

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xtandi 40 mg lágy kapszula
40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):
57,8 mg szorbitot tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.
Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú lágy kapszula (körülbelül 20 mm × 9 mm), az egyik oldalán fekete „ENZ” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xtandi javallott:

- monoterápiában, vagy androgéndepprivációs terápiával kombinálva, magas BCR- (biokémiai kiújulás) kockázatú, nem metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (nmHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akik nem alkalmasak mentő (salvage) sugárkezelésre (lásd 5.1 pont).
- androgéndepprivációs kezeléssel kombinációban, metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (mHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).
- magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (CRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).
- sikertelen androgéndepprivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont).
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az enzalutamiddal történő kezelést a prosztatarák kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 160 mg enzalutamid (négy darab 40 mg-os lágy kapszula) napi egyszeri dózisban.

Azoknál a CRPC-ben vagy mHSPC-ben szenvedő betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a kezelés alatt a gyógyszeres kasztrációt luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) analóggal folytatni kell.

A magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek kezelhetők Xtandi-val, LHRH-analóggal kombinációban vagy anélkül. Az LHRH-analóggal kombinációban vagy anélkül Xtandi-t kapó betegek esetében a kezelés felfüggeszthető, ha a PSA a 36 hetes kezelés után nem kimutatható (< 0,2 ng/ml). A kezelést újra kell kezdeni, ha a PSA $\geq 2,0$ ng/ml-re emelkedett a korábbi radikális prostatectomián átesett betegek esetében vagy $\geq 5,0$ ng/ml-re a korábbi primer sugárkezelésen átesett betegek esetében. Ha a PSA a 36 hetes kezelés után kimutatható ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelést folytatni kell (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a beteg elfelejti bevenni a Xtandi-t a szokásos időben, úgy az orvos által előírt adagot a szokásos időponthoz képest a lehető leghamarabb be kell venni. Amennyiben a beteg az egész napi adagot kihagyja, úgy a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Ha a beteg ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitást vagy elviselhetetlen mellékhatást tapasztal, az adagolást egy hétre, vagy a tünetek ≤ 2 -es súlyossági fokúra való javulásáig fel kell függeszteni, majd a kezelést ugyanazzal a dózissal, vagy szükség esetén csökkentett dózissal kell tovább folytatni (120 mg vagy 80 mg).

Erős CYP2C8 inhibitorokkal való együttadás

Az erős CYP2C8-inhibitorok együttes adása kerülendő, amennyiben lehetséges. Amennyiben az erős CYP2C8-inhibitorok együttadása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni. Az erős CYP2C8-inhibitor együttes adásának abbahagyása esetén az enzalutamid dózist a CYP2C8-inhibitorral végzett kezelés elindítás előtt adott dózissal kell visszaállítani (lásd 4.5 pont).

Idősek

Az adag módosítása idős betegeknél nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh A, B, C stádium). Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont). Súlyos fokú vesekárosodás vagy végstádiumú vesebetegség esetén elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az enzalutamidnak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása a felnőtt férfiaknál előforduló CRPC-ben, mHSPC-ben vagy magas BCR-kockázatú nmHSPC indikációkban.

Az alkalmazás módja

A Xtandi *per os* alkalmazásra javallt. A lágy kapszulákat nem szabad összerágni, feloldani vagy felnyitni, vízzel, egészben kell lenyelni, azok étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehetők.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők (lásd 4.6 és 6.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Görcsrohamok kockázata

Az enzalutamid alkalmazása görcsrohamokkal társult (lásd 4.8 pont). Görcsök kialakulásakor a kezelés folytatásáról esetenként kell dönteni.

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

Xtandi-t kapó betegeknél ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PRES reversibilis neurológiai rendellenesség, amelynek gyorsan kialakuló tünetei között előfordulhatnak görcsrohamok, fejfájás, zavartság, vakság és egyéb látás- és neurológiai zavarok, esetleg hypertensio. A PRES diagnózisát képalkotó eljárással – lehetőleg mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal – készített agyi felvétellel kell igazolni. A Xtandi adagolásának felfüggesztése javasolt az olyan betegeknél, akiknél PRES alakult ki.

Második rosszindulatú primer daganatok

Az enzalutamiddal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban második rosszindulatú primer daganatok eseteit jelentették. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett események – és amelyek az enzalutamiddal kezelt betegnél gyakrabban fordultak elő, mint a placebóval – az alábbiak voltak: húgyhólyagkarcinoma (0,3%), vastagbél adenokarcinoma (0,2%), átmeneti sejtes karcinoma (0,2%) és rosszindulatú melanoma (0,2%).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy haladéktalanul forduljanak orvosukhoz, ha gyomor-bél rendszeri vérzés, makroszkópos haematuria jeleit észlelik, vagy egyéb tünetek, például dysuria vagy sürgős vizelési kényszer alakul ki náluk az enzalutamid-kezelés során.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az enzalutamid egy erős enzim induktor és számos gyakran szedett gyógyszer hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd a példákat a 4.5 pontban). Emiatt meg kell vizsgálni az egyidejűleg szedett gyógyszereket az enzalutamid-kezelés indításakor. Az enzalutamid egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek számos metabolizáló enzim és transzporter érzékeny szubsztrátjai (lásd 4.5 pont) általánosságban kerülendő, ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával.

Warfarinnal és kumarin-típusú antikoagulánsokkal való együttes adagolás kerülendő. Amennyiben a Xtandi-t a CYP2C9 enzimrendszeren metabolizálódó antikoagulánssal adják együtt (például warfarinnal vagy acenokumarollal), kiegészítő nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozás szükséges (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Elővigyázatosság szükséges súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, ugyanis az enzalutamidot ebben a betegpopulációban nem vizsgálták.

Súlyos fokú májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg, ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége továbbra is ismeretlen. Várhatóan azonban megnő a dinamikus egyensúlyi koncentrációk eléréséhez szükséges idő, és szintén megnőhet a maximális farmakológiai hatásig, valamint az enzimindukció jelentkezéséig és csökkenéséig eltelt idő (lásd 4.5 pont).

Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

A III. fázisú vizsgálatokban nem vehettek részt azok a betegek, akiknél a közelmúltban (a megelőző 6 hónapban) myocardialis infarctus vagy (a megelőző 3 hónapban) instabil angina fordult elő, illetve, akik NYHA (New York Heart Association) III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben (kivéve, ha a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) 45% vagy annál nagyobb volt), bradycardiában vagy kezeletlen hypertóniában szenvedtek. Ezt figyelembe kell venni, ha a Xtandi-t ilyen betegeknél írják fel.

Az androgen deprivációs kezelés meghosszabbíthatja a QT-intervallumot

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepel a QT-szakasz megnyúlása vagy fennállnak ennek kockázati tényezői, és azoknál a betegeknél, akik párhuzamosan olyan gyógyszert kapnak, amely meghosszabbíthatja a QT-intervallumot (lásd 4.5 pont), a Xtandi-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a haszon/kockázat arányt, beleértve a Torsade de pointes esetleges kialakulását.

Alkalmazás kemoterápiával

A Xtandi és citotoxikus kemoterápia egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Az enzalutamid együttes adásának nincs klinikailag jelentős hatása az intravénás docetaxel farmakokinetikai tulajdonságaira (lásd 4.5 pont), ennek ellenére nem zárható ki a docetaxel-indukálta neutropénia előfordulásának növekedése.

Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag bőrkiütés vagy arc-, nyelv-, ajak- vagy garatödéma – figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions – SCAR) jelentettek. A gyógyszer rendelésekor a beteget figyelmeztetni kell a bőrreakciókhoz kapcsolódó jelekre és tünetekre, valamint azok fokozott ellenőrzésére.

A Xtandi monoterápiaként alkalmazva magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél

Az EMBARK vizsgálat eredményei alapján, a Xtandi monoterápiaként, vagy androgénprivációs kezeléssel kombinációban alkalmazva nem egyenértékű kezelési lehetőségek a magas BCR kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek esetén (lásd a 4.8. és 5.1. pontok). A Xtandi androgénprivációs kezeléssel kombinációban előnyben részesítendő kezelési lehetőség, kivéve azokat az eseteket, amikor az androgénprivációs kezelés kiegészítése elfogadhatatlan toxicitást vagy kockázatot eredményezhet.

Segédanyagok

Az Xtandi 57,8 mg szorbitot (E420) tartalmaz lágy kapszulánként.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

CYP2C8 gátlók

A CYP2C8 enzimrendszer fontos szerepet játszik az enzalutamid eliminációjában és az aktív metabolit létrehozásában. Az erős CYP2C8-inhibitor gemfibrozil (600 mg naponta kétszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 326%-kal nőtt, míg a C_{max} -érték 18%-kal csökkent. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 77%-kal nőtt, a C_{max} -érték pedig 19%-kal csökkent. A CYP2C8 enzimrendszer erős inhibitorai (pl. gemfibrozil) az enzalutamid-kezelés során kerülendők, illetve elővigyázatossággal alkalmazandók. Amennyiben az erős CYP2C8-inhibitorok együtt adása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

CYP3A4 gátlók

A CYP3A4 kevésbé jelentős szerepet játszik az enzalutamid metabolizmusában. Az erős CYP3A4-inhibitor itraconazol (200 mg naponta egyszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 41%-kal nőtt, míg a C_{max} -értékre nem volt hatással. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 27%-kal nőtt, míg a C_{max} ebben az esetben sem változott. Nincs szükség adagmódosításra a Xtandi és CYP3A4-inhibitorok együttes adása esetén.

CYP2C8 és CYP3A4 induktorok

A közepesen erős CYP2C8- és erős CYP3A4 induktor, rifampicin (600 mg naponta egyszer) egészséges férfi önkénteseknek történő, *per os* adagolását követően az enzalutamid és az aktív metabolitjának AUC-értéke 37%-kal csökkent, mialatt a C_{max} változatlan maradt. A Xtandi és a CYP2C8- és CYP3A4-induktorok együttes adagolása esetén nincs szükség adagmódosításra.

Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

Enzimindukció

Az enzalutamid egy erős enzim induktor és számos enzim és transzporter szintézisét fokozhatja; ezért számos, gyakran szedett gyógyszerrel, amelyek ezen enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai, kölcsönhatás várható. A plazmakoncentráció csökkenése jelentős lehet, és a klinikai hatás elvesztéséhez vagy csökkenéséhez vezethet. Emellett fennáll a fokozott aktív metabolitképződés kockázata. Az enzimindukció a következő enzimeket érintheti: CYP3A a májban és a bélben, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és uridin-5'-difoszfát-glukuronoziltranszferáz (UGT-k – glukuronid konjugáló enzimek). Néhány transzportert is indukálhat, pl. a multidrug rezisztencia protein 2-t (MRP2) és a szerves anion transzporter polipeptid 1B1-t (OATP1B1).

In vivo vizsgálatok szerint az enzalutamid a CYP3A4 erős és a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora. Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) érzékeny CYP szubsztrátok egyszeri per os adagjaival történő együttes adása prosztatatarákos betegekben a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) AUC-jának 86%-os csökkenését, az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) AUC-jának 56%-os csökkenését és az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) AUC-jának 70%-os csökkenését okozta. Az UGT1A1 enzimet is indukálhatta. Egy metasztatizáló kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban a Xtandi (160 mg naponta egyszer) nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást az intravénásan alkalmazott docetaxel (75 mg/m² 3 hetente adott infúzióban) farmakokinetikájára. A docetaxel AUC-je 12%-kal [mértani középárány (GMR) = 0,882 (90%-os CI: 0,767, 1,02)], míg a C_{max}-érték 4%-kal [GMR = 0,963 (90%-os CI: 0,834, 1,11)] csökkent.

Metabolizmus vagy aktív transzport útján eliminálódó bizonyos gyógyszerekkel kölcsönhatások várhatók. Ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával, akkor ezek a gyógyszerek kerülendők vagy óvatossággal adandók. Paracetamol alkalmazása után a májkárosodás kockázata feltehetően nagyobb az egyidejűleg enzim induktorokkal kezelt betegeknél.

Ez az alábbi gyógyszereket érintheti, de nem korlátozódtak a következőkre:

- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Daganatellenes gyógyszerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Antipszichotikumok (pl. haloperidol)
- Antitrombotikumok (pl. acenokumarol, warfarin, klopidozegrél)
- Béta-blokkolók (pl. bizoprolool, propranolol)
- Kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Szívglükózidok (pl. digoxin)
- Kortikoszteroidok (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Altató-nyugtató szerek (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- Immunszuppresszánsok (pl. takrolimusz)
- Protonpumpa-inhibitorok (pl. omeprazol)
- A CYP3A4 enzimrendszeren metabolizált sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)
- Pajzsmirigyre ható szerek (pl. levotiroxin)

Az enzalutamid teljes indukciós potenciálja valószínűleg csak a kezelés elindítása után 1 hónappal jelentkezik, amikor az enzalutamid koncentráció dinamikus egyensúlyi állapotú plazmaszintet ér el, viszont enyhébb indukciós hatások már akár korábban is megfigyelhetők. A CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy UGT1A1-szubsztrát gyógyszert szedő betegek esetében meg kell vizsgálni a farmakológiai hatások valószínűsíthető csökkenését (vagy annak növekedését aktív metabolitok képződése esetén) az enzalutamid-kezelés első hónapjában, és meg kell fontolni az adagmódosítást. Az enzalutamid hosszú felezési idejét figyelembe véve (5,8 nap, lásd 5.2 pont), az enzimekre kifejtett hatása az enzalutamid-kezelés abbahagyását követően egy hónapig vagy ennél tovább is elhúzódhat. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer adagjának fokozatos csökkentésére lehet szükség az enzalutamid-kezelés leállításakor.

