

Xtandi 40mg - soft capsules

חומר פעיל:

Enzalutamide 40 mg

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן בירוק משמעותו עדכון, טקסט באדום עם קו משמעותו מחיקה):

[...]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each soft capsule contains 40 mg of enzalutamide.

Excipient with known effect:

Each soft capsule contains ~~52.4~~ 57.8 mg of sorbitol.

[...]

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xtandi is indicated for:

- the treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer **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 castration-resistant prostate cancer **CRPC** whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer

Posology

The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg capsules) as a single oral daily dose.

Medical castration with an **luteinising hormone-releasing hormone (LHRH)** analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.

[...]

Elderly/ Older people

No dose adjustment is necessary for **elderly/ older people** (see section 5.1 and 5.2).

[...]

Paediatric population

There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with metastatic ~~castration-resistant prostate cancer~~ **CRPC**.

Method of administration

Xtandi is for oral use. The **soft** capsules should **not be chewed, dissolved or opened but should** be swallowed whole with water, and can be taken with or without food.

[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

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*: tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema
General disorders	very common: asthenia/fatigue
Psychiatric disorders	common: anxiety uncommon: visual hallucinations
Nervous system disorders	very common: headache common: memory impairment, amnesia, disturbance in attention, restless legs syndrome uncommon: cognitive disorder, seizure not known*: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	not known*: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Reproductive system and breast disorder	common: gynaecomastia
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*: rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	common: fractures** 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	common: falls

* Spontaneous reports from post-marketing experience

** Includes all fractures with the exception of pathological fractures

Description of selected adverse reactions

Seizure

In controlled clinical studies, ~~10~~ **11** patients (0.5%) experienced a seizure out of 2051 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas one patient (< 0.1%) 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.

[...]

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

Clinical efficacy and safety

Efficacy of enzalutamide was established in two randomized placebo-controlled multicentre phase 3 clinical studies [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] of patients with progressive metastatic prostate cancer who had failed androgen deprivation therapy [~~luteinising hormone-releasing hormone~~ (LHRH) analogue or after bilateral orchiectomy]. The PREVAIL study enrolled chemotherapy-naïve patients; whereas the AFFIRM study enrolled patients who had received prior docetaxel. All patients continued on a LHRH analogue or had prior bilateral orchiectomy. In the active treatment arm, Xtandi was administered orally at a dose of 160 mg daily. In both clinical trials, patients received placebo in the control arm and patients were allowed, but not required, to take prednisone (maximum daily dose allowed was 10 mg prednisone or equivalent).

[...]

MDV3100-03 (PREVAIL) study (chemotherapy-naïve patients)

A total of 1717 asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients were randomized 1:1 to receive either enzalutamide orally at a dose of 160 mg once daily (N = 872) or placebo orally once daily (N = 845). Patients with visceral disease, patients with a history of mild to moderate heart failure (NYHA Class 1 or 2), and patients taking ~~medications~~ **medicinal products** associated with lowering the seizure threshold were allowed. Patients with a previous history of seizure or a condition that might predispose to seizure and patients with moderate or severe pain from prostate cancer were excluded. Study treatment continued until disease progression (evidence of radiographic progression, a skeletal-related event, or clinical progression) and the initiation of either a cytotoxic chemotherapy or an investigational agent, or until unacceptable toxicity.

[...]

At the pre-specified interim analysis for overall survival when 540 deaths were observed, treatment with enzalutamide demonstrated a statistically significant improvement in overall survival compared to treatment with placebo with a 29.4% reduction in risk of death [**Hazard Ratio** HR = 0.706, (95% CI: 0.596; 0.837), $p < 0.0001$]. An updated survival analysis was conducted when 784 deaths were observed. Results from this analysis were consistent with those from the interim analysis (Table 2, Figure 1). At the updated analysis 52% of enzalutamide-treated and 81% of placebo-treated patients had received subsequent therapies for metastatic CRPC that may prolong overall survival.

