 mg)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21 junij 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg mehke kapsule  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sorbitol (E420).  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

112 mehkih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 40 mg

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PRETISNA ZGIBANKA BREZ MODREGA OKENCA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg mehke kapsule  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sorbitol (E420).  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 mehkih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

Ponedeljek  
Torek  
Sreda  
Četrtek  
Petek  
Sobota  
Nedelja

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 40 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

112 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/846/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 40 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/846/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 80 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****PRETISNA ZGIBANKA BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

Ponedeljek  
Torek  
Sreda  
Četrtek  
Petek  
Sobota  
Nedelja

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 40 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PRETISNA ZGIBANKA BREZ MODREGA OKENCA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete  
enzalutamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

Ponedeljek  
Torek  
Sreda  
Četrtek  
Petek  
Sobota  
Nedelja

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xtandi 80 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 40 mg

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Xtandi 80 mg

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Xtandi 40 mg mehke kapsule enzalutamid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Xtandi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xtandi
3. Kako jemati zdravilo Xtandi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xtandi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Xtandi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Xtandi vsebuje zdravilno učinkovino enzalutamid. Zdravilo Xtandi uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate, pri katerih se je rak razširil v druge dele telesa.

#### **Kako deluje zdravilo Xtandi**

Zdravilo Xtandi deluje tako, da prepreči delovanje hormonov imenovanih androgeni (kot je testosteron). S preprečitvijo delovanja androgenov enzalutamid ustavi rast in delitev celic raka prostate.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xtandi**

##### **Ne jemljite zdravila Xtandi:**

- če ste alergični na enzalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali bi lahko zanosili (glejte "Nosečnost, dojenje in plodnost")

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Napadi krčev (konvulzije)

Napad krčev je bil opisan pri 5 od 1.000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Xtandi in pri manj kot enem od 1.000 bolnikov, ki so jemali placebo (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Xtandi" v tem poglavju ter poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Med okoliščinami, v katerih je lahko tveganje za napad krčev večje, so:

- če ste kdaj v preteklosti imeli napad krčev
- če ste imeli resno poškodbo glave ali poškodbo glave kdaj v preteklosti
- če ste imeli določene vrste možganske kapi
- če ste imeli tumor na možganih ali raka, ki se je razširil na možgane
- če redno ali občasno pijete veliko alkohola

- če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo napade krčev ali ki lahko povečajo dovzetnost za napade krčev (glejte "Druga zdravila in zdravilo Xtandi", spodaj)

Če doživite napad krčev med zdravljenjem:

Nehajte jemati zdravilo Xtandi in ne vzemite nobene kapsule več. Čim prej obiščite zdravnika.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xtandi so redko poročali o PRES, redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom (glejte tudi poglavje 4 'Možni neželeni učinki').

Preden vzamete zdravilo Xtandi, se morate posvetovati z zdravnikom:

- če jemljete kakšna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, acenokumarol)
- če imate težave z jetri
- če imate težave z ledvicami

Povejte svojemu zdravniku, če imate karkoli od naštetega:

Kakršnakoli srčnožilna stanja, vključno s težavami srčnega ritma (aritmije), ali se zdravite z zdravili zaradi teh stanj. Tveganje za težave srčnega ritma je lahko povečano, ko uporabljate zdravilo Xtandi.

**Če kaj od naštetega velja za vas, ali če niste prepričani, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.**

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

#### **Druga zdravila in zdravilo Xtandi**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Poznati morate imena zdravil, ki jih jemljete. Njihov seznam imejte pri sebi, da ga boste pokazali svojemu zdravniku, ko vam bo predpisal kakšno novo zdravilo. Nobenega zdravila ne začnite in ne nehajte jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravilo Xtandi.

Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Jemanje teh zdravil hkrati z zdravilom Xtandi lahko poveča tveganje za napade krčev:

- Določena zdravila za zdravljenje astme in drugih boleznih dihal (npr. aminofilin, teofilin).
- Zdravila za zdravljenje nekaterih psihiatričnih motenj, npr. depresije ali shizofrenije (npr. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprazidon, bupropion, litij, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Določena zdravila za zdravljenje bolečin (npr. petidin).

Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete naslednja zdravila. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Xtandi, ali pa lahko zdravilo Xtandi vpliva na učinek teh zdravil.

To vključuje določena zdravila za:

- zniževanje holesterola (npr. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- zdravljenje bolečin (npr. fentanil, tramadol)
- zdravljenje raka (npr. kabazitaksel)
- zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- zdravljenje določenih psihiatričnih motenj, npr. hude anksioznosti ali shizofrenije (npr. diazepam, midazolam, haloperidol)
- zdravljenje motenj spanja (npr. zolpidem)
- zdravljenje srčnih boleznih ali za znižanje krvnega tlaka (npr. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- zdravljenje resnih vnetnih boleznih (npr. deksametazon, prednizolon)
- zdravljenje okužbe s HIV (npr. indinavir, ritonavir)

- zdravljenje bakterijskih okužb (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravljenje bolezni ščitnice (npr. levotiroksin)
- zdravljenje protina (npr. kolhicin)
- preprečevanje srčnih bolezni ali možganske kapi (dabigatran-eteksilat)

Zdravilo Xtandi lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil za zdravljenje težav srčnega ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron in sotalol) ali lahko pri sočasni uporabi z nekaterimi zdravili (npr. metadon (uporablja se za lajšanje bolečine in je del zdravljenja odvisnosti od drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotiki, ki se uporabljajo za resne duševne bolezni) poveča tveganje za težave srčnega ritma.

Če jemljete katero od zgoraj naštetih zdravil, morate to povedati svojemu zdravniku. Morda vam bo moral spremeniti odmerek zdravila Xtandi ali kakšnih drugih zdravil, ki jih jemljete.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

- **Zdravilo Xtandi ni namenjeno za uporabo pri ženskah.** Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti. Tega zdravila ne smejo jemati noseče ženske, ženske, ki bi lahko zanosile, in ženske, ki dojijo.
- To zdravilo lahko vpliva na moško plodnost.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem s tem zdravilom in še 3 mesece po zdravljenju pri spolnih odnosih uporabljati kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko sredstvo. Če imate spolne odnose z nosečo žensko, morate uporabljati kondom, da boste zaščitili nerojenega otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo ima lahko zmeren vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in uporabo orodij ali strojev, ker neželeni učinki zdravila Xtandi vključujejo napade krčev. Če je pri vas večje tveganje za pojav napadov krčev (glejte poglavje 2), se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Xtandi vsebuje sorbitol**

To zdravilo vsebuje sorbitol (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako jemati zdravilo Xtandi**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 160 mg (štiri kapsule), uporabljen enkrat na dan, vedno ob istem času.

### **Jemanje zdravila Xtandi**

- Kapsule pogoltnite cele in z vodo.
- Kapsul pred zaužitjem ne smete zgristi, raztopiti ali odpreti.
- Zdravilo Xtandi lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Med jemanjem zdravila Xtandi vam lahko zdravnik predpiše tudi jemanje drugih zdravil.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xtandi, kot bi smeli**

Če ste vzeli več kapsul, kot je predpisano, neahajte jemati zdravilo Xtandi in se posvetujte s svojim zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za napade krčev (konvulzije) ali druge neželene učinke.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Xtandi**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Xtandi ob običajnem času, vzemite svoj običajni odmerek, čim se spomnite.
- Če zdravila Xtandi niste vzeli že ves dan, vzemite svoj običajni odmerek naslednji dan.
- Če ste zdravilo Xtandi pozabili vzeti več kot en dan, se takoj posvetujte z zdravnikom.



- **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Xtandi**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Napadi krčev (konvulzije)**

Napad krčev je bil opisan pri 5 od 1.000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Xtandi, in pri manj kot enem od 1.000 bolnikov, ki so jemali placebo.

Napad krčev je verjetnejši, če vzamete večji odmerek tega zdravila od priporočenega, če jemljete nekatera druga zdravila, ali če imate večje tveganje za napad krčev kot običajno (glejte poglavje 2).