CYP1A2 és CYP2C8 szubsztrátok

Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) nem okoz klinikailag jelentős változásokat a koffein (CYP1A2 szubsztrát) vagy a pioglitazon (CYP2C8-szubsztrát) AUC- vagy C_{max} -értékben. A pioglitazon AUC-je 20%-kal emelkedett, míg a C_{max} -érték 18%-kal csökkent. A koffein AUC- és C_{max} -érték sorrendben 11%-kal, illetve 4%-kal csökkent. Nincs szükség adagmódosításra a Xtandi és egy CYP1A2- vagy CYP2C8-szubsztrát együttes adása esetén.

P-gp szubsztrátok

In vitro adatok alapján az enzalutamid az efflux transzporter P-gp gátlója lehet. Az enzalutamid enyhe gátló hatását figyelték meg a P-gp-re dinamikus egyensúlyi állapotban prosztatarákban szenvedő betegeknél, akik egyszeri orális dózisé próba P-gp szubsztrát digoxint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A digoxin AUC-je 33%-kal, a C_{max} -értéke 17%-kal emelkedett. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerek, amelyek a P-gp szubsztrátjai, pl. kolhicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, elővigyázatossággal alkalmazandóak Xtandi-val történő együttes adagolás esetén, illetve esetükben adagmódosítás lehet szükséges az optimális plazmakoncentráció fenntartása érdekében.

BCRP szubsztrátok

Egyensúlyi állapotban az enzalutamid nem okozott klinikailag jelentős változást a próba emlőrák rezisztencia protein (BCRP) szubsztrát rozuvasztatin expresszió alkalmával prosztatarákban szenvedő betegek esetén, akik egyszeri orális dózisé rozuvasztatint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A rozuvasztatin AUC-je 14%-kal csökkent, a C_{max} -értéke 6%-kal emelkedett. A Xtandi és a BCRP szubsztrát egyidejű alkalmazásakor nincs szükség a dózis módosításra.

MRP2, OAT3 és OCT1 szubsztrátok

In vitro adatok alapján az MRP2 (a bélben), valamint a szerves anion transzporter protein 3 (OAT3) és a szerves kation transzporter 1 (OCT1) (szisztémás) gátlása nem zárható ki. Elméletileg ezeknek a transzportereknek az indukciója is előfordulhat, de ezen hatások eredője jelenleg nem ismert.

Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT-intervallumot

Mivel az androgén deprivációs kezelés meghosszabbíthatja a QT-intervallumot, a Xtandi QT-intervallumot ismerten meghosszabbító vagy torsades de pointes kialakulására hajlamosító gyógyszerekkel, mint például az I/A osztályba (például kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba (például amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel, metadonnal, moxifloxaccinnal, antipszichotikumokkal stb. történő együttadását alaposan meg kell fontolni (lásd 4.4 pont).

Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az enzalutamid expozíciójának mértékére. Klinikai vizsgálatokban a Xtandi-t étkezéstől függetlenül adagolták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Az Xtandi terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan humán adatok nem állnak rendelkezésre; ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korban lévő nőknél. Ez a gyógyszer káros lehet a magzatra, vagy alkalmazása terhes nőknél vetélést okozhat (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nem ismert, hogy az enzalutamid vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Óvszer használata szükséges az enzalutamid-kezelés alatt és a kezelést követő 3 hónapon keresztül, amennyiben a beteg szexuálisan aktív életet folytat egy terhes nővel. Fogamzóképes korban lévő nőekkel folytatott szexuális kapcsolat során óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Az enzalutamid ellenjavallt terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők esetében (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Szoptatás

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Nem ismert, hogy az enzalutamid megjelenik-e a humán anyatejben. Az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletek során az enzalutamidnak a reproduktív rendszerre történő hatását igazolták hím patkányokban és kutyákban (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xtandi mérsékelt hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre, ugyanis pszichiátriai és neurológiai eseteket, beleértve görcsrohamot jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell annak a lehetséges kockázatáról, hogy gépjárművezetés és a gépek kezelése közben pszichiátriai és neurológiai eseményeket tapasztalhatnak. Nem végeztek vizsgálatokat az enzalutamid gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásának értékelésére.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az aszténia/fáradtság, hőhullám, magas vérnyomás, csonttörések, illetve elesés. További fontos mellékhatások: ischaemiás szívbetegség és görcsroham.

Görcsroham az enzalutamidot szedő betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál, valamint a bicalutamiddal kezelt betegek 0,3%-ánál fordult elő.

Ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindrómát jelentettek enzalutamiddal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriság kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kontrollos klinikai vizsgálatokban és post-marketing adatok alapján megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás és gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: leukopenia, neutropenia Nem ismert*: thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: arcödéma, nyelvödéma, ajaködéma, garatödéma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: szorongás Nem gyakori: vizuális hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: fejfájás, memóriazavar, amnesia, figyelemzavar, dysgeusia, nyugtalan láb szindróma, kognitív zavar Nem gyakori: görcsroham [¶] Nem ismert*: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori: ischaemiás szívbetegség [†] Nem ismert*: QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hőhullám, magas vérnyomás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: hányinger, hányás, hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: bőrszárazság, viszketés Nem ismert*: erythema multiforme, bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: törések [‡] Nem ismert*: izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori: gynecomastia, emlőbimbó-fájdalom [#] , emlőérzékenység [#]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: asthenia, fáradtság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nagyon gyakori: elesés

* Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó.

¶ A „Convulsiók” (beleértve a convulsiót, grand mal convulsiót, komplex partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, és a status epileptikus) szűk SMQ-val (szabványosított MedDRA lekérdezés) értékelve. Beleértve a szövődményekkel járó, halálhoz vezető görcsrohamok ritka esetét is.

† A „Szívizominfarctus” és „Egyéb ischaemiás szívbetegség” (beleértve a következő preferált kifejezéseket, amelyeket legalább két olyan betegnél megfigyeltek, akik randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban vettek részt: angina pectoris, arteria coronaria betegsége, szívizominfarctus, akut szívizominfarctus, akut coronaria syndroma, instabil angina, szívizomischemia és arteria coronaria arteriosclerosis) szűk SMQ-kal értékelve

‡ Beleértve minden olyan preferált kifejezést, ami a csontok tekintetében a „törés” szót tartalmazza.

A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid mellékhatásai.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Görcsroham

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 5110 betegből 31 betegnél (0,6%), míg a placebót kapó betegek közül négyenél (0,1%) és a bicalutamidot kapó betegek közül egyenél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos

vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

A görcshajlamot mutató betegekkel végzett (1,6%-uk anamnézisében szerepelt görcsroham), egykaros, a görcsrohamok incidenciáját értékelő 9785-CL-0403 (UPWARD) vizsgálatban az enzalutamiddal kezelt 366 betegből 8-nál (2,2%) jelentkezett görcsroham. A kezelési időtartam mediánja 9,3 hónap volt.

Nem ismert, hogy az enzalutamid hogyan csökkenti a görcsküszöböt, ez azonban kapcsolatban lehet az *in vitro* vizsgálatokból származó adatokkal, amelyek szerint az enzalutamid és aktív metabolitja hozzákötődik és gátolhatja a GABA-szabályozott kloridion-csatorna aktivitását.

Ischaemiás szívbetegség

Randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az ischaemiás szívbetegség az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek 3,5%-ánál fordult elő, a placebóval és ADT-vel kezelt betegek 2%-ához képest. Az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek közül 14 betegnél (0,4%), a placebóval és ADT-vel kezelt betegek közül háromnál (0,1%) jelentkezett halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség.

Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek 9%-ánál fordult elő ischaemiás szívbetegség. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt egyetlen betegnél sem fordult elő halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén egy (0,3%) ilyen eset fordult elő.

Gynaecomastia

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 29 (8,2%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) gynaecomastia; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 159/354 (44,9%) volt. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető, a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek közül pedig 3 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú gynaecomastia.

Emlőbimbó-fájdalom

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 11 (3,1%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőbimbó-fájdalom; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 54/354 (15,3%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőbimbó-fájdalom.

Emlőérzékenység

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 5 (1,4%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőérzékenység; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 51/354 (14,4%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőérzékenység.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az enzalutamidnak nincs antidotuma. Túladagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni és általános szupportív kezelést kell alkalmazni az 5,8 napos felezési idő figyelembevételével. Túladagolás esetén a betegek görcsrohamok fokozott kockázatának lehetnek kitéve.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: hormon antagonisták és hasonló készítmények, antiandrogének, ATC kód: L02BB04.

Hatásmechanizmus

A prosztaták közismerten androgénérzékeny és reagál az androgénreceptor közvetítette jelátvitel gátlására. Az alacsony, vagy akár nem mérhető androgén szérumszint ellenére az androgénreceptor közvetítette jelátvitel továbbra is hozzájárul a betegség progrediálásához. Az androgénreceptoron keresztül daganatsejt-növekedés serkentése sejtmagba történő áthelyeződést és DNS kötődést igényel. Az enzalutamid az androgénreceptor közvetítette jelátvitel erős gátlója, amely az androgénreceptor közvetítette jelátviteli folyamat több lépését gátolja. Az enzalutamid kompetitíven gátolja az androgén kötődését az androgénreceptorhoz, és ebből következően az aktivált receptorok sejtmagba történő áthelyeződését és az aktivált androgénreceptor kötődését a DNS-hez, még az androgénreceptor fokozott expressziója esetén és a prosztatasejtek antiandrogén szerekre történő rezisztenciája esetén is. Az enzalutamid-kezelés csökkenti a prosztatasejtek növekedését, illetve a daganatos sejtek elpusztulását és a daganat regresszióját indukálhatja. Preklinikai vizsgálatokban az enzalutamidnak nem volt androgénreceptor-agonista aktivitása.

Farmakodinámiás hatások

A korábbi docetaxellel végzett kemoterápiára nem reagáló betegek bevonásával végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban (AFFIRM) az enzalutamiddal kezelték 54%-nál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál figyelték meg a PSA kiindulási szinthez viszonyított legalább 50%-os csökkenését.

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett másik III. fázisú klinikai vizsgálatban (PREVAIL) az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, $p < 0,0001$).

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban (TERRAIN) az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a bicalutamiddal kezelt betegeknél, 82,1%, illetve 20,9% (különbség = 61,2%, $p < 0,0001$).

Egy egykaros vizsgálatban (9785-CL-0410), amelyben korábban legalább 24 hétig abirateronnal (és prednizonnal) kezelt betegek vettek részt, a betegek 22,4%-ánál észlelték a PSA kiindulási szintjének legalább 50%-os csökkenését. Az anamnézisben szereplő kemoterápiát tekintve azon betegek aránya, akiknél a PSA-szint legalább 50%-os csökkenése bekövetkezett, 22,1% volt a korábban kemoterápiában nem részesült betegeknél, és 23,2% a korábban kemoterápiában részesülteknél.

Az MDV3100-09 nem metasztatizáló és metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (STRIVE), az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 81,3%, illetve 31,3% (különbség = 50,0%, $p < 0,0001$).

Az MDV3100-14 nem metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (PROSPER), a placebóval kezelt betegeknél a bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os

csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 76,3%, illetve 2,4% (különbség = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az enzalutamid hatásosságát három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban igazolták [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], amelyeket olyan progresszív prosztatákban szenvedő betegeken végeztek, akiknél a betegség az androgéndepivációs kezelés [LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia utáni állapot] mellett progrediált. A PREVAIL vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesített metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek vettek részt, míg az AFFIRM vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben részesített, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket választottak be, és a PROSPER vizsgálatba nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket. Minden beteg folytatta a kezelést az LHRH-analóggal, vagy kétoldali orchidectomián esett át. Az mHSPC-ben szenvedő betegeknél is igazolták a hatásosságot egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Egy másik randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálat [MDV3100-13 (EMBARC)] magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél igazolta a hatásosságot. Minden beteg LHRH-analóg-kezelésben részesült, vagy kétoldali orchidectomián esett át, ha másképp nem rendelkeztek róla.

Az aktív kezelési karokon a Xtandi-t orálisan, napi 160 mg-os dózisban alkalmazták. Mind az öt klinikai vizsgálat (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM és PREVAIL) kontrollesoportjában a betegek placebót kaptak, valamint a betegeknek nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását.

A szérums PSA-szintjének változásai önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Ezért mind az öt vizsgálatban azt ajánlották, hogy a betegek addig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg teljesülnek a kezelés felfüggesztésére vagy megszakítására vonatkozó kritériumok, amelyeket az alábbi rész tartalmaz külön-külön minden vizsgálatra.

MDV3100-13 (EMBARC) vizsgálat (magas BCR-kockázatú, nem áttétes HSPC-ben szenvedő betegek)

Az EMBARK vizsgálatba 1068 magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő beteget vontak be 1:1:1 arányban randomizálva: naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid ADT-vel egyidejűleg ($n = 355$), naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid nyílt elrendezésű monoterápiaként ($n = 355$), és naponta egyszer szájon át szedett placebo ADT-vel egyidejűleg ($n = 358$), (az ADT a definíció szerint leuprorelin. Minden beteg átesett kuratív célú, definitív kezelésként végzett radikális prostatectomián vagy sugárkezelésen (a brachyterápiát is ideértve) vagy mindkettőn. A betegeknek egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) által igazoltan nem-metasztatikus betegséggel kellett rendelkezniük, valamint a biokémiai kiújulás kockázatának magasnak kellett lennie (definíció szerint a PSA-érték duplázódási ideje ≤ 9 hónap). A betegeknek ezenfelül ≥ 1 ng/ml PSA-értékkel kellett rendelkezniük, ha a prosztaták elsődleges kezeléseként radikális prostatectomián (sugárkezeléssel kombinációban vagy anélkül) estek át, vagy a legalacsonyabb érték (nadír) felett legalább 2 ng/ml PSA-értékkel, ha csak sugárkezelésen estek át. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik korábban prostatectomián estek át, és a vizsgáló által meghatározottak szerint alkalmasak voltak a mentő (salvage) sugárkezelésre.