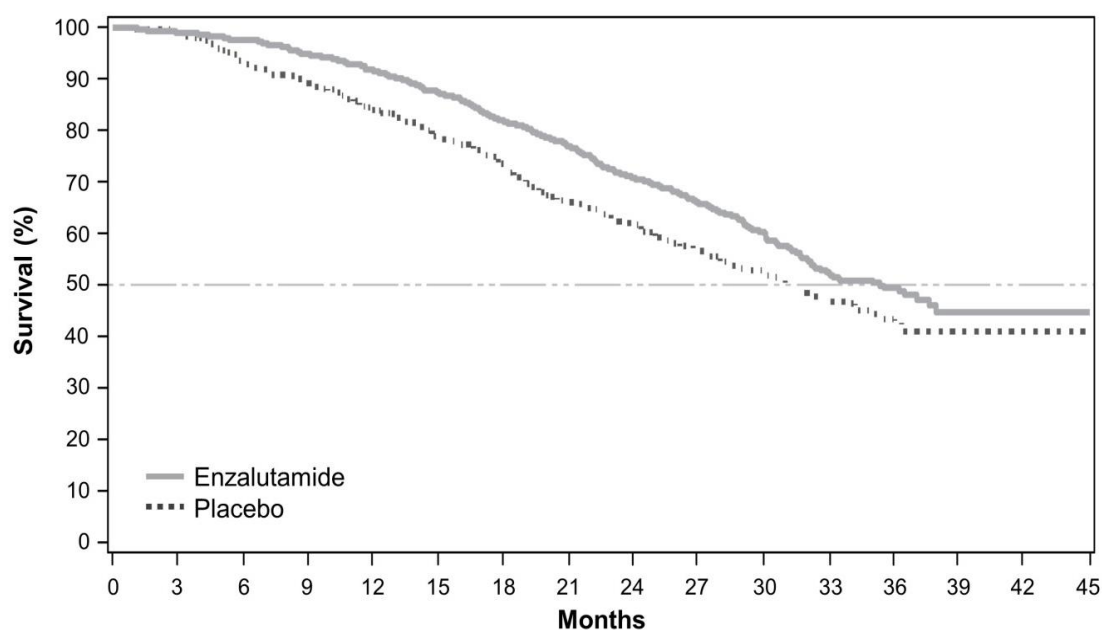
Table 2: Overall Survival of Patients Treated with Either Enzalutamide or Placebo in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Pre-specified interim analysis		
Number of deaths (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Median survival, months (95% CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P-value ^a	< 0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	
Updated survival analysis		
Number of deaths (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Median survival, months (95% CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P-value ^a	0.0002	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.77 (0.67, 0.88)	

^a P-value is derived from an unstratified log-rank test

^b Hazard Ratio is derived from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favours enzalutamide
NR, not reached.

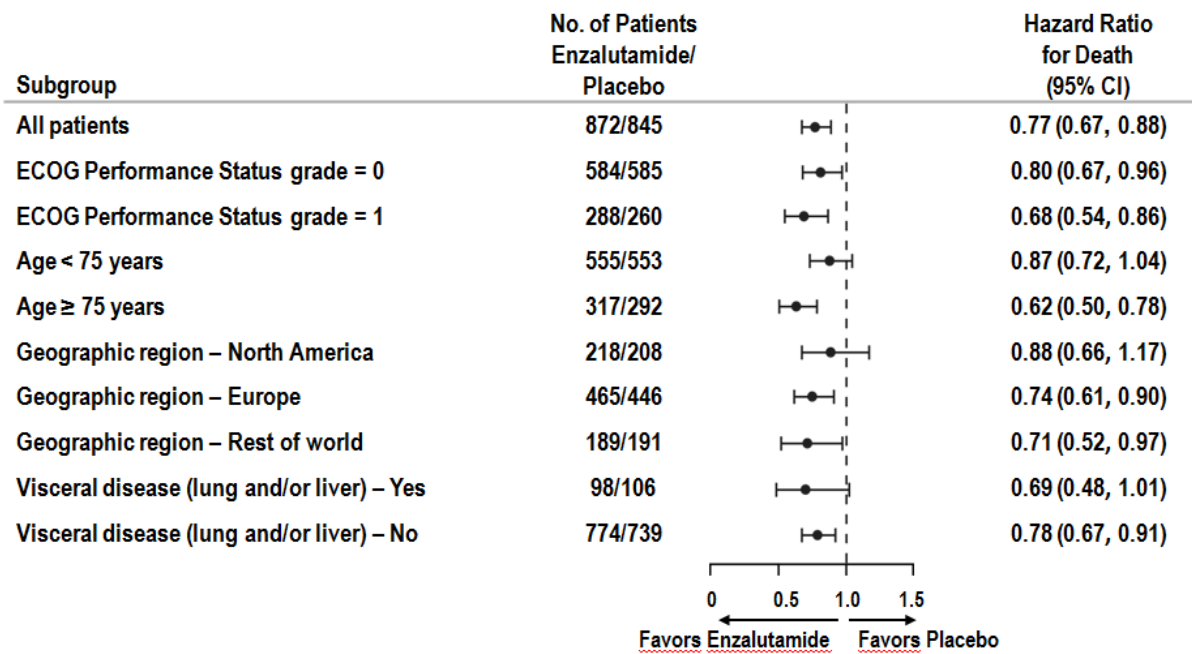
Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves Based on Updated Survival Analysis in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)



