

Verkorte productinformatie XTANDI™
40 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

Farmacotherapeutische groep: hormoon-antagonisten en verwante middelen, anti-androgenen, ATC-code: L02BB04. **Therapeutische indicaties:** De behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerd hoogrisico-CRPC (castratieresistent prostaatkarcinoom); de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is; de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC die de ziekte progressief was tijdens of na behandeling met docetaxel.

Dosering en wijze van toediening: Behandeling met enzalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker. De aanbevolen dosis is 160 mg enzalutamide (vier filmomhulde tabletten van 40 mg) als eenmaal daagse orale dosis met of zonder voedsel. De filmomhulde tabletten mogen niet worden versneden, verpulverd of gekauwd, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water. Bij patiënten die niet operatief zijn gecastreerd, dient chemische castratie met een 'Luteïniserend Hormone-Releasing Hormone' (LHRH)-analoog tijdens de behandeling te worden voortgezet. Als een patiënt Xtandi niet op het gebruikelijke tijdstip inneemt, dient de voorgeschreven dosis zo dicht mogelijk op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen. Als een patiënt een dosis van een hele dag mist, dient de behandeling de volgende dag met de gebruikelijke dagelijkse dosis te worden hervat. Bij een ≥ 3 toxiciteit of ondraaglijke bijwerking, dient de behandeling gedurende een week gestopt te worden of tot symptomen verbeteren tot \leq graad 2. Vervolgens dient de behandeling, indien gerechtvaardigd, hervat te worden op dezelfde of een verlaagde dosis (120 mg of 80 mg). Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Risico op insult:** Gebruik van enzalutamide is geassocieerd met insulteren. De beslissing over voortzetting van de behandeling bij patiënten die een insult ontwikkelen, dient per geval te worden genomen. **Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom:** Bij patiënten die Xtandi kregen zijn zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld. PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulteren, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder geassocieerde hypertensie. Een diagnose van PRES vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur door magnetic resonance imaging (MRI). Het wordt aanbevolen om de behandeling met Xtandi te stoppen bij patiënten bij wie zich PRES ontwikkelt. **Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen:** Enzalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot het verlies van werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen. Daarom dient een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen uitgevoerd te worden bij het starten van de enzalutamidebehandeling. Gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van vele metaboliserende enzymen of transporters dienen over het algemeen vermeden te worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties. Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarine-achtige anticoagulantia dient te worden vermeden. Wanneer Xtandi gelijktijdig wordt toegediend met een anticoagulans dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 (zoals warfarine of acenocoumarol) dient extra International Normalised Ratio (INR) monitoring te worden uitgevoerd. **Nierinsufficiëntie:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat enzalutamide niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie. **Ernstige leverinsufficiëntie:** Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is waargenomen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, waarschijnlijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie. De klinische relevantie van deze observatie blijft onbekend. Een langere tijd om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken wordt echter verwacht, en zowel de tijd tot maximaal farmacologisch effect als de tijd tot start en einde van de enzalutamideverlaging worden verlengd. **Recente hartaandoeningen:** In de fase 3-studies werden patiënten uitgesloten met een recent myocardinfarct (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) behalve bij een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\geq 45\%$, bradycardie of ongecontroleerde hypertensie. Hier dient rekening mee gehouden te worden wanneer Xtandi bij deze patiënten wordt voorgeschreven. **Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen:** Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen, dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes, te beoordelen voorafgaand aan de start van Xtandi. **Gebruik in combinatie met chemotherapie:** De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van Xtandi met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van enzalutamide heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze docetaxel; een toename in het optreden van docetaxelgeïnduceerde neutropenie kan echter niet worden uitgesloten. **Hulpstoffen:** Xtandi bevat sorbitol (E420). Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Overgevoelighedsreacties:** Overgevoelighedsreacties zijn waargenomen met enzalutamide, zich manifesterend met symptomen als, maar niet beperkt tot, huiduitslag of gelaats-, tong-, lip- of farynxoedeem. **Interacties:** Sterke remmers van CYP2C8 dienen vermeden te worden of met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de behandeling met enzalutamide. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8 dient te worden toegediend, dient de dosis van enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags. Enzalutamide is een sterke enzyminductor en kan leiden tot verlies of vermindering van klinisch effect van geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties dienen deze geneesmiddelen vermeden of met voorzichtigheid gebruikt te worden. Bij gelijktijdig gebruik dienen patiënten geëvalueerd te worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van behandeling met enzalutamide. Indien nodig dient een dosisaanpassing overwogen te worden. Effecten op enzymen kunnen gedurende een maand of langer na het stoppen met enzalutamide aanhouden. Een geleidelijke dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan noodzakelijk zijn wanneer er wordt gestopt met de enzalutamidebehandeling. Ook P-gp, MRP2, BCRP en OAT1B1 kunnen mogelijk geïnduceerd worden. Geneesmiddelen met een nauw therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met enzalutamide en kunnen mogelijk dosisaanpassingen nodig hebben om optimale plasmaconcentraties te behouden. Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren zorgvuldig afgewogen te worden. **Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn asthenie/vermoeidheid, opvliegers, fracturen en hypertensie. Andere belangrijke bijwerkingen zijn vallen, cognitieve stoornis en neutropenie. Insulten traden op bij 0,4% van de met enzalutamide behandelde patiënten, bij 0,1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 0,3% van de met bicalutamide behandelde patiënten. Zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom zijn gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met enzalutamide. **Lijst met bijwerkingen in tabelvorm:** De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies worden hieronder per frequentie categorie opgesomd. De frequentie categorieën van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Bijwerkingen die zijn vastgesteld in de gecontroleerde klinische studies en post-marketing