A betegeket a szűréskor mért PSA-érték (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), a PSA-érték duplázódási ideje (≤ 3 hónap vs. > 3 hónap és ≤ 9 hónap között érték) és a korábbi hormonális kezelés (volt korábbi hormonális kezelés vs. nem volt korábbi hormonális kezelés) alapján stratifikálták. Azon betegek esetében, akiknek a PSA-értéke a 36. héten nem volt kimutatható ($< 0,2$ ng/ml), a kezelést a 37. héten felfüggesztették, majd akkor indították újra, amikor a PSA-értékek korábbi prostatectomián átesett rendelkező betegek esetében $\geq 2,0$ ng/ml-re, míg a prostatectomia nélküli betegek esetében $\geq 5,0$ ng/ml-re emelkedtek. Azon betegek esetében, akiknek a PSA-értéke a 36. héten kimutatható volt ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelés felfüggesztés nélkül folytatódott, egészen addig, amíg a kezelés végleges befejezésének a kritériumai nem teljesültek. A kezelés végleges leállítására akkor került sor, amikor a radiológiai progresszió kialakulását az első helyi értékelést követően a központilag végzett ellenőrzés is megerősítette.

A demográfiai és kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak a három kezelési csoport között. A teljes medián életkor a randomizáláskor 69 év volt (tartomány: 49,0–93,0). A teljes populációban a legtöbb beteg fehér bőrű (83,2%) volt, 7,3% ázsiai és 4,4% fekete bőrű volt. A PSA-érték medián duplázódási ideje 4,9 hónap volt. A betegek 74%-a esett át definitív kezelésként radikális prostatectomián, 75%-a esett át sugárterápián (beleértve a brachyterápiát is), 49%-a pedig mindkettőn. A betegek 32%-a esetén a Gleason-pontszám ≥ 8 volt. A betegek 92%-ánál az Eastern Cooperative Oncology Group szerinti teljesítménystatusz (ECOG PS) 0, a betegek 8%-ánál pedig 1 volt a vizsgálatba való belépéskor.

Az enzalutamid és ADT csoportba randomizált betegeknél az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS) volt a placebo és ADT csoportba randomizált betegekhez képest. A metasztázismentes túlélés definíció szerint a randomizálástól a radiológiai progresszióig vagy a vizsgálat alatti elhalálozásig eltelt idő volt, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

A többszörösen vizsgált másodlagos végpontok a PSA progressziójáig eltelt idő, egy következő daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő és a teljes túlélés voltak. A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid csoportba randomizált betegeknél egy másik, többszörösen vizsgált másodlagos végpont az MFS volt a placebo és ADT csoportban lévő betegekhez képest.

Az enzalutamid és ADT, illetve a monoterápiás kezelés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az MFS terén a placebo és ADT csoporthoz képest. A legfontosabb hatásossági eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

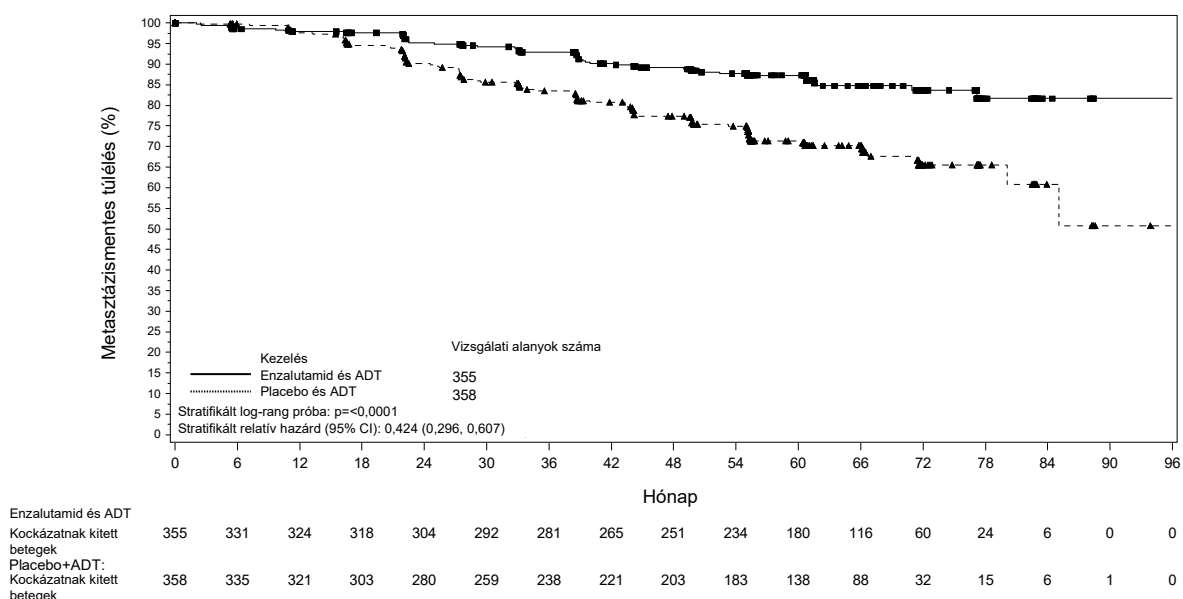
2. táblázat: Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamid és ADT, placebo és ADT vagy monoterápiaként alkalmazott enzalutamid hatásosságának összefoglalása (beválasztás szerinti – intent to treat - analízis).

	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Metasztázismentes túlélés¹			
Események száma (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Relatív házard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
A PSA progressziójáig eltelt idő⁶			
Események száma (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív házard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő			
Események száma (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)

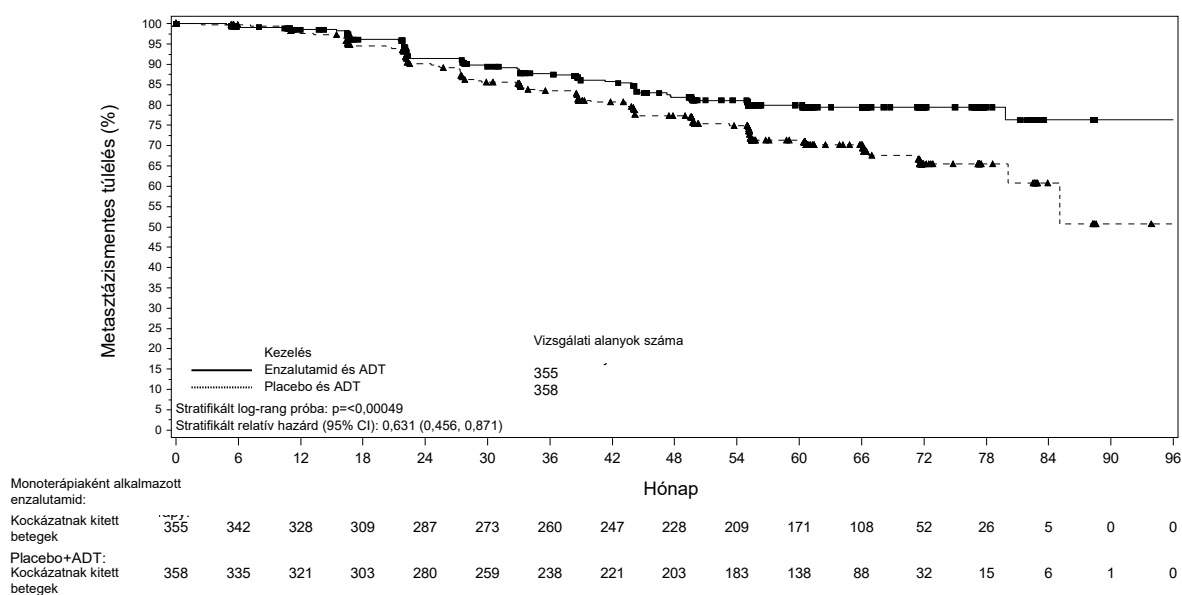
	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Teljes túlélés⁸			
Események száma (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = Nem érték el.

1. 61 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
2. A legkorábbi hozzájáruló esemény alapján (radiológiai progresszió vagy halál).
3. Kaplan-Meier-becslések alapján.
4. A relatív hazard a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális kezelés alapján stratifikált Cox-regressziós modellen alapul.
5. A kétoldali P-érték a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális terápia alapján stratifikált log-rang próbán alapul.
6. A Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) kritériumainak megfelelő PSA-progresszió alapján.
7. A prosztaták daganatellenes kezelésének első, a kiindulási állapot meghatározása utáni alkalmazása alapján.
8. Az előre meghatározott időközi elemzés alapján, amelynek az adatok lezárásának dátuma 2023. január 31. volt, valamint 65 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
9. Az eredmény nem érte el az előre meghatározott kétoldalas szignifikanciaszintet ($p \leq 0,0001$).



1. ábra: Az MFS Kaplan-Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat enzalutamid és ADT vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti – intent to treat - analízis)



2. ábra: Az MFS Kaplan-Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat monoterápiaként alkalmazott enzalutamid vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti – intent to treat - analízis)

Enzalutamid és ADT vagy placebo és ADT kezelés során történő ADT-alkalmazást követően a tesztoszteronszint rövid idő alatt kasztrációs szintre csökkent, és alacsony maradt a kezelés 37. héten történt megszakításáig. A kezelés megszakítást követően a tesztoszteronszint fokozatosan kiindulásközeli értékre emelkedett. A kezelés újraindítását követően ismét kasztrációs szintre csökkent. Az enzalutamid monoterápiás karon a kezelés megkezdését követően a tesztoszteronszint megemelkedett, majd a kezelés megszakításakor visszatért a kiindulási szintre. Az enzalutamid-kezelés újraindítása után ismét megemelkedett.

9785-CL-0335 (ARCHES) vizsgálat (metasztatizáló HSPC-ben szenvedő betegek)

Az ARCHES vizsgálatban 1150 bevont, mHSPC-ben szenvedő beteget randomizáltak 1:1 arányban enzalutamid és ADT kezelésre vagy placebo és ADT kezelésre (ADT: LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia). A betegeknél vagy napi egyszer 160 mg enzalutamidot (n = 574) vagy placebót alkalmaztak (n = 576).

Csonfelvétellel (csontérintettség esetén) vagy az áttétek (lágyszöveti érintettség esetén) CT- vagy MR-vizsgálattal igazoltan metastatizáló prosztatatarákban szenvedő betegek vehettek részt. Azok a betegek, akiknél a betegség csak a kismedencei nyirokcsomókat érintette, nem vehettek részt. Legfeljebb 6 ciklus docetaxel-kezelés alkalmazása megengedett volt a betegeknél, ha az utolsó ciklust 2 hónapon belül befejezték az 1. naphoz képest és a docetaxel kezelés alatt és után nem igazoltak betegségprogressziót.

Ismert agyi metastázis vagy annak gyanúja, leptomeninxeket érintő betegség, kórtörténetben szereplő görcsroham vagy bármely, potenciálisan görcsrohamhoz vezető állapot fennállása esetén, a betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a két kezelési csoportban. A randomizáció idején a medián életkor 70 év volt mindkét kezelési karon. A teljes betegpopuláció legnagyobb része (80,5%) fehér bőrű volt; 13,5%-a ázsiai, 1,4%-a pedig fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítményszám (Performance Status; PS) pontszám a vizsgálat kezdetekor 0 volt a betegek 78%-ánál és 1 volt a betegek 22%-ánál. A betegeket a betegség kis, illetve nagy volumene és a prosztatatarák kezelésére alkalmazott korábbi docetaxel-terápiája alapján stratifikálták. A

betegek 37%-ánál kis volumenű volt a betegség, míg a betegek 63%-ánál nagy volumenű. A betegek 82%-a nem kapott korábbi docetaxel-terápiát, 2%-uk 1-5 ciklust, 16%-uk pedig 6 korábbi ciklust kapott. Az egyidejű docetaxel-kezelése nem volt engedélyezett.

Az elsődleges végpont – amelyet független központi értékeléssel állapítottak meg – a radiológiailag progressziómentes túlélés (radiographic progression-free survival, rPFS) volt, ami a meghatározás szerint a randomizációtól a következők közül az első bekövetkeztéig tart: radiológiailag észlelhető progresszió első objektív bizonyítéka, vagy (bármilyen okból, a randomizációtól a vizsgálati gyógyszer leállítását követően 24 héten belül bekövetkező) halál.

Az enzalutamiddal a placebohoz képest egy rPFS kockázatának statisztikailag szignifikáns, 61%-os csökkenése volt tapasztalható [HR = 0,39 (95%-os CI: 0,30, 0,50); $p < 0,0001$].

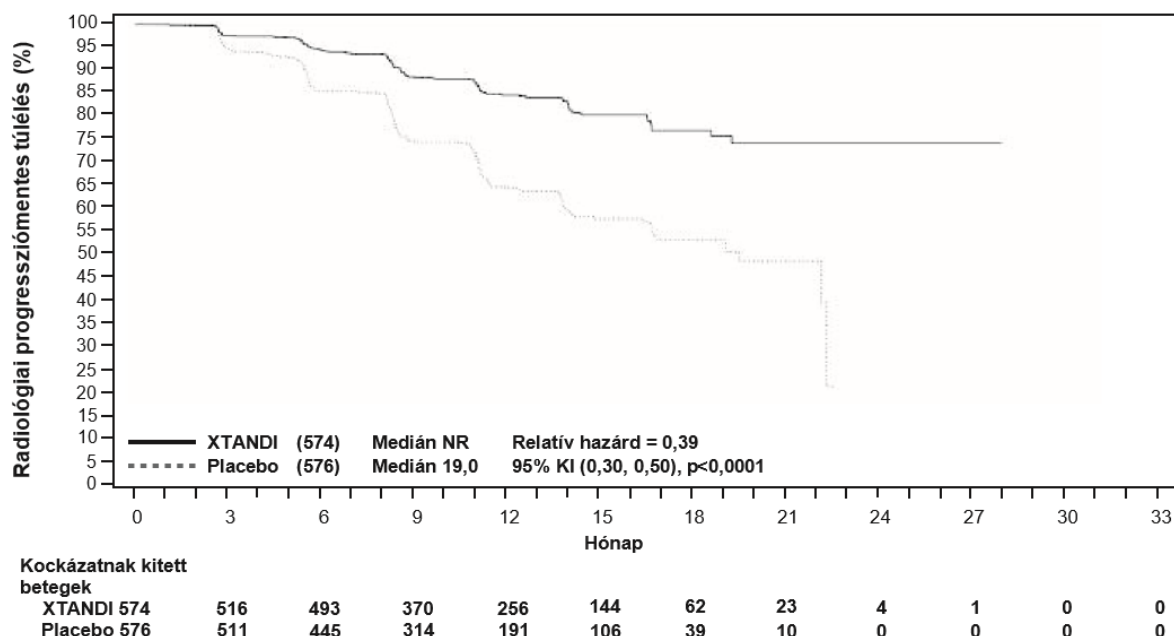
A kis vagy nagy kiterjedésű betegségben szenvedő betegek, valamint a korábbi docetaxel-kezelésben részesült és nem részesült betegek rPFS eredményei összhangban voltak. Az egy rPFS eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamid karon, a placeboval kezelt csoportban pedig 19,0 hónap volt (95%-os CI: 16,6; 22,2).