Patients at risk

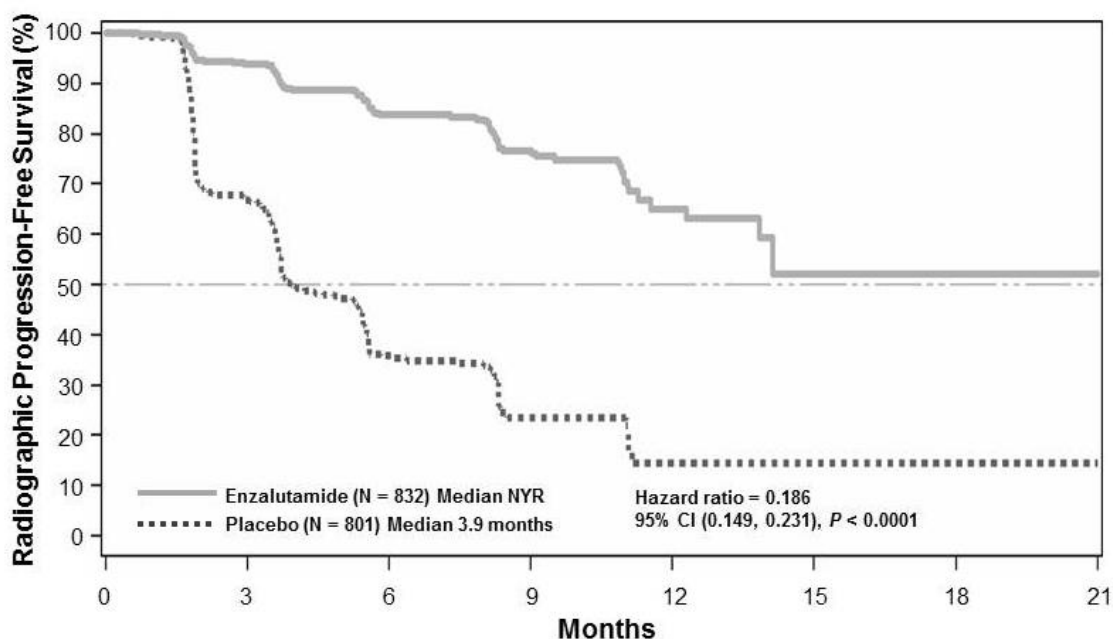
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Figure 2: Updated Overall Survival Analysis by Subgroup: Hazard Ratio and 95% Confidence Interval in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)



[...]

Figure 3: Kaplan-Meier Curves of Radiographic Progression-Free Survival in the PREVAIL Study (Intent-to-Treat Analysis)



Patients at risk

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

At the time of the primary analysis there were 1633 patients randomized.

[...]