**Če se vam pojavi napad krčev**, čim prej obiščite svojega zdravnika. Zdravila Xtandi ne jemljite več.

### **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xtandi so redko poročali o PRES (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Med drugimi možnimi neželenimi učinki so:

### **Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

utrujenost, glavobol, vročinski oblivi, visok krvni tlak

### **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

padci, zlomi kosti, občutek tesnobe, suha koža, srbenje, težave s spominom, povečanje dojk pri moških (ginekomastija), simptomi sindroma nemirnih nog (siljenje k premikanju delov telesa, običajno nog, ki ga ni mogoče obvladati), slabša zbranost, pozabljivost

### **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- halucinacije, težave z jasnim razmišljanjem, majhno število belih krvnih celic

### **Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

bolečine v mišicah, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, spremembe v EKG (podaljšanje QT intervala), razdražen želodec vključno z občutkom slabosti (navzea), izpuščaj, slabost (bruhanje), otekanje ustnic, jezika in/ali žrela, zmanjšanje števila krvnih ploščic (kar poveča tveganje za krvavitve ali modrice), driska

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Xtandi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski pretisni zgibanki in zunanji škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne jemljite kapsul, ki puščajo, so poškodovane ali če opazite znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Xtandi

- Zdravilna učinkovina je enzalutamid. Ena kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida.
- Druge sestavine kapsule so makrogol-8 glicerol kaprilat kaprinat, butilhidroksianizol (E320) in butilhidroksitoluen (E321).
- Sestavine ovojnice kapsule so želatina, sorbitol in raztopina sorbitanov (glejte poglavje 2), glicerol, titanov dioksid (E171) in prečiščena voda.
- Sestavini črnila sta črni železov oksid (E172) in polivinilacetatftalat.

### Izgled zdravila Xtandi in vsebina pakiranja

- kapsule zdravila Xtandi so bele do skoraj bele, podolgovate mehke kapsule (velike približno 20 mm x 9 mm), ki imajo na eni strani natisnjeno oznako "ENZ".
- vsako pakiranje vsebuje 112 kapsul v 4 pretisnih zgibankah po 28 kapsul.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**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

**Latvija**

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

**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: + (0)21 361 04 95 /96 /92

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### **Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete** **Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete** enzalutamid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Xtandi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xtandi
3. Kako jemati zdravilo Xtandi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xtandi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Xtandi in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Xtandi vsebuje zdravilno učinkovino enzalutamid. Zdravilo Xtandi uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate, pri katerih se je rak razširil v druge dele telesa.

#### **Kako deluje zdravilo Xtandi**

Zdravilo Xtandi deluje tako, da prepreči delovanje hormonov imenovanih androgeni (kot je testosteron). S preprečitvijo delovanja androgenov enzalutamid ustavi rast in delitev celic raka prostate.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xtandi**

##### **Ne jemljite zdravila Xtandi:**

- če ste alergični na enzalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali bi lahko zanosili (glejte "Nosečnost, dojenje in plodnost").

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Napadi krčev (konvulzije)

Napad krčev je bil opisan pri 5 od 1.000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Xtandi in pri manj kot enem od 1.000 bolnikov, ki so jemali placebo (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Xtandi" spodaj ter poglavje 4, "Možni neželeni učinki").

Med okoliščinami, v katerih je lahko tveganje za napad krčev večje, so:

- če ste kdaj v preteklosti imeli napad krčev
- če ste imeli resno poškodbo glave ali poškodbo glave kdaj v preteklosti
- če ste imeli določene vrste možganske kapi
- če ste imeli tumor na možganih ali raka, ki se je razširil na možgane
- če redno ali občasno pijete veliko alkohola

- če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo napade krčev ali ki lahko povečajo dovzetnost za napade krčev (glejte "Druga zdravila in zdravilo Xtandi", spodaj)

Če doživite napad krčev med zdravljenjem:

Nehajte jemati zdravilo Xtandi in ne vzemite nobene tablete več. Čim prej obiščite zdravnika.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xtandi so redko poročali o PRES, redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom (glejte tudi poglavje 4 'Možni neželeni učinki').