3. táblázat: Enzalutamiddal vagy placeboval kezelt betegek hatásossági eredményei az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat - analízis)

	Enzalutamid és ADT (n = 574)	Placebo és ADT (n = 576)
Radiológiai progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	NR	19,0 (16,6, 22,2)
Relatív hazárd (95%-os CI) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
p-érték ²	p < 0,0001	

NR = nem érték el.

1. Brookmeyer és Crowley módszerrel számolták.
2. A betegség volumene (kis vs. nagy volumen) és a korábbi docetaxel-alkalmazás (volt vagy nem volt) szerint stratifikálták.

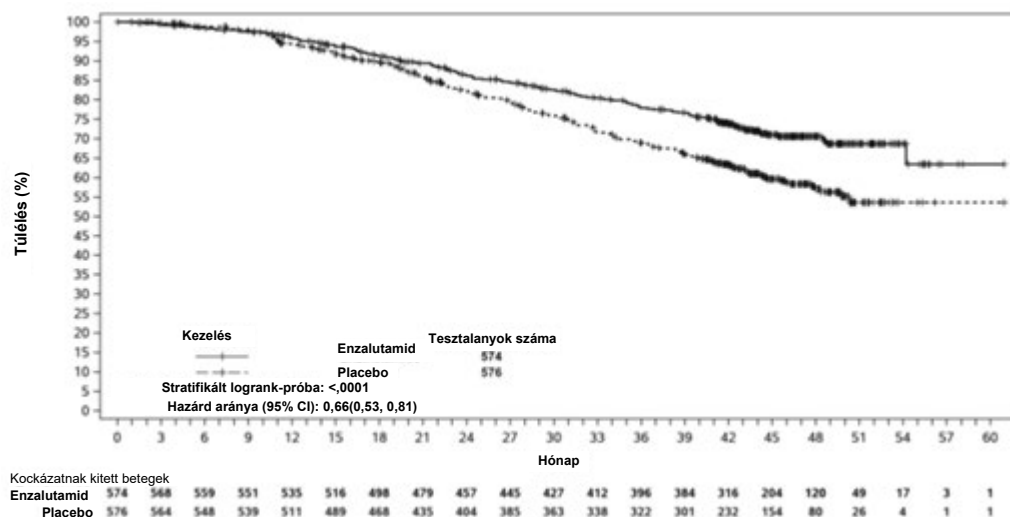


3. ábra: Az rPFS Kaplan–Meier-féle görbéi a ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

A vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont magában foglalta a PSA progrediálásiáig eltelt időt, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő, a nem mérhető (0,2 µg/l alá

csökkent) PSA-szint és az objektív válaszarány (RECIST 1.1 független értékelés alapján). Az enzalutamiddal kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóval összehasonlítva minden, korábban megadott másodlagos végpont esetében.

Egy másik, a vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A teljes túlélés előre meghatározott végső elemzésekor - amelyet 356 haláleset és észlelések végeztek - a halálozás kockázatának statisztikailag szignifikáns 34%-os csökkenését figyelték meg az enzalutamid csoportban, a placebo csoporthoz viszonyítva [relatív hazard (HR) = 0,66, (95%-os CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. A teljes túlélés medián utánkövetési idejét egyik csoportban sem érték el. A becült medián utánkövetési idő 44,6 hónap volt minden beteg esetén (lásd a 4. ábrát).



4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

MDV3100-14 (PROSPER) vizsgálat (nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A PROSPER vizsgálatba 1401, tünetmentes, magas kockázatú, nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akik folytatták az androgén deprivációs kezelést (ADT; amit LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia előtti állapotként határoztak meg). A betegeknél elvárás volt, hogy a PSA-értékük duplázódási ideje ≤ 10 hónap, a PSA-szintjük ≥ 2 ng/ml legyen, és hogy a nem metasztatizáló betegségüket az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés [blinded independent central review (BICR)] igazolja.

A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek az anamnézisében enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, és olyan betegek is, akik görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham, görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, vagy a prosztatatarájkjuk miatt bizonyos kezeléseket kaptak (pl. kemoterápia, ketokonazol, abirateron-acetát, aminoglutetimid és/vagy enzalutamid), nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta egyszer adott 160 mg enzalutamid- ($n = 933$) vagy placebokezelésre ($n = 468$). A betegeket a Prostate Specific Antigen (prosztataszpecifikus antigén; PSA) érték duplázódási ideje (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), és a csontok kezelését célzó szerek alkalmazása (igen vagy nem) szerint stratifikálták.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokon. A randomizáció idején a medián életkor 74 év volt az enzalutamidot kapó kezelési karon, és 73 év volt a placebót kapó kezelési karon. A vizsgálatban résztvevő legtöbb beteg (körülbelül 71%) fehér bőrű volt; 16% ázsiai és 2% fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítménystátusz a betegek nyolcvanegy százalékánál (81%) 0, illetve 19%-uknál 1 volt.

Az MFS volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a randomizáció és a radiológiai progresszió között eltelt idő, vagy a kezelés felfüggesztését követő 112 napon belül, radiológiai progresszió bizonyítéka nélkül bekövetkezett halál. A vizsgálatban értékelt fő másodlagos végpont volt a PSA progresszió időtartama, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő (TTA; *time to first use of new antineoplastic therapy*), a teljes túlélés (OS; *overall survival*). További másodlagos végpont volt a citotoxikus kemoterápia első alkalmazásáig eltelt idő és a kemoterápia-mentes túlélés. Az eredményeket lásd alább (4. táblázat).

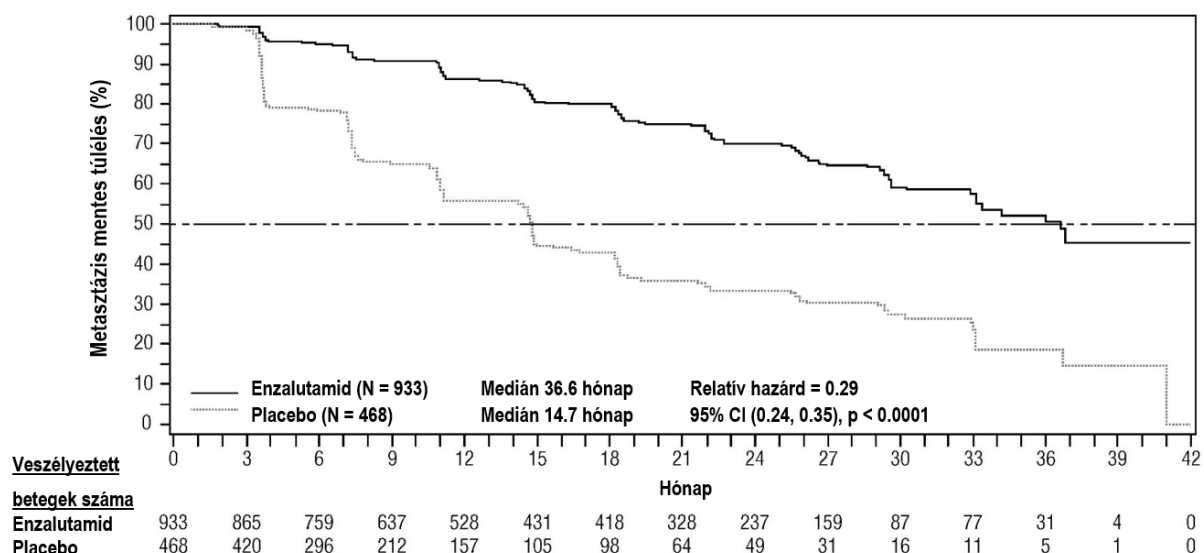
Az enzalutammal, a placebohoz képest, statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 71%-kal csökkent [HR = 0,29 (95%-os CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. A medián MFS 36,6 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid karon, szemben a 14,7 hónappal (95%-os CI: 14,2; 15,0) a placebokaron. Konzisztens MFS eredményeket tapasztaltak a betegek összes, előre meghatározott alcsoportjában, beleértve a PSADT-t (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), a demográfiai régiót (Észak-Amerika, Európa, világ többi része), az életkort (< 75 éves vagy ≥ 75 éves), a csontok kezelését célzó szer korábbi alkalmazását (igen vagy nem) (lásd 5. ábra).

4. táblázat A PROSPER vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

	Enzalutamid (n = 933)	Placebó (n = 468)
Elsődleges végpont		
Metasztázismentes túlélés		
Események száma (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-érték ³	$p < 0,0001$	
Fő másodlagos hatásossági végpontok		
Teljes túlélés⁴		
Események száma (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
p-érték ³	$p = 0,0011$	
A PSA progressziói eltelt idő		
Események száma (%)	208 (22,3).	324 (69,2).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
p-érték ³	$p < 0,0001$	
Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő		
Események száma (%)	142 (15,2).	226 (48,3).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2, 19,7)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
p-érték ³	$p < 0,0001$	

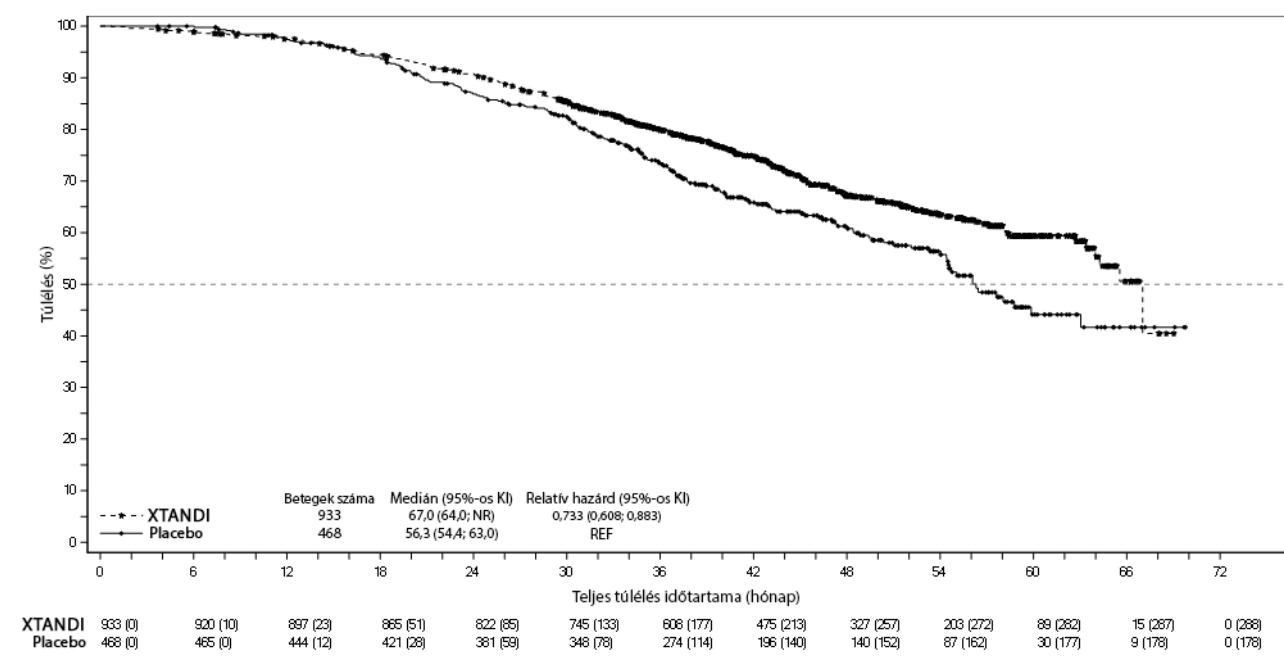
NR = nem érték el

- Kaplan–Meier-féle becslés alapján.
- A HR a Cox-féle regressziós, a PSA-érték duplázódási ideje, és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált modellen alapul (a kezelés az egyetlen kovariáns). A HR aránya a placebohoz képest, ahol < 1 azt jelenti, hogy jobb az enzalutamid.
- A p-érték a PSA-érték duplázódási ideje (< 6 hónap; > 6 hónap) és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált log-rang próbán alapul.
- Egy előzetesen meghatározott interim analízis keretében 2019. október 15-ig bezárólagosan begyűjtött adatok alapján.