CRPC2 (AFFIRM) study (patients who previously received chemotherapy)

The efficacy and safety of enzalutamide in patients with metastatic **castration-resistant prostate cancer** **CRPC** who had received docetaxel and were using a LHRH analogue or had undergone orchiectomy were assessed in a randomised, placebo-controlled, multicentre phase 3 clinical trial. A total of 1199 patients were randomised 2:1 to receive either enzalutamide orally at a dose of 160 mg once daily (N = 800) or placebo once daily (N = 399). Patients were allowed but not required to take prednisone (maximum daily dose allowed was 10 mg prednisone or equivalent). Patients randomised to either arm were to continue treatment until disease progression (defined as confirmed radiographic progression or the occurrence of a skeletal-related event) and initiation of new systemic antineoplastic treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal.

[...]

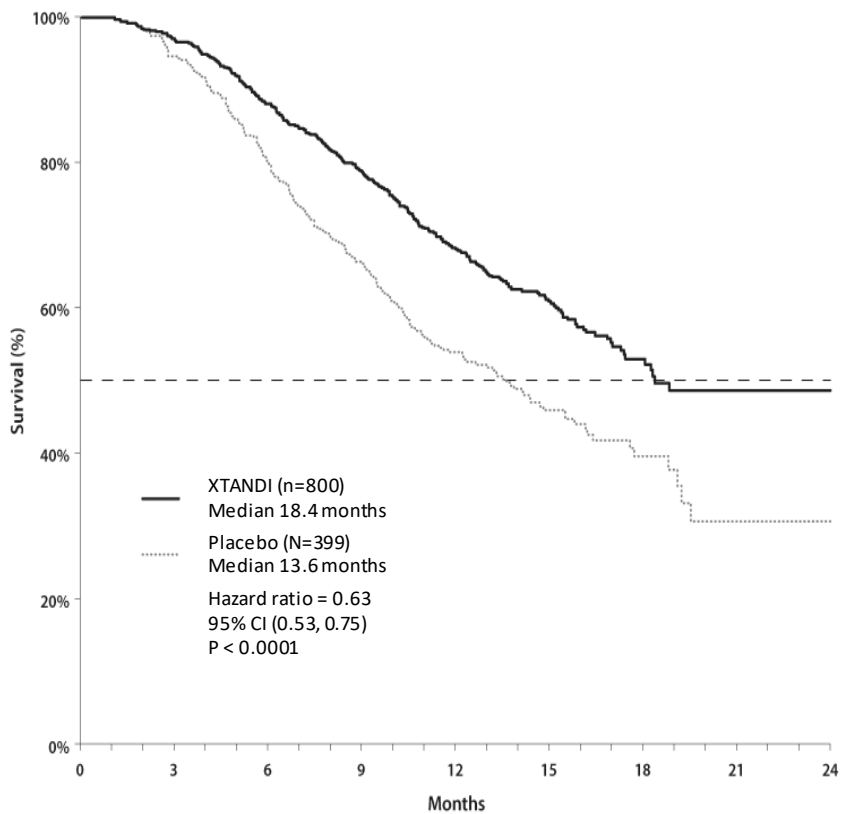
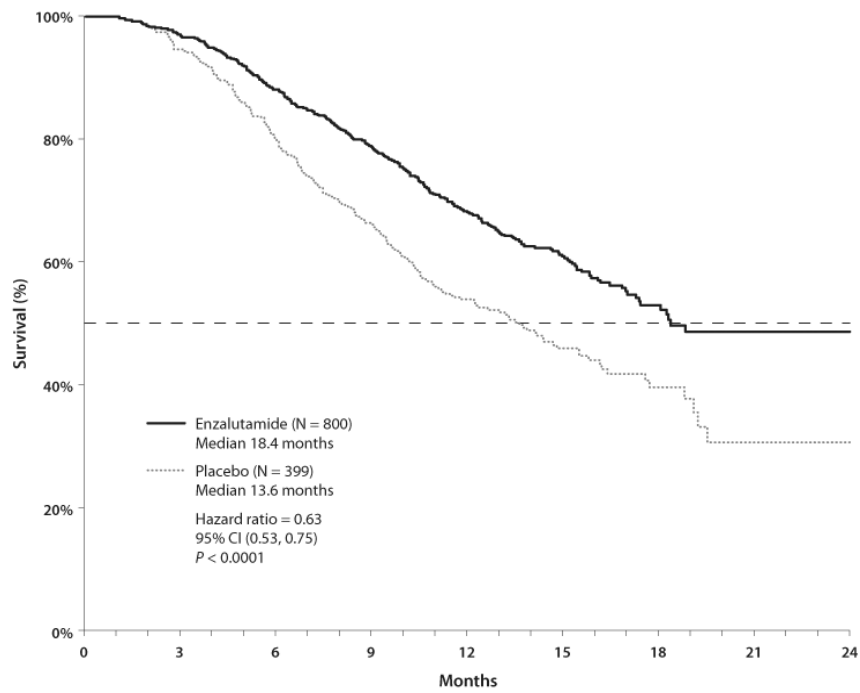
Table 3: Overall Survival of Patients Treated with Either Enzalutamide or Placebo in the AFFIRM Study (Intent-to-Treat Analysis)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Deaths (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Median survival (months) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
p value ^a	< 0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a P-value is derived from a log-rank test stratified by ECOG performance status score (0-1 vs. 2) and mean pain score (< 4 vs. ≥ 4)

