



11.07.2022

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,  
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ועלון לצרכן של

## Xtandi 40mg - soft capsules

חומר פעיל:

Enzalutamide 40 mg

התוויה מאושרת:

Xtandi is indicated for:

- the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1).
- the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1).
- the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1)
- the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה):

[...]

### 4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

#### Excipients

Xtandi contains 57.8 mg sorbitol (E420) per soft capsule.

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

#### Potential for enzalutamide to affect exposures to other medicinal products

##### *Enzyme induction*

Enzalutamide is a potent enzyme inducer and increases the synthesis of many enzymes and transporters; therefore, interaction with many common medicinal products that are substrates of enzymes or transporters is expected. The reduction in plasma concentrations can be substantial, and lead to lost or reduced clinical effect. There is also a risk of increased formation of active metabolites. Enzymes that may be induced include CYP3A in the liver and gut, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - glucuronide conjugating enzymes). **Some transporters** may also be induced, e.g. multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and the organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1).

[...]

#### *P-gp substrates*

*In vitro* data indicate that enzalutamide may be an inhibitor of the efflux transporter P-gp. A mild inhibitory effect of enzalutamide, at steady-state, on P-gp was observed in a study in patients with prostate cancer that received a single oral dose of the probe P-gp substrate digoxin before and concomitantly with enzalutamide (concomitant administration followed at least 55 days of once daily dosing of 160 mg enzalutamide). The AUC and C<sub>max</sub> of digoxin increased by 33% and 17%, respectively. Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates for P-gp (e.g. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) should be used with caution when administered concomitantly with Xtandi and may require dose adjustment to maintain optimal plasma concentrations.

#### *BCRP substrates*

At steady-state, enzalutamide did not cause a clinically meaningful change in exposure to the probe breast cancer resistance protein (BCRP) substrate rosuvastatin in patients with prostate cancer that received a single oral dose of rosuvastatin before and concomitantly with enzalutamide (concomitant administration followed at least 55 days of once daily dosing of 160 mg enzalutamide). The AUC of rosuvastatin decreased by 14% while C<sub>max</sub> increased by 6%. No dose adjustment is necessary when a BCRP substrate is co-administered with Xtandi.

[...]

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischemic heart disease and seizure.

Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients, and 0.3% in bicalutamide-treated patients.

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4).

### Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: leucopenia, neutropenia Not known*: thrombocytopenia
Immune system disorders	Not known*: face oedema, tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema

Psychiatric disorders	Common: anxiety Uncommon: visual hallucinations
Nervous system disorders	Common: headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome Uncommon: cognitive disorder, seizure <sup>¥</sup> Not known*: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischemic heart disease <sup>†</sup> Not known*: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known*: nausea, vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known*: erythema multiforme, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures <sup>‡</sup> Not known*: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

\* Spontaneous reports from post-marketing experience.

¥ As evaluated by narrow SMQs of ‘Convulsions’ including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death.

† As evaluated by narrow SMQs of ‘Myocardial Infarction’ and ‘Other Ischemic Heart Disease’ including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery.

‡ Includes all preferred terms with the word ‘fracture’ in bones.

## Description of selected adverse reactions

### *Seizure*

In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded.

In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months.

The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel.

### *Ischemic Heart Disease*

In randomised placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5 % patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischemic heart disease event that led to death.

[...]

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

מידע עודכן בפרקי המשנה הבאים (אנא פנה/י לעלון לרופא המצ"ב למידע המלא):

### 5.1 Pharmacodynamic properties

**להלן העדכונים בעלון לצרכן (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן בצהוב מצהוב משמעותו החמרה):**

[...]

1. למה מיועדת התרופה?

[...]

**קבוצה תרפויטית:** אנטגוניסט להורמונים ולחומרים מקושרים, אנטי אנדרוגנים.

2. לפני השימוש בתרופה

**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה פרק 6 "מידע נוסף").
- הינך בהיריון או יכולה להרות (ראי "היריון, הנקה ופוריות").

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

- **פרכוסים:**

פרכוסים דווחו ב- 5 מקרים לכל 1,000 מטופלים שנטלו את אקסטנדי, ובפחות מ- 3 מתוך 1,000 מטופלים שקיבלו פלצבו (ראה "אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות" בהמשך פרק זה ופרק 4 "תופעות לוואי").

- אם אתה נוטל תרופות שעלולות לגרום לפרכוסים או שיכולות להגדיל את הסיכוי לפרכוסים (רשימת התרופות מופיעה בהמשך, ראה פרק "אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות").

[...]

דווחו מקרים הקשורים בטיפול באקסטנדי של פריחה **חמורה** בעור או קילוף עור, שלפוחיות ו/או פצעים בפה. פנה מיד לטיפול רפואי אם אתה מבחין באחת מהתופעות הללו.

[...]

**היריון, הנקה ופוריות:**

[...]

- נשים שהן חלק מהצוות המטפל ראו פרק 3 "כיצד תשתמש בתרופה?" לאופן הטיפול והשימוש.

[...]

4. תופעות לוואי.

כמו בכל תרופה, השימוש באקסטנדי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

**פרכוסים:** דווחו ב- 5 מטופלים מתוך 1,000 שלקחו אקסטנדי ובפחות מ-3 מתוך 1,000 מטופלים שקיבלו פלצבו. הסיכון לפרכוסים מוגבר באם אתה נוטל מינון גבוה מהמינון המומלץ, אם אתה נוטל תרופות מסוימות נוספות או באם יש לך גורמי סיכון לפרכוסים.

[...]

5. איך לאחסן את התרופה?

מנע/י הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם **וטווח ראייתם** של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע/י הרעלה.

[...]

**העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il) לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשונל בי.וי., המלאכה 21, ראש העין, מספר טלפון: 03-7501166.**

בברכה

גל פרידמן  
רוקח ממונה