5. ábra: A metasztázis-mentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

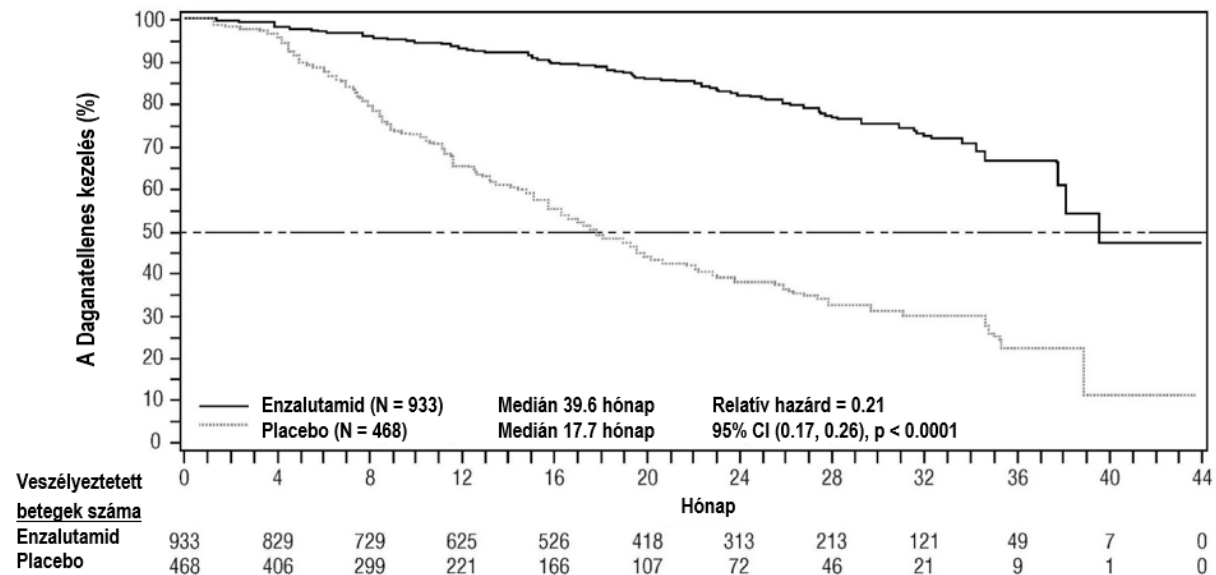
A teljes túlélés végső elemzésekor, amikor 466 halálesetet észleltek, az enzalutamid-kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 26,6%-os csökkenésével járt együtt [relatív hazard (HR) = 0,734, (95%-os CI: 0,608; 0,885), $p < 0,0011$] (lásd 6. ábra) a placebokezeléshez viszonyítva. A medián utánkövetési idő 48,6 az enzalutamid, illetve 47,2 hónap volt a placebocsoportban. Az enzalutamiddal kezelt betegek 33%-a, valamint a placebóval kezelt betegek 65%-a részesült legalább egy további daganatellenes kezelésben, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.



6. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

Az enzalutamiddal a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a PSA progresszió relatív kockázata 93%-kal csökkent [HR = 0,07 (95%-os CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. A PSA progresszióig eltelt medián idő 37,2 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid karon, szemben a 3,9 hónappal (95%-os CI: 3,8; 4,0) a placebokaron.

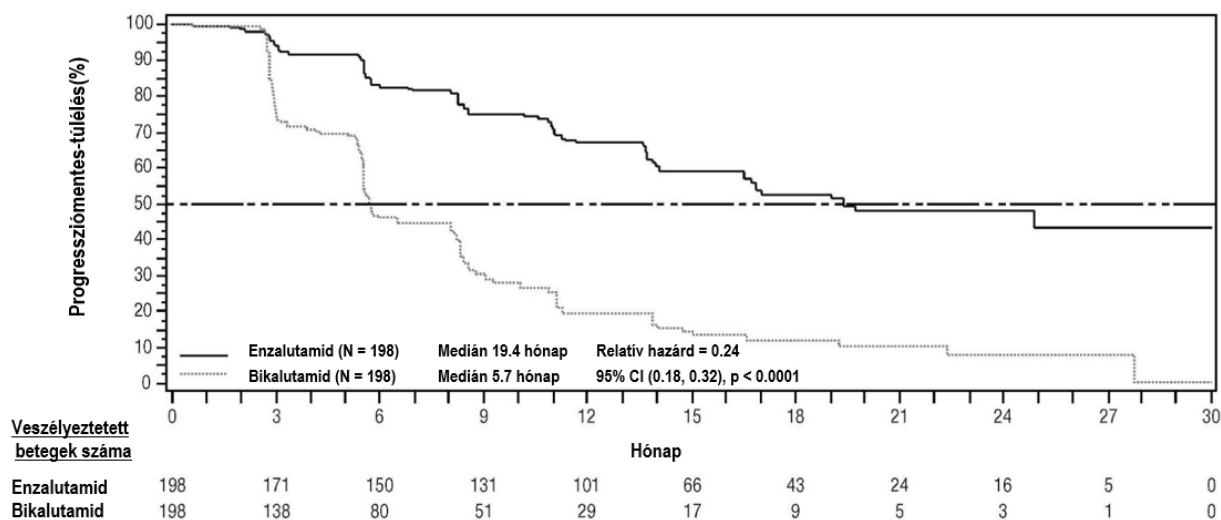
Az enzalutamiddal a placebohoz képest, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható [HR = 0,21 (95%-os CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő 39,6 hónap volt (95%-os CI: 37,7; NR) az enzalutamid karon, szemben a 17,7 hónappal (95%-os CI: 16,2; 19,7) a placebokon (lásd 7. ábra).



7. ábra: Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

MDV3100-09 (STRIVE) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesített, nem metasztatizáló/metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A STRIVE vizsgálatba 396, olyan, a primer androgén deprivációs kezelés ellenére szerológiai vagy radiológiai progressziót mutató, nem metasztatizáló vagy metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid ($n = 198$) vagy naponta egyszer 50 mg bicalutamid kezelésre ($n = 198$) randomizáltak. A PFS volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a randomizáció és a radiológiai progresszió, a PSA progrediálásának legkorábbi objektív bizonyítéka között eltelt idő, vagy a vizsgálat időtartama alatti halál. A medián PFS 19,4 hónap (95%-os CI: 16, 5, nem érték el) volt az enzalutamid csoportban, míg 5,7 hónap (95%-os CI: 5,6, 8,1) volt a bicalutamid csoportban [HR = 0,24 (95%-os CI: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Az enzalutamid konzisztens előnyét figyelték meg a bicalutamiddal szemben, a PFS szempontjából, a betegek összes előre meghatározott alcsoportjában. A nem metasztatizáló alcsoportban ($n = 139$), az enzalutamiddal kezelt 70 betegből összesen 19-nek (27,1%), és a bicalutamiddal kezelt 69 betegből 49-nek (71,0%) volt PFS eseménye (összesen 68 esemény). A relatív kockázat 0,24 volt (95%-os CI: 0,14; 0,42), és egy PFS eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamiddal kezelt csoportban, ami viszont 8,6 hónap volt a bicalutamiddal kezelt csoportban (lásd 8. ábra).



8. ábra: Progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a STRIVE vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

9785-CL-0222 (TERRAIN) vizsgálat (kemoterápia naiv, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A TERRAIN vizsgálatba 375, olyan kemo- és antiandrogén-terápiában még nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid (n = 184) vagy naponta egyszer 50 mg bicalutamid kezelésre (n = 191) randomizáltak. A medián progressziómentes túlélés 15,7 hónap volt az enzalutamid, míg 5,8 hónap volt a bicalutamid mellett [HR = 0,44 (95%-os CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. A progressziómentes túlélés a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a betegség objektív radiológiai progressziója a független központi értékelés alapján, csonttal összefüggő események, új daganatellenes kezelés megkezdése vagy bármilyen okból bekövetkezett halál. A PFS előny a betegek összes előre meghatározott alcsoportjánál következetesen észlelhető volt.

MDV3100-03 (PREVAIL) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Összesen 1717, aszimptomatikus vagy kevés tünetet mutató, korábban kemoterápiában nem részesült beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik naponta egyszer, orálisan alkalmazott 160 mg-os enzalutamid (n = 872) vagy orálisan adott placebokezelésben (n = 845) részesültek. A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek vizsцерális elváltozásuk volt, anamnézisükben enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, illetve görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham vagy görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, valamint a prosztatatarájkjuk miatt közepesen súlyos vagy súlyos fájdalomban szenvedtek, nem vehettek részt a vizsgálatban. A vizsgálati kezelést a betegség progresszióig (radiológiai progresszióra, csontrendszeret érintő eseményre vagy klinikai progresszióra utaló bizonyíték) és egy citotoxikus kemoterápia vagy vizsgálati kezelés indításáig, vagy el nem fogadható toxicitásig folytatták.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 71 év volt (tartomány: 42 - 93), míg a rassz szerinti megoszlás a következő volt: 77% fehér bőrű, 10% ázsiai, 2% fekete bőrű és 11% egyéb vagy ismeretlen rassz. Az ECOG teljesítmény státusz pontszám 0 volt a betegek 68%-ánál és 1 volt a betegek 32%-ánál. A kiindulási fájdalmat a Brief Pain Inventory Short Form (rövid fájdalomértékelő kérdőív; az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom 0-10-es skálán) alapján a betegek 68%-a 0 és 1 közöttinek (tünetmentes), illetve a betegek 32%-a 2 és 3 közöttinek (enyhe tünetek) értékelte. A vizsgálat kezdetekor a betegek kb. 45%-ának megmérhető lágyrész elváltozása, míg 12%-ának vizsцерális (tüdő és/vagy máj) metasztatizása volt.

A primer hatásossági összetett végpontok a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A primer végpontok mellett az előnyt a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, a legjobb összes lágyrészremisszió, a csontrendszeret érintő első esemény, a PSA-válasz (minimum 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest), a PSA-progresszióig eltelt idő és a FACT-P összpontszám csökkenéséig eltelt idő alapján is értékelték.

A radiológiai progresszió értékelése szekvenciálisan végzett képalkotó vizsgálatok segítségével történt a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2; prosztatárákkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoport) kritériumok (csontléziók esetén) és/vagy a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1; a terápiára kapott válasz értékelésére használt kritériumok szolid tumorok esetén) kritériumok (lágyrész léziók esetén) szerint. Az rPFS elemzése a progresszió központilag felülvizsgált radiológiai értékelésén alapult.

A teljes túlélés előzetesen meghatározott időközi elemzésekor, amikor 540 halálesetet észleltek, az enzalutamid kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 29,4%-os csökkenésével járt együtt [HR = 0,706, (95%-os CI: 0,60-0,84), $p < 0,0001$]. 784 haláleset észlelése után egy aktualizált túlélés analízist végeztek. Az elemzés eredményei összhangban voltak az időközi elemzés megállapításaival (5. táblázat). Az ismételt elemzés alapján az enzalutamiddal kezelt betegek 52%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 81%-a részesült további, áttétes CRPC elleni terápiában, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

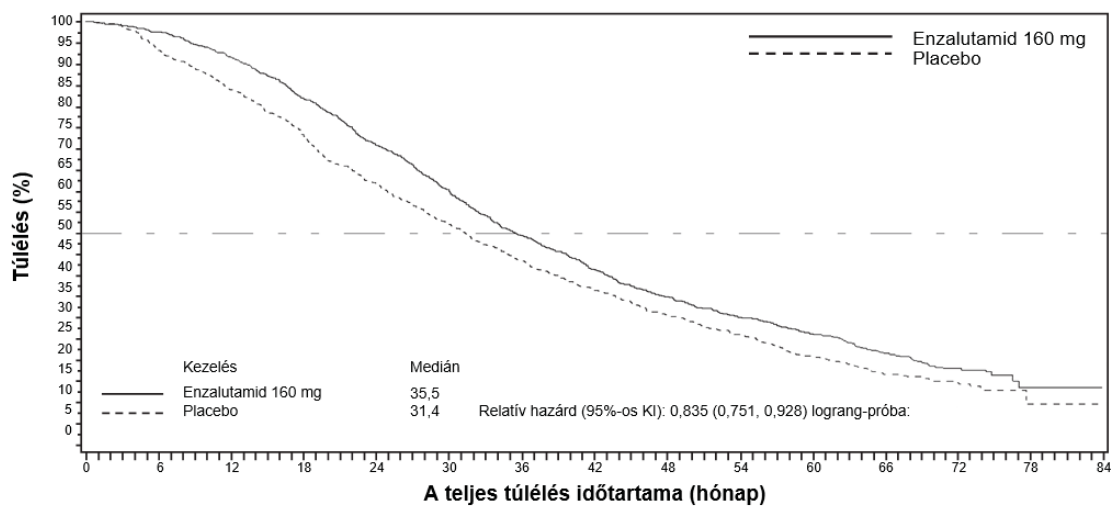
A PREVAIL vizsgálat 5 éves adatainak végső elemzése a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns, tartós emelkedettségét mutatta az enzalutamiddal kezelt betegeknek a placebóval összehasonlítva [HR = 0,835, (95%-os CI: 0,75, 0,93); p -érték = 0,0008], annak ellenére, hogy a placebót kapók 28%-a enzalutamid-kezelésre váltott a karok felcserélése után. Az 5 éves, összesített túlélési arány 26% volt az enzalutamid-karon és 21% volt a placebokaron.

5. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

	Enzalutamid (n = 872)	Placebó (n = 845)
Előre meghatározott időközi elemzés		
Halálesetek száma (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p -érték ¹	$p < 0,0001$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Frissített túlélés elemzés		
Halálesetek száma (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p -érték ¹	$p = 0,0002$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
5 éves túlélés elemzés		
Halálesetek száma (%)	689 (79)	693 (82)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
p -érték ¹	$p = 0,0008$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

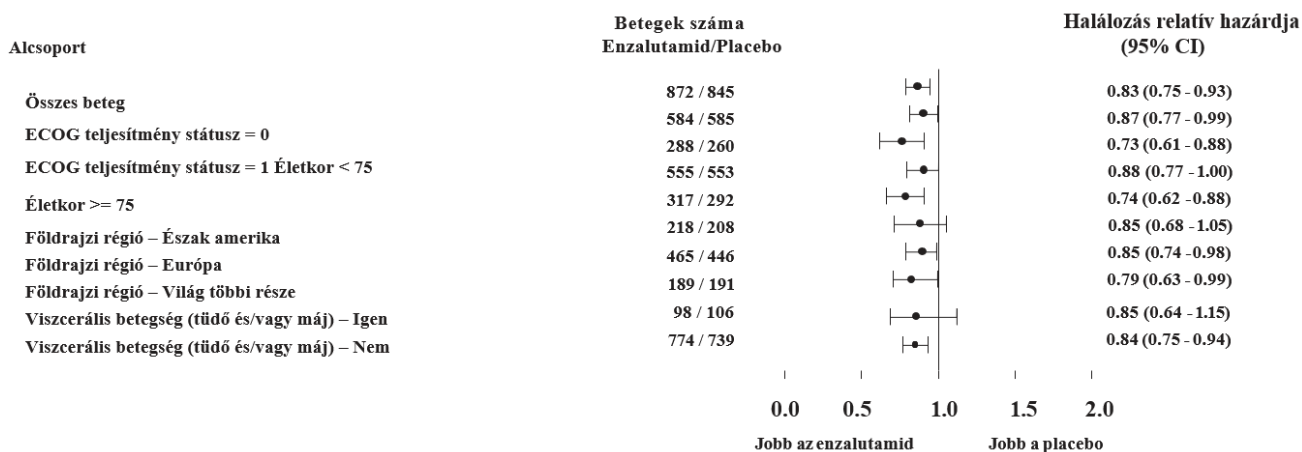
NR = Nem érték el

1. A p -értéket nem a stratifikált log-rang teszt alapján határozták meg.
2. A relatív hazard értékét a nem stratifikált arányos hazard modell alapján határozták meg. A <1 relatív hazard az enzalutamid előnyét jelenti.



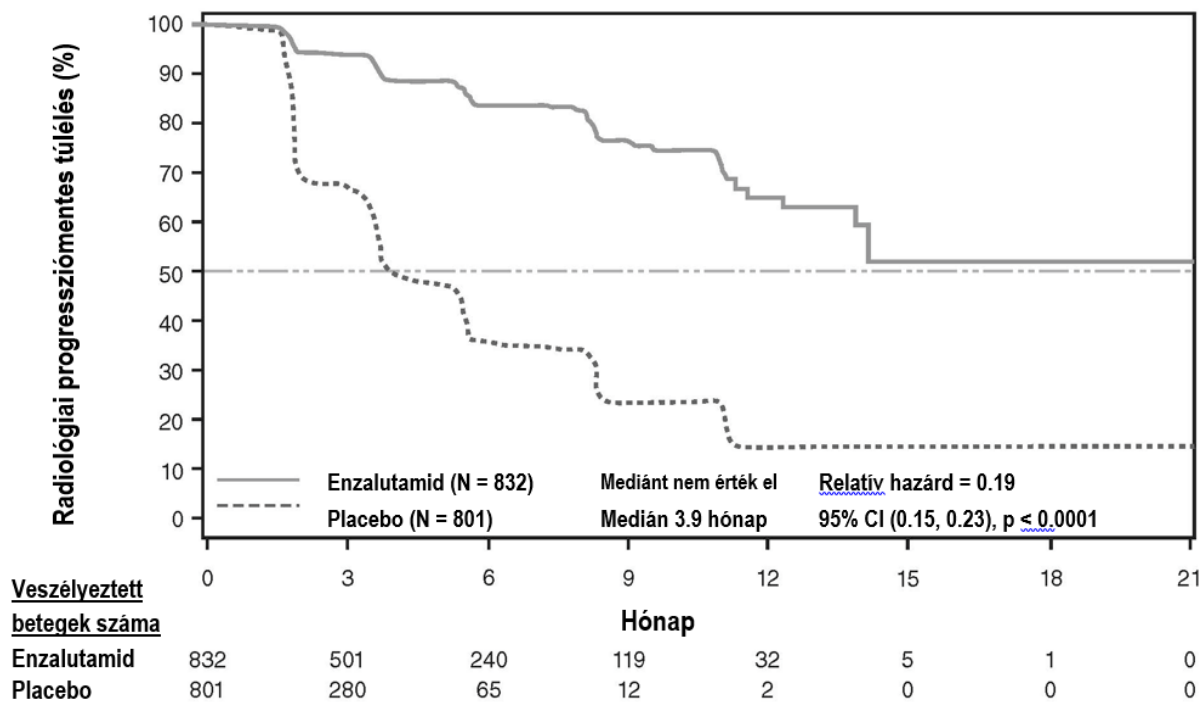
Enzalutamide 160 mg:	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Kockázatnak kitétt betegek															
Placebo:	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
Kockázatnak kitétt betegek															

9. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat 5 éves túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)



10. ábra: 5 éves teljes túlélési analízis alcsoportonként: Relatív házárd és 95%-os konfidenciaintervallum a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

Az előre meghatározott rPFS elemzésnél a kezelési csoportok között statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, mivel a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 81,4%-kal csökkent [HR = 0,19 (95%-os CI: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. 118, (14%) enzalutamiddal kezelt betegnél, illetve 321, (40%) placebóval kezelt betegnél fordult elő egy esemény. A medián rPFS értéket az enzalutamiddal kezelt csoportban még nem érték el (95%-os CI: 13,8; nem érték el), a placebóval kezelt csoportban pedig 3,9 hónap volt (95%-os CI: 3,7; 5,4) (11 ábra). Az előre meghatározott beteg alcsoportokban (pl. életkor, kiindulási ECOG teljesítmény, kiindulási PSA és LDH-érték, Gleason-pontszám a diagnózis megállapításakor, viszcerális elváltozás a szűrővizit idején) konzisztens rPFS előny volt megfigyelhető. Az előre meghatározott kontrollvizsgálati rPFS elemzés, mely a vizsgálónak a radiológiai progresszióra vonatkozó értékelésén alapult, statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezelési csoportok között, mivel a radiológiai progresszió vagy halálozás kockázata 69,3%-kal csökkent [HR = 0,31 (95%-os CI: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. A medián rPFS az enzalutamiddal kezelt csoportban 19,7 hónap, míg a placebóval kezelt csoportban 5,4 hónap volt.



Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

11. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

A primer hatásossági összetett végpontok mellett statisztikailag szignifikáns javulás jelentkezett a következő, prospektíven meghatározott végpontok tekintetében is.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt medián idő az enzalutamiddal kezelt betegek esetében 28,0 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 10,8 hónap volt [HR = 0,35, 95%-os CI: (0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

A kiinduláskor értékelhető betegségben szenvedő betegek közül az enzalutamiddal kezelt betegek 58,8%-ánál (95%-os CI: 53,8, 63,7), míg a placebóval kezelt betegek 5,0%-ánál (95%-os CI: 3,0, 7,7) volt tapasztalható egy objektív lágyrész válasz. Az objektív lágyrész válasz tekintetében az enzalutamiddal kezelt csoport és a placebóval kezelt csoport közötti abszolút különbség [53,9% (95%-os CI: 48,5, 59,1), $p < 0,0001$] volt. Teljes remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 19,7%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 1,0%-nál figyeltek meg; részleges remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 39,1%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,9%-ánál figyeltek meg.

Az enzalutamid szignifikánsan, 28%-kal [HR = 0,718 (95%-os CI: 0,61, 0,84), p -érték $< 0,0001$] csökkentette a csontrendszeret érintő első esemény kockázatát. A csontrendszeret érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy műtéte prosztaták miatt, patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió, illetve a daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése céljából. Az elemzés 587, csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 389 esemény (66,3%) csontbesugárzás, 79 esemény (13,5%) gerincvelő kompresszió, 70 esemény (11,9%) patológiás csonttörés, 45 esemény (7,6%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 22 esemény (3,7%) csontműtét volt.

Az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, $p < 0,0001$).

A PCWG2 kritériumok szerinti PSA progresszióig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,2 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 2,8 hónap volt [HR = 0,17, (95%-os CI: 0,15, 0,20), p<0,0001].

Az enzalutamid kezelés 37,5%-kal csökkentette a FACT-P összpontszám romlásának kockázatát a placebóhoz képest (p<0,0001). A FACT-P összpontszám romlásáig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,3 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 5,6 hónap volt.

CRPC2 (AFFIRM) vizsgálat (korábban kemoterápiában részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Az enzalutamid hatásosságát és biztonságosságát metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak estében, akik docetaxelt és LHRH-analógot kaptak vagy orchiectomián estek át, egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. Összesen 1199 beteget randomizáltak 2:1 arányban naponta egyszer per os adott 160 mg enzalutamid (n = 800) vagy naponta egyszer adott placebokezelésre (n = 399). A betegeknek engedélyezték, de nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását (a megengedett legnagyobb napi dózis 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens szer volt). Bármelyik kezelési karra randomizált betegek tovább folytatták a kezelést a betegség progrediálásáig (amelyet radiológiai progresszió, vagy csontrendszeret érintő esemény jelenlétével definiáltak) és egy új szisztémás daganatellenes kezelés indításáig, el nem fogadható toxicitásig vagy a vizsgálatból való kilépésig.

Az alábbi demográfiai mutatók és kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 41 - 92), míg a rassz szerinti megoszlás az alábbi volt: 93% fehér bőrű, 4% fekete bőrű, 1% ázsiai és 2% egyéb. Az ECOG státusz pontszám 0 - 1 között volt a betegek 91,5%-ánál és 2 volt a betegek 8,5%-ánál; 28%-nál a Brief Pain Inventory score (rövid fájdalomértékelő kérdőív) átlaga ≥ 4 volt (a betegek által jelentett legrosszabb fájdalom átlaga az elmúlt 24 órában a randomizáció előtti hét nappal számolva). A legtöbb betegnek (91%-nak) volt csontáttéte és 23%-nak volt tüdő és/vagy máj visceralis érintettsége. A vizsgálat kezdetekor a randomizált betegek 41%-nak csak PSA progressziója, míg 59%-nak radiológias progressziója volt. A betegek ötvenegy százaléka (51%-a) kapott biszfoszfonátokat a vizsgálat kezdetekor.

Az AFFIRM vizsgálat kizárta az olyan betegeket, akinek betegsége hajlamossá tette őket a görcsökre (lásd 4.8 pont), illetve gyógyszereik ismertén csökkentették a görcsküszöböt, továbbá klinikailag jelentős cardiovascularis betegségek, pl. nem kezelt magas vérnyomás, közelmúltban átvészelt myocardialis infarktus vagy instabil angina, NYHA (New York Heart Association) III, illetve IV stádiumú szívelégtelenség (kivéve, ha az ejekciós frakció $\geq 45\%$), klinikailag jelentős kamrai aritmia vagy AV-blokk (állandó pacemaker nélkül) esetén.

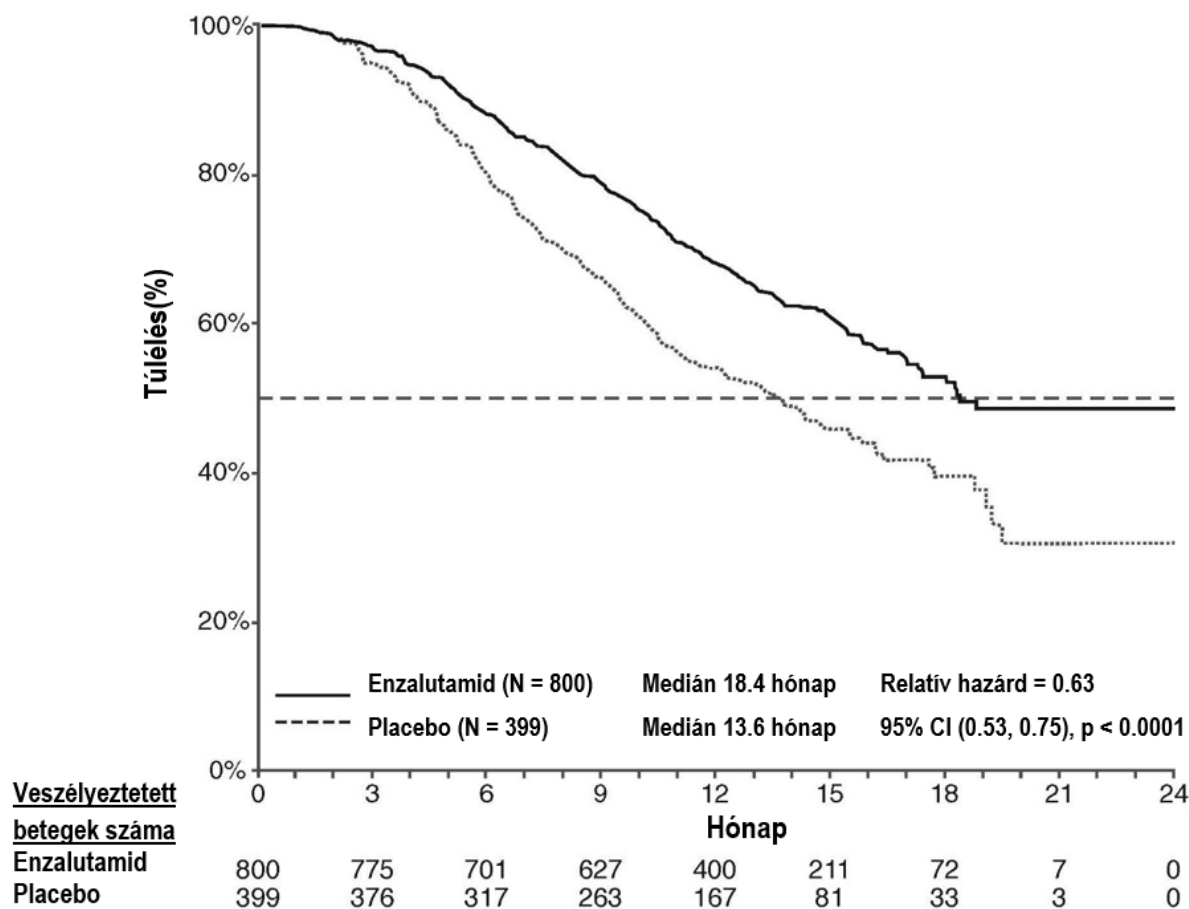
A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelte az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (6. táblázat és 12. és 13. ábra).

6. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

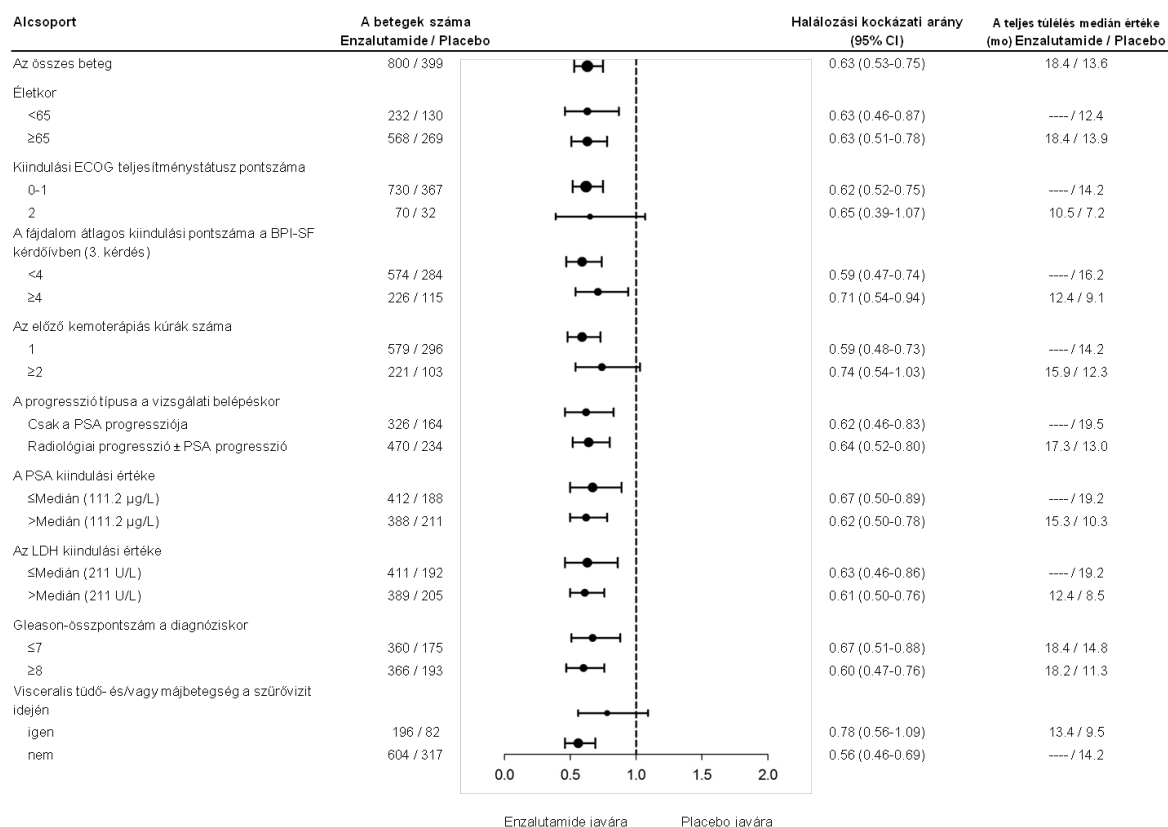
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Halál (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-érték ¹	p < 0,0001	
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nem érték el

1. A p-értéket az ECOG teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2) és az átlagos fájdalom pontszám (< 4% vs. > 4%) szerint stratifikált lograng-próba alapján határozták meg.
2. A relatív házárdot a stratifikált arányos házárd modell alapján határozták meg. A < 1 relatív házárd az enzalutamid előnyét jelenti.



12. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: *Prostate Specific Antigen* (prosztatáspecifikus antigén)

13. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban - relatív hazárd és 95%-os konfidencia intervallum

A teljes túlélésben tapasztalt javulás mellett a fő másodlagos végpontok (PSA progresszió, radiológiai progressziómentes túlélés, az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt idő) az enzalutamid esetében voltak előnyösebbek és statisztikailag szignifikánsak voltak a többszöri tesztelésre való beállítás után.

A radiológiai progressziómentes túlélés, amelyet a vizsgálatvezető értékelt RECIST 1.1-es verzió használatával, a lágyrész és a csontfelvételen 2 vagy több csontelváltozások megjelenése esetében 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 2,9 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,40 (95%-os CI: 0,35, 0,47) $p < 0,0001$]. Az elemzés 216 progressziómentes és 645 progresszióval járó halálesetet foglalt magában, amelyből 303 (47%) lágyrészprogresszió, 268 (42%) csontot érintő progresszió és 74 (11%) lágyrészt és csontot érintő progresszió miatt következett be.

Az 50%-os és 90%-os bizonyított PSA csökkenés 54,0%, illetve 24,8% volt az enzalutamiddal és 1,5%, illetve 0,9% volt a placebóval kezelt betegek esetében ($p < 0,0001$). A PSA-progresszió medián időtartama 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 3,0 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,25 (95%-os CI: 0,204, 0,303), $p < 0,0001$].

Az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt medián idő 16,7 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 13,3 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,69 (95%-os CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: sugárkezelés vagy műtét csont, patológiás csonttörés, gerincoszlop kompresszió miatt, illetve daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése érdekében. Az elemzés 448 csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 277 esemény (62%) csont besugárzása, 95 esemény (21%) gerincoszlop kompresszió, 47 esemény (10%) patológiás csonttörés, 36 esemény (8%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 7 esemény (2%) csontműtét volt.

9785-CL-0410 vizsgálat (enzalutamid abirateron után, áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél)

A vizsgálat egykaros vizsgálat volt, amelyet 214 olyan, progrediáló, áttétes CRPC-ben szenvedő betegnél végeztek, aki enzalutamidot (naponta egyszer 160 mg-ot) kapott, miután legalább 24 hétig abirateron-acetáttal és prednizzonnal végzett kezelésben részesült. A medián rPFS (radiológiai progressziótól mentes túlélés, a vizsgálat elsődleges végpontja) 8,1 hónap volt (95%-os CI: 6,1, 8,3). A vizsgálat során a teljes túlélésre vonatkozó medián OS értéket nem érték el. A PSA-válasz (definíció szerint legalább 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest) 22,4%-os volt (95%-os CI: 17,0, 28,6).

Annál a 69 betegnél, aki korábban már részesült kemoterápiában, a medián rPFS 7,9 hónap volt (95%-os CI: 5,5, 10,8). A PSA-válasz 23,2%-os volt (95%-os CI: 13,9, 34,9).

Annál a 145 betegnél, aki korábban nem részesült kemoterápiában, a medián rPFS 8,1 hónap volt (95%-os CI: 5,7, 8,3). A PSA-válasz 22,1%-os volt (95%-os CI: 15,6, 29,7).

Bár néhány betegnél korlátozott választ figyeltek meg az enzalutamiddal végzett kezelésre az abirateron után, ennek az eredménynek az oka jelenleg ismeretlen. A vizsgálati elrendezés sem azokat a betegeket nem tudta azonosítani, akiknek valószínűleg előnye származna a kezelésemből, sem azt az optimális sorrendet nem tudta megállapítani, amelyben az enzalutamidot és az abirateront alkalmazni kellene.

Idősek

A kontrollos vizsgálatokban az enzalutamiddal kezelt 5110 beteg közül 3988 beteg (78%) 65 éves és ennél idősebb, míg 1703 beteg (33%) 75 éves és ennél idősebb volt. A biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az enzalutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prosztatarák esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enzalutamid vízben rosszul oldódik. Az enzalutamid oldhatóságát kapril-kaproil-makrogolglycerid emulgeálószerrel/felületaktív anyaggal javítják. A preklinikai vizsgálatokban az enzalutamid felszívódása nőtt, kapril-kaproil-makrogolglyceridekben való feloldás esetén.

Az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait prosztatarákos betegekben és egészséges felnőtt férfiakban is értékelték. Az enzalutamid átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) egyszeri per os adagot követően betegekben 5,8 nap (tartomány: 2,8 nap - 10,2 nap) és a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg egy hónap alatt alakul ki. Napi per os alkalmazás mellett az enzalutamid az egyszeri dózis megközelítőleg 8,3-szorosának megfelelő értékben halmozódik fel. A plazmakoncentráció napi ingadozása alacsony (a csúcs/minimális koncentráció aránya 1,25). Az enzalutamid elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, itt keletkezik aktív metabolitja, amely az enzalutamiddal azonos aktivitású és körülbelül azzal megegyező plazmakoncentrációban található meg a vérben.

Felszívódás

Az enzalutamid a betegekben a bevétel után 1-2 órával éri el a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}). Humán tömegegyensúly vizsgálat alapján az enzalutamid orális felszívódása legalább 84,2%-os. Az enzalutamid nem szubsztátja az efflux transzporter P-gp-nek, sem a BCRP-nek. Az enzalutamid és aktív metabolitjának dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos C_{max} -értéke sorrendben 16,6 µg/ml (23% variációs koefficiens [CV]), illetve 12,7 µg/ml (30% CV).

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az felszívódás mértékére. Klinikai vizsgálatokban a Xtandi-t étkezéstől függetlenül adagolták.

Eloszlás

Az enzalutamid átlagos látszólagos megoszlási térfogata (V/D) betegekben egyszeri per os adagot követően 110 l (29% CV). Az enzalutamid megoszlási térfogata nagyobb, mint a test teljes víztérfogata, amely az elnyújtott extravasculáris eloszlásra utal. Rágcsálókban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és aktív metabolitja átjutnak a vér-agy gáton.

Az enzalutamid 97%-98%-ban kötődik plazmafahéjékhez, elsősorban albuminhoz. Aktív metabolitja 95%-ban kötődik plazmafahéjékhez. *In vitro* az enzalutamid és egyéb, erősen kötődő gyógyszerek (warfarin, ibuprofen és szalicilsav) között nem jelentkezett fehérjekötődésből történő kizorítás.

Biotranszformáció

Az enzalutamidnak nyújtott metabolizmusa van. Két fő metabolitja van a humán plazmában: N-dezmetil enzalutamid (aktív) és a karboxilsav-származék (inaktív). Az enzalutamid a CYP2C8 és kisebb mértékben a CYP3A4/5 enzimrendszeren metabolizálódik (lásd 4.5 pont), mindkettő szerepet játszik az aktív metabolit kialakulásában. *In vitro* az N-dezmetil enzalutamidot a karboxilészteráz 1 metabolizálja karboxilsav metabolittá, ami kismértékben szintén szerepet játszik az enzalutamid karboxilsav-származékká való metabolizációjában. *In vitro* az N-dezmetil enzalutamid nem metabolizálódott a CYP rendszereken.

Klinikai alkalmazás mellett az enzalutamid a CYP3A4 erős, a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora, míg a CYP2C8-ra nincs klinikailag jelentős hatása (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az enzalutamid átlagos látszólagos clearance-értéke (CL/F) betegekben 0,520 és 0,564 l/h között van.

A ¹⁴C-enzalutamid per os beadását követően a radioaktivitás 84,6%--a volt detektálható 77 nappal az adagolás után: 71,0%-a a vizeletből (elsősorban inaktív metabolitként, nyomnyi mennyiségű enzalutamiddal és aktív metabolittal), illetve 13,6%-a a székletből volt kimutatható (a dózis 0,39%-a változatlan enzalutamidként).

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, sem az OCT1-nek, illetve az N-dezmetil enzalutamid nem szubsztrátja a P-gp-nek vagy BCRP-nek.

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és fő metabolitjai nem gátolják az alábbi transzportereket klinikailag jelentős koncentrációban: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, és OAT1.

Linearitás

Nincs jelentős eltérés a lineáris dózisösszefüggéstől a 40-160 mg-os tartomány felett sem. Az enzalutamid és aktív metabolitjának egyensúlyi C_{min} értéke az egyes betegekben állandó maradt a krónikus kezelés több, mint egy éves időtartama alatt is, amely az idővel történő lineáris farmakokinetikára utal az egyensúlyi állapot elérése után.

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos vizsgálatot az enzalutamid esetében vesekárosodásban szenvedő betegekben. A > 177 μmol/l (2 mg/dl) kreatinin-szinttel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján nem szükséges dózismódosítás a ≥ 30 ml/min számolt kreatinin-clearance (CrCL) esetén (a Cockcroft-Gault egyenlet segítségével becsülve). Az enzalutamidot nem értékelték súlyos fokú vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/min) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél, ezen betegek kezelésekor elővigyázatosság ajánlott. Kevésbé valószínű, hogy az időszakos hemodialízis vagy folyamatos ambuláns peritoneális dialízis szignifikáns mértékben eltávolítaná az enzalutamidot.

Májkárosodás

A májkárosodás nem volt kifejezett hatással az enzalutamid, illetve aktív metabolitjának expozíciójára. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az egészséges kontrollokhoz képest az enzalutamid felezési ideje megkétszereződött (10,4 nap a 4,7 naphoz képest), ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze.

Az enzalutamid farmakokinetikáját vizsgálták a kiinduláskor enyhe (n = 6), illetve közepesen súlyos (n = 8) vagy súlyos (n = 8) májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A, B illetve C stádiumú) betegeknél és 22 statisztikailag illesztett, normál májműködéssel rendelkező kontrollalanynál. Az enzalutamid egyszeri 160 mg *per os* dózisát követően az enzalutamid AUC- és C_{max}-értéke enyhe károsodás esetén sorrendben 5%-kal és 24%-kal nőtt, közepes fokú károsodás esetén az enzalutamid AUC-értéke 29%-kal nőtt, a C_{max}-értéke pedig 11%-kal csökkent, súlyos fokú károsodásban szenvedő alanyoknál pedig az enzalutamid AUC- és C_{max}-értéke sorrendben 5%-kal nőtt és 41%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest. A szabad enzalutamid plusz a szabad aktív metabolit együttes értékei tekintetében az AUC 14%-kal, a C_{max} pedig 19%-kal nőtt enyhe károsodás esetén, és az AUC 14%-kal nőtt, a C_{max} pedig 17%-kal csökkent közepes károsodás esetén, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál pedig az AUC- és a C_{max}-értéke sorrendben 34%-kal nőtt és 27%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest.