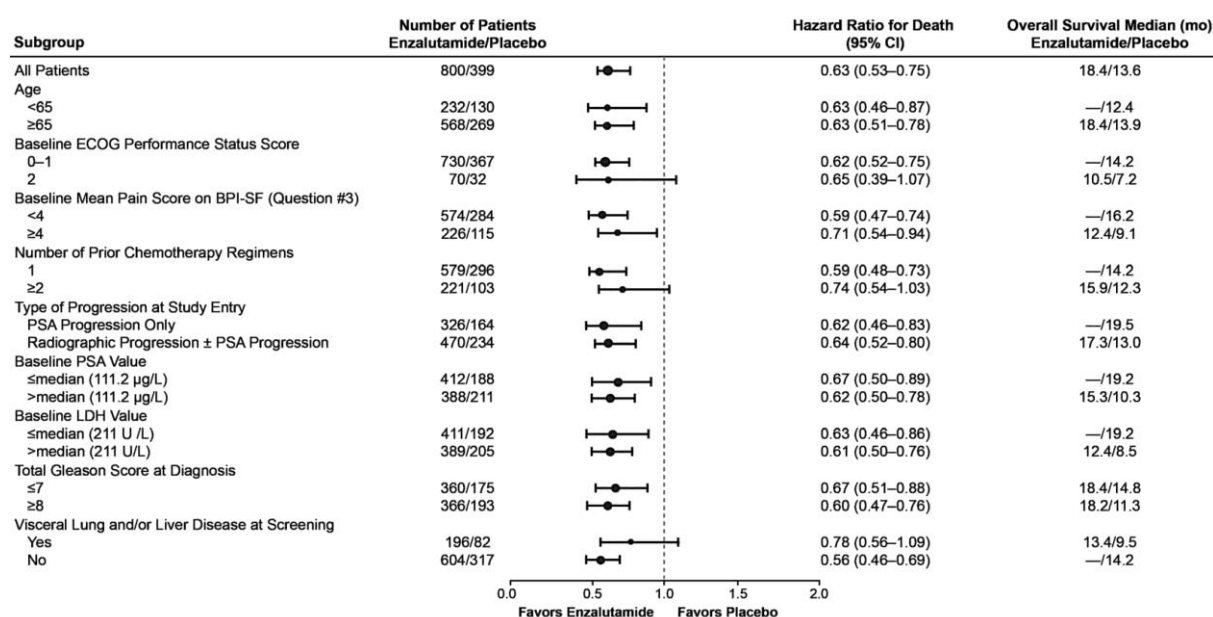
^b Hazard Ratio is derived from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio < 1 favours enzalutamide
NR, not reached.

Figure 4: Kaplan-Meier Overall Survival Curves in the AFFIRM Study (Intent-to-Treat Analysis)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figure 5: Overall Survival by Subgroup in the AFFIRM Study – Hazard Ratio and 95% Confidence Interval



[...]

5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

Distribution

The mean apparent volume of distribution (V/F) of enzalutamide in patients after a single oral dose is 110 L (29% CV). The volume of distribution of enzalutamide is greater than the volume of total body water, indicative of extensive extravascular distribution. Studies in rodents indicate that enzalutamide and its active metabolite can cross the blood brain barrier.