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: leukopenie, neutropenie; <i>niet bekend</i> *: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i> *: gelaatsoedeem, tongoedeem, lipedeem, farynxoedeem
Psychische stoornissen	Vaak: angst; soms: visuele hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn, geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, restless legs syndroom; soms: cognitieve aandoening, insulter [†] ; <i>niet bekend</i> *: posterieure reversibele encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Vaak: ischemische hartziekte [†] ; <i>Niet bekend</i> *: QT-verlenging
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvlieger, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Niet bekend</i> *: misselijkheid, braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, pruritus; <i>niet bekend</i> *: huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak: fracturen [†] ; <i>niet bekend</i> *: myalgie, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie, vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak: vallen

* Spontane meldingen afkomstig van post-marketing ervaring

† Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen (narrow SMQ) van 'Convulsies' met inbegrip van convulsie, 'grand mal'-convulsie, complexe partiële insulteren, partiële insulteren en status epilepticus. Dit omvat ook zeldzaam voorkomende insulteren met complicaties die overlijden tot gevolg hebben.

[†] Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen (narrow SMQ) van 'Myocardinfarct' en 'Andere ischemische hartziekte' met inbegrip van de volgende voorkeurstermen waargenomen bij ten minste twee patiënten in gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken: angina pectoris, kransslagaderaanandoening, myocardinfarcten, acuut myocardinfarct, acuut coronair syndroom, instabiele angina pectoris, myocardischemie en kransslagaderarteriosclerose.

† Omvat alle voorkeurstermen met het woord 'fractuur' bij botten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: **Insult:** In gecontroleerde klinische studies kregen 13 patiënten (0,4%) van de 3.179 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl één patiënt (0,1%) die behandeld werd met placebo en één patiënt (0,3%) die behandeld werd met bicalutamide een insult kregen. De dosis lijkt een belangrijke voorspeller van het risico op insult te zijn, zoals weergegeven in preklinische gegevens en gegevens uit een dosisescalatiestudie. In de gecontroleerde klinische studies werden patiënten met een eerder insult of risicofactoren voor het krijgen van een insult uitgesloten. In de single-armstudie 9785-CL-0403 (UPWARD) om de insulteren van insulteren te beoordelen bij patiënten met predisponerende factoren voor een insult (waarbij 1,6% een voorgeschiedenis van insulteren had), kregen 8 (2,2%) van de 366 patiënten die met enzalutamide behandeld werden, een insult. De waarde duur van de behandeling was 9,3 maanden. Het mechanisme waardoor enzalutamide de insulterdrempel kan verlagen is niet bekend, maar kan te maken hebben met gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken waaruit blijkt dat enzalutamide en de actieve metaboolt ervan zich binden aan en de activiteit kunnen remmen van het GABA-gereguleerde chloridekanaal. **Ischemische hartziekte:** In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie trad ischemische hartziekte op bij 2,5% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus androgeendeprivatietherapie (ADT) vergeleken met 1,3% van de patiënten die werden behandeld met placebo plus ADT. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het vermoedelijke vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. **Afleverstatus:** XTANDI™ is uitsluitend verkrijgbaar op recept. **Raadpleeg volledige productinformatie (SmPC) op www.astellas.nl.** Astellas Pharma B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. **Versie:** november 2018.

Klik op onderstaande knop voor de PREVAIL studie op PubMed

5 JAARS OS DATA- KLIK HIER

Op tijd starten* met XTANDI™ geeft significant overlevingsvoordeel¹ vs placebo[^]