Rassz

A kontrollós klinikai vizsgálatokban részt vett betegek legnagyobb része (> 75%) fehér bőrű volt. Japán és kínai, prosztatárakos betegeken végzett vizsgálatok farmakokinetikai adatainak alapján nincsenek klinikailag jelentős különbségek a populációk között. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait illetően előforduló lehetséges különbségek megítélésére más rasszokban.

Idősek

Az életkor enzalutamid farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban nem tapasztaltak klinikailag jelentős összefüggést az idős betegpopuláció farmakokinetikai elemzése során.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Vemhes egerek enzalutamid-kezelésének következményeként nőtt az embriofötális pusztulások, illetve a kültakarót és a csontokat érintő elváltozások előfordulása. Az enzalutamid esetében nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat, azonban patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során reprodukív rendszeren belül atrófiát, aspermiát/hipospermiát, illetve a hipertrófiát/hiperplasiát tapasztaltak, az enzalutamid farmakológiai aktivitásával összhangban. Az egerekkel (4 hetes), patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során az enzalutamidhoz köthető, a reprodukív szervekkel kapcsolatos változások között a prosztata és a mellékhere atrófiája által kialakult csökkenő szervtömeget figyeltek meg. Leydig-sejtes hypertrophia és/vagy hyperplasia volt megfigyelhető az egerek (4 hét) és a kutyák (39 hét) esetében. A reprodukív rendszer további változásai között az agyalapi mirigy hipertrófiáját/hiperplasiáját, patkányokban ondóhólyag atrófiát, illetve kutyákban testicularis hipospermiát és a tubuli seminiferi degenerációját figyelték meg. Nemi különbségeket figyeltek meg a patkányok emlőmirigyében (hímekben atrófia és nőstényekben lobularis hiperplasia). A reprodukív szervekben megfigyelt változások mindkét fajban összhangban voltak az enzalutamid farmakológiai aktivitásával és teljesen, illetve részlegesen rendeződtek egy 8 hetes felépülési időszak után. Nem figyeltek meg további jelentős változásokat egyéb szervek, beleértve a májat is, klinikai patológiájában vagy hisztopatológiájában egyik fajban sem.

Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai átjutnak a magzatokba. 30 mg/kg radioaktív ¹⁴C-enzalutamid (a maximális javallott humán adag közel 1,9-szerese) a vemhesség 14. napján szájon át történő alkalmazását követően patkányoknál, a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki a magzatban, mely 0,27 szövet/plazma aránnyal kisebb volt, mint az anyai plazmában. 72 órával az alkalmazást követően a magzati radioaktivitás a maximális koncentráció 0,08-szorosára csökkent.

Szoptató patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe. 30 mg/kg radioaktív ¹⁴C-enzalutamid (a maximális humán adag közel 1,9-szeresének) szájon át történő alkalmazását követően szoptató patkányokban a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki, és 3,54-szer nagyobb volt, mint az anyai plazmáé. A vizsgálatok eredményei azt is mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai az anyatejjel átjutnak az újszülött patkány szöveteibe, majd kiürülnek.

Az enzalutamid nem bizonyult genotoxikusnak a standard *in vitro* és *in vivo* tesztorozatban. Egy 6 hónapig tartó, transzgenikus rasH2 egerekkel végzett vizsgálatban az enzalutamid nem mutatott carcinogénitási potenciált (neoplastikus elváltozások hiánya) 20 mg/kg per nap dóziséig (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), ami a naponta 160 mg enzalutamidot kapó mCRPC-ben szenvedő betegeknél tapasztalt klinikai expozícióhoz (AUC_{24h} ~322 µg.h/ml) hasonló plazma expozíciót eredményezett.

Patkányokat két éven át naponta enzalutamiddal kezelve a daganatos események megnövekedett előfordulását észlelték. Ide tartoztak a jóindulatú thymoma, fibroadenoma az emlőmirigyekben, a jóindulatú Leydig-sejtes tumorok a herékben, az urothelium-papilloma, valamint a húgyhólyag-karcinóma hímeknél; jóindulatú granulosa-sejtes tumor a petefészkekben a nőstényeknél, továbbá az adenoma az agyalapi mirigy disztális részén mindkét nemnél. Nem zárható ki a thymoma, az agyalapi-mirigy-adenoma és az emlő fibroadenomája, valamint az urothelium-papilloma és a húgyhólyag-karcinóma humán vonatkozása.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula összetétele:

Kapril-kaproil makrogol-8-gliceridek

Butil-hidroxi-anizol (E320)

Butil-hidroxi-toluol (E321)

Kapszulahéj:

Zselatin

Szorbit-szorbitán oldat

Glicerin

Titán-dioxid (E171)

Tisztított víz

Jelölőfesték:

Fekete vas-oxid (E172)

Polivinil-acetát-ftalát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 lágy kapszulát tartalmazó PVC/PCTFE/alumínium buboréksomagolás karton tárcában. Egy kartondoboz 4 buboréksomagolást tartalmaz (112 lágy kapszula).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Xtandi-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Hatásmechanizmusa és az egereknél megfigyelt embriofetális toxicitás miatt, a Xtandi károsíthatja a fejlődő magzatot. A terhes vagy fogamzóképes nők védőeszköz, pl. gumikesztyű nélkül nem érintkezhetnek sérült vagy felnyitott Xtandi kapszulával. Lásd 5.3 pont „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/846/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. június 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg filmtabletta

Xtandi 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xtandi 40 mg filmtabletta

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

Xtandi 80 mg filmtabletta

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Xtandi 40 mg filmtabletta

Sárga, kerek filmtabletta, „E 40” mélynyomással.

Xtandi 80 mg filmtabletta

Sárga, ovális filmtabletta, „E 80” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xtandi javallott:

- monoterápiában, vagy androgéndepprivációs terápiával kombinálva, magas BCR- (biokémiai kiújulás) kockázatú, nem metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (nmHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akik nem alkalmasak mentő sugárkezelésre, (lásd 5.1 pont).
- androgéndepprivációs kezeléssel kombinációban metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (mHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).
- magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (CRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).
- sikertelen androgéndepprivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont).
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progresszív.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az enzalutamiddal történő kezelést a prosztatarák kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 160 mg enzalutamid (négy darab 40 mg-os filmtabletta vagy két darab 80 mg-os filmtabletta) napi egyszeri dózisban.

Azoknál a CRPC-ben vagy mHSPC-ben szenvedő betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a kezelés alatt a gyógyszeres kasztrációt luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) analóggal folytatni kell.

A magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek kezelhetők Xtandi-val LHRH-analóggal kombinációban vagy anélkül. Az LHRH-analóggal kombinációban vagy anélkül Xtandi-t kapó betegek esetében a kezelés felfüggeszthető, ha a PSA a 36 hetes kezelés után nem kimutatható (< 0,2 ng/ml). A kezelést újra kell kezdeni, ha a PSA $\geq 2,0$ ng/ml-re emelkedett a korábbi radikális prostatectomián átesett betegek esetében vagy $\geq 5,0$ ng/ml-re a korábbi primer sugárkezelésen átesett betegek esetében. Ha a PSA a 36 hetes kezelés után kimutatható ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelést folytatni kell (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a beteg elfelejti bevenni a Xtandi-t a szokásos időben, úgy az orvos által előírt adagot a szokásos időponthoz képest a lehető leghamarabb be kell venni. Amennyiben a beteg az egész napi adagot kihagyja, úgy a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Ha a beteg ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitást vagy elviselhetetlen mellékhatást tapasztal, az adagolást egy hétre, vagy a tünetek ≤ 2 -es súlyossági fokúra való javulásáig fel kell függeszteni, majd a kezelést ugyanazzal a dózissal, vagy szükség esetén csökkentett dózissal kell tovább folytatni (120 mg vagy 80 mg).

Erős CYP2C8 inhibitorokkal való együttadás

Az erős CYP2C8 inhibitorok együttes adása kerülendő, amennyiben lehetséges. Amennyiben az erős CYP2C8-inhibitorok együttadása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni. Az erős CYP2C8 inhibitor együttes adásának abbahagyása esetén az enzalutamid dózist a CYP2C8-inhibitorral végzett kezelés elindítás előtt adott dózissal kell visszaállítani (lásd 4.5 pont).

Idősek

Az adag módosítása idős betegeknél nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (Child–Pugh A, B, C stádium). Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont). Súlyos fokú vesekárosodás vagy végstádiumú vesebetegség esetén elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az enzalutamidnak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása a felnőtt férfiakkal előforduló CRPC-ben, mHSPC-ben vagy magas BCR-kockázatú nmHSPC indikációkban.

Az alkalmazás módja

A Xtandi *per os* alkalmazásra javallt. A filmtablettákat nem szabad szétvágni, összetörni, vagy összerágni vízzel, egészben kell lenyelni, azok étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehetők.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők (lásd 4.6 és 6.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Görcsrohamok kockázata

Az enzalutamid alkalmazása görcsrohamokkal társult (lásd 4.8 pont). Görcsök kialakulásakor a kezelés folytatásáról esetenként kell dönteni.

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

Xtandi-t kapó betegeknél ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PRES reversibilis neurológiai rendellenesség, amelynek gyorsan kialakuló tünetei között előfordulhatnak görcsrohamok, fejfájás, zavartság, vakság és egyéb látás- és neurológiai zavarok, esetleg hypertensio. A PRES diagnózisát képalkotó eljárással – lehetőleg mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal – készített agyi felvétellel kell igazolni. A Xtandi adagolásának felfüggesztése javasolt az olyan betegeknél, akiknél PRES alakult ki.

Második rosszindulatú primer daganatok

Az enzalutammal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban második rosszindulatú primer daganatok eseteit jelentették. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett események – és amelyek az enzalutammal kezelt betegnél gyakrabban fordultak elő, mint a placebóval – az alábbiak voltak: húgyhólyagkarcinoma (0,3%), vastagbél adenokarcinoma (0,2%), átmeneti sejtes karcinoma (0,2%) és rosszindulatú melanoma (0,2%).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy haladéktalanul forduljanak orvosukhoz, ha gyomor-bél rendszeri vérzés, makroszkópos haematuria jeleit észlelik, vagy egyéb tünetek, például dysuria vagy sürgős vizelési kényszer alakul ki náluk az enzalutamid-kezelés során.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az enzalutamid egy erős enzim induktor és számos gyakran szedett gyógyszer hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd a példákat a 4.5 pontban). Emiatt meg kell vizsgálni az egyidejűleg szedett gyógyszereket az enzalutamid-kezelés indításakor. Az enzalutamid egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek számos metabolizáló enzim és transzporter érzékeny szubsztrátjai (lásd 4.5 pont) általánosságban kerülendő, ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával.

Warfarinnal és kumarin-típusú antikoagulánsokkal való együttes adagolás kerülendő. Amennyiben a Xtandi-t a CYP2C9 enzimrendszeren metabolizálódó antikoagulánssal adják együtt (például warfarinnal vagy acenokumarollal), kiegészítő nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozás szükséges (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Elővigyázatosság szükséges súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, ugyanis az enzalutamidot ebben a betegpopulációban nem vizsgálták.

Súlyos fokú májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg, ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége továbbra is ismeretlen. Várhatóan azonban megnő a dinamikus egyensúlyi koncentrációk eléréséhez szükséges idő, és szintén megnőhet a maximális farmakológiai hatásig, valamint az enzimindukció jelentkezéséig és csökkenéséig eltelt idő (lásd 4.5 pont).

Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

A III. fázisú vizsgálatokban nem vehettek részt azok a betegek, akiknél a közelmúltban (a megelőző 6 hónapban) myocardialis infarctus vagy (a megelőző 3 hónapban) instabil angina fordult elő, illetve, akik NYHA (New York Heart Association) III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben (kivéve, ha a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) 45% vagy annál nagyobb volt), bradycardiában vagy kezeletlen hypertóniában szenvedtek. Ezt figyelembe kell venni, ha a Xtandi-t ilyen betegeknél írják fel.

Az androgen deprivációs kezelés meghosszabíthatja a QT-intervallumot

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepel a QT-szakasz megnyúlása vagy fennállnak ennek kockázati tényezői, és azoknál a betegeknél, akik párhuzamosan olyan gyógyszert kapnak, amely meghosszabbíthatja a QT-intervallumot (lásd 4.5 pont), a Xtandi-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a haszon/kockázat arányt, beleértve a Torsade de pointes esetleges kialakulását.

Alkalmazás kemoterápiával

A Xtandi és citotoxikus kemoterápia egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Az enzalutamid együttes adásának nincs klinikailag jelentős hatása az intravénás docetaxel farmakokinetikai tulajdonságaira (lásd 4.5 pont), ennek ellenére nem zárható ki a docetaxel-indukálta neutropénia előfordulásának növekedése.

Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag bőrkiütés vagy arc-, nyelv-, ajak- vagy garatödéma – figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions – SCAR) jelentettek. A gyógyszer rendelésekor a beteget figyelmeztetni kell a bőrreakciókhoz kapcsolódó jelekre és tünetekre, valamint azok fokozott ellenőrzésére.

A Xtandi monoterápiaként alkalmazva magas BCR kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél

Az EMBARK vizsgálat eredményei alapján, a Xtandi monoterápiaként, vagy androgéndeprivációs kezeléssel kombinációban alkalmazva nem egyenértékű kezelési lehetőségek a magas BCR kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek esetén (lásd a 4.8. és 5.1. pontok). A Xtandi androgéndeprivációs kezeléssel kombinációban előnyben részesítendő kezelési lehetőségnek, kivéve azokat az