Enzalutamide is 97% to 98% bound to plasma proteins, primarily albumin. The active metabolite is 95% bound to plasma proteins. There was no protein binding displacement between enzalutamide and other highly bound ~~drugs medicinal products~~ (warfarin, ibuprofen and salicylic acid) *in vitro*.

[...]

Hepatic impairment

Hepatic impairment did not have a pronounced effect on the total exposure to enzalutamide or its active metabolite. ~~Drug~~ The half-life of enzalutamide was however doubled in patients with severe hepatic impairment compared with healthy controls (10.4 days compared to 4.7 days), possibly related to an increased tissue distribution.

[...]

Elderly/Older people

No clinically relevant effect of age on enzalutamide pharmacokinetics was seen in the population pharmacokinetic analysis.

[...]

6.3 Shelf life

~~The expiry date of the product is indicated on the packaging materials. 3 years.~~

להלן עדכונים בעלון לצרכן (טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה, טקסט מסומן בירוק משמעותו עדכון, טקסט באדום עם קו משמעותו מחיקה):

[...]

2. לפני שימוש בתרופה.

[...]

פרכוסים דווחו ב- 5 מקרים לכל 1,000 מטופלים שנטלו את אקסטנדי, ובפחות מ- 1 מתוך 1,000 מטופלים שקיבלו פלצבו (ראה גם "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח" **המשט** בסעיף זה וסעיף 4 "תופעות לוואי"). בחלק מהמצבים הבאים אתה עלול להיות בסיכון מוגבר לפרכוסים:

- אם היו לך אפיזודות קודמות של פרכוסים.
- אם סבלת בעבר מפגיעה חמורה בראש או אם יש לך היסטוריה של פגיעות ראש.
- אם סבלת מסוגים מסוימים של שבץ מוחי.
- אם סבלת בעבר מגידול מוחי או מסרטן שהתפשט למוח.
- אם אתה שותה כמויות גדולות של אלכוהול על בסיס קבוע או מפעם לפעם.
- אם אתה נוטל תרופות שעלולות לגרום לפרכוסים או שיכולות להגדיל את הסיכוי לפרכוסים (רשימת התרופות מופיעה בהמשך, ראה סעיף "אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה").

אם אתה סובל מפרכוסים במהלך הטיפול:

הפסק את הטיפול בתרופה, אל תיקח כמוסות נוספות ופנה לרופא בהקדם האפשרי. לרופא עשוי להחליט כי עליך להפסיק ליקחת אקסטנדי.

- תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה:

תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה הינה מצב נדיר והפיך שמערב את המוח. דווחו מקרים נדירים של התסמונת במטופלים שטופלו באקסטנדי. אם אתה סובל מהתקף פרכוסי, החמרה בכאב הראש, בלבול, עיוורון או בעיות ראייה אחרות, יש ליצור קשר עם הרופא שלך מוקדם ככל האפשר (ראה גם סעיף 4 "תופעות לוואי").

- לפני הטיפול באקסטנדי ספר לרופא אם:

- הנך נוטל תרופות למניעת קרישי דם (כמו וורפרין, אצנוקומרוול).
- **הנך משתמש בכימותרפיה כגון דוסטאקסל.**
- הנך סובל מבעיות בתפקוד הכבד.
- הנך סובל מבעיות בתפקוד הכליות.
- אתה סובל מאחד המצבים הבאים: בעיה בלב או בכלי הדם, כולל בעיות בקצב הלב (אריתמיה), או באם הנך מטופל בתרופות למצבים האלה. עלולה להיות עליה בסיכון לבעיות בקצב הלב בזמן השימוש באקסטנדי.

רגישות (אלרגיה) לאנזלוטמיד עלולה לגרום להתנפחות של הלשון, השפתיים או הגרון. אם אתה רגיש לאנזלוטמיד או לכל מרכיב אחר בתרופה זו - אל תיקח אקסטנדי.

[...]

תרופות שיכולות להשפיע על יעילותה של אקסטנדי או שאקסטנדי יכולה להשפיע על יעילותן כמו:

- תרופות להורדת כולסטרול (כמו גמפירוזיל, אטורבסטאטין, סימבאסטאטין).

[...]

הריון, הנקה ופוריות:

- אקסטנדי אינה מיועדת לשימוש בנשים. התרופה עלולה לגרום נזק לעובר או סיכון לאובדן ההריון אם היא נלקחת ע"י אישה בהריון. אין לקחת את התרופה ע"י נשים בהריון, נשים שמתכננות להיכנס להריון או נשים מניקות.
- התרופה עלולה להשפיע על פוריות הגבר.
- אם אתה מקיים יחסי מין עם אישה שיכולה להיכנס להריון, יש להשתמש בקונדום ובאמצעי מניעה יעיל אחר במהלך הטיפול בתרופה ולמשך שלושת החודשים שלאחר סיום הטיפול בתרופה. אם אתה מקיים יחסי מין עם אישה בהריון יש להשתמש בקונדום על מנת להגן על העובר.

נהיגה ושימוש במכוונות: לתרופה **ויכולה להיות** השפעה בינונית על היכולת שלך לנהוג או להשתמש בכלים או מכוונות מכיוון שתופעות הלוואי של התרופה כוללות פרכוסים. אם אתה בסיכון מוגבר לפרכוסים (ראה לעיל "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה") יש לדבר עם הרופא שלך.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה: התרופה מכילה **57.8 מ"ג** סורביטול (סוג של סוכר) **בכל כמוסה** **רכה**. אם נאמר לך על ידי הרופא שיש לך אי סבילות לחלק מהסוכרים, יש לעדכן אותו לפני השימוש בתרופה.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא.
עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.
המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא 160 מ"ג (ארבע כמוסות **רכות**), הנלקחות בבת אחת, פעם ביום.
אין לעבור על המנה המומלצת.

אופן השימוש:

- יש לבלוע את הכמוסה **הרכה** בשלמותה עם מים.
- אין ללעוס, להמיס או לפתוח את הכמוסה **הרכה** לפני הבליעה.
- ניתן לקחת את התרופה עם או בלי אוכל.

ייתכן והרופא שלך ירשום לך גם תרופות אחרות בזמן שאתה נוטל אקסטנדי.

אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית-חולים והבא אריזת התרופה אתך. אם נטלת יותר כמוסות **רכות** **מאשר מנה** שרשם עבורך, הפסק ליטול אקסטנדי וצור קשר עם הרופא שלך.

[...]

4. תופעות לוואי.

[...]

פרכוסים: דווחו ב- 5 מטופלים מתוך 1,000 שלקחו אקסטנדי ובפחות מ-1 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 (ראה סעיף "אזהרות מיוחדות לשימוש בתרופה", לעיל).

אם מופיעים פרכוסים: יש לגשת לרופא בהקדם האפשרי. **אל תיקח מנה נוספת של אקסטנדי** **הרופא עשוי להחליט כי עליך להפסיק לקחת אקסטנדי**.

[...]

5. איך לאחסן את התרופה?

[...]

אין ליטול כמוסה **רכה** דולפת, ניזוקה, או מראה סימני פגיעה.

[...]

6. מידע נוסף.

[...]

המרכיבים של מעטפת הקפסולה הכמוסה הם:

gelatin, sorbitol sorbitan solution, glycerol, titanium dioxide (E171), and purified water.

בכל קפסולה כמוסה רכה 57.890.3 מ"ג סורביטול.

[...]

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

כמוסות רכות אקסטנדי 40 מ"ג הן כמוסות רכות בצבע לבן-שמנת, מארכות מאורכות, עם כיתוב "ENZ" בצד אחד.

הקרטון מכיל 112 כמוסות רכות קפסולות ב-4 בליסטרים בצורת ארנק, כשבכל אחד מהם 28 כמוסות רכות קפסולות.

שם בעל הרישום וכתובתו:

אסטלס פארמה אינטרנשיונל בי.וי. רחוב ערער, מודיעין, מיקוד 71702.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשיונל בי.וי., ת.ד. 11458, ראש העין.

בברכה
גאי וגנר
רוקח ממונה