Preden vzamete zdravilo Xtandi, se morate posvetovati z zdravnikom:

- če jemljete kakšna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, acenokumarol)
- če se zdravite s kemoterapijo, kakršna je docetaksel
- če imate težave z jetri
- če imate težave z ledvicami

Povejte svojemu zdravniku, če imate karkoli od naštetega:

Kakršnakoli srčnožilna stanja, vključno s težavami srčnega ritma (aritmije), ali se zdravite z zdravili zaradi teh stanj. Tveganje za težave srčnega ritma je lahko povečano, ko uporabljate zdravilo Xtandi.

Če ste alergični na enzalutamid, lahko to povzroči otekanje jezika, ustnic ali žrela. Ne jemljite zdravila Xtandi, če ste alergični na enzalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila.

**Če kaj od naštetega velja za vas, ali če niste prepričani, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.**

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

#### **Druga zdravila in zdravilo Xtandi**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Poznati morate imena zdravil, ki jih jemljete. Njihov seznam imejte pri sebi, da ga boste pokazali svojemu zdravniku, ko vam bo predpisal kakšno novo zdravilo. Nobenega zdravila ne začnite in ne nehajte jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravilo Xtandi.

Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Jemanje teh zdravil hkrati z zdravilom Xtandi lahko poveča tveganje za napade krčev:

- Določena zdravila za zdravljenje astme in drugih boleznih dihal (npr. aminofilin, teofilin).
- Zdravila za zdravljenje nekaterih psihiatričnih motenj, npr. depresije ali shizofrenije (npr. klopazin, olanzapin, risperidon, ziprazidon, bupropion, litij, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Določena zdravila za zdravljenje bolečin (npr. petidin).

Svojemu zdravniku morate povedati, če jemljete naslednja zdravila. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Xtandi, ali pa lahko zdravilo Xtandi vpliva na učinek teh zdravil.

To vključuje določena zdravila za:

- zniževanje holesterola (npr. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- zdravljenje bolečin (npr. fentanil, tramadol)
- zdravljenje raka (npr. kabazitaksel)
- zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- zdravljenje določenih psihiatričnih motenj, npr. hude anksioznosti ali shizofrenije (npr. diazepam, midazolam, haloperidol)
- zdravljenje motenj spanja (npr. zolpidem)

- zdravljenje srčnih bolezní ali za znižanje krvnega tlaka (npr. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- zdravljenje resnih vnetnih bolezní (npr. deksametazon, prednizolon)
- zdravljenje okužbe s HIV (npr. indinavir, ritonavir)
- zdravljenje bakterijskih okužb (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravljenje bolezní ščitnice (npr. levotiroksin)
- zdravljenje protina (npr. kolhicin)
- preprečevanje srčnih bolezní ali možganske kapi (dabigatran-eteksilat)

Zdravilo Xtandi lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil za zdravljenje težav srčnega ritma (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron in sotalol) ali lahko pri sočasni uporabi z nekaterimi zdravili (npr. metadon (uporablja se za lajšanje bolečine in je del zdravljenja odvisnosti od drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotiki, ki se uporabljajo za resne duševne bolezní) poveča tveganje za težave srčnega ritma.

Če jemljete katero od zgoraj naštetih zdravil, morate to povedati svojemu zdravniku. Morda vam bo moral spremeniti odmerek zdravila Xtandi ali kakšnih drugih zdravil, ki jih jemljete.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

- **Zdravilo Xtandi ni namenjeno za uporabo pri ženskah.** Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti. Tega zdravila ne smejo jemati noseče ženske, ženske, ki bi lahko zanosile, in ženske, ki dojijo.
- To zdravilo lahko vpliva na moško plodnost.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem s tem zdravilom in še 3 mesece po zdravljenju pri spolnih odnosih uporabljati kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko sredstvo. Če imate spolne odnose z nosečo žensko, morate uporabljati kondom, da boste zaščitili nerojenega otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo ima lahko zmeren vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in uporabo orodij ali strojev, ker neželeni učinki zdravila Xtandi vključujejo napade krčev. Če je pri vas večje tveganje za pojav napadov krčev (glejte poglavje 2, »Opozorila in previdnostni ukrepi«), se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Xtandi**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 160 mg (štiri 40-mg filmsko obložene tablete ali dve 80-mg filmsko obloženi tableti), tablete je treba zaužiti hkrati, enkrat na dan.

### **Jemanje zdravila Xtandi**

- Tablete pogoltnite cele in z vodo.
- Tablete pred zaužitjem ne smete zgristi ali raztopiti.
- Zdravilo Xtandi lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Med jemanjem zdravila Xtandi vam lahko zdravnik predpiše tudi jemanje drugih zdravil.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xtandi, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisano, nehaite jemati zdravilo Xtandi in se posvetujte s svojim zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za napade krčev (konvulzije) ali druge neželene učinke.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Xtandi**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Xtandi ob običajnem času, vzemite svoj običajni odmerek, čim se spomnite.
- Če zdravila Xtandi niste vzeli že ves dan, vzemite svoj običajni odmerek naslednji dan.

- Če ste zdravilo Xtandi pozabili vzeti več kot en dan, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Xtandi**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Napadi krčev (konvulzije)**

Napad krčev je bil opisan pri 5 od 1.000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Xtandi, in pri manj kot enem od 1.000 bolnikov, ki so jemali placebo.

Napad krčev je verjetnejši, če vzamete večji odmerek tega zdravila od priporočenega, če jemljete nekatera druga zdravila, ali če imate večje tveganje za napad krčev kot običajno (glejte poglavje 2).

**Če se vam pojavi napad krčev**, čim prej obiščite svojega zdravnika. Zdravila Xtandi ne jemljite več.

### **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xtandi so redko poročali o PRES (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Med drugimi možnimi neželenimi učinki so:**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)  
utrujenost, glavobol, vročinski oblivi, visok krvni tlak

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)  
padci, zlomi kosti, občutek tesnobe, suha koža, srbenje, težave s spominom, povečanje dojk pri moških (ginekomastija), simptomi sindroma nemirnih nog (siljenje k premikanju delov telesa, običajno nog, ki ga ni mogoče obvladati), slabša zbranost, pozabljivost

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)  

- halucinacije, težave z jasnim razmišljanjem, majhno število belih krvnih celic

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)  
bolečine v mišicah, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, spremembe v EKG (podaljšanje QT intervala), razdražen želodec vključno z občutkom slabosti (navzea), izpuščaj, slabost (bruhanje), otekanje ustnic, jezika in/ali žrela, zmanjšanje števila krvnih ploščic (kar poveča tveganje za krvavitve ali modrice), driska

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Xtandi**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski pretisni zgibanki in zunanji ovojnini poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Xtandi

Zdravilna učinkovina je enzalutamid.

Ena 40-mg filmsko obložena tableta zdravila Xtandi vsebuje 40 mg enzalutamida.

Ena 80-mg filmsko obložena tableta zdravila Xtandi vsebuje 80 mg enzalutamida.

Druge sestavine filmsko obloženih tablet so:

- Jedro tablete: hipromeloza acetat sukcinat, mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat
- Obloga tablete: hipromeloza, smukec, makrogol 8000, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)

### Izgled zdravila Xtandi in vsebina pakiranja

Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete so rumene filmsko obložene tablete, okrogle oblike z vtisnjeno oznako E 40. Ena škatla vsebuje 112 tablet v 4 pretisnih ovojnicah, od katerih vsaka vsebuje 28 tablet.

Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete so rumene filmsko obložene tablete, ovalne oblike z vtisnjeno oznako E 80. Ena škatla vsebuje 56 tablet v 4 pretisnih ovojnicah, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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



**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**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

**Latvija**

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

**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: + (0)21 361 04 95 /96 /92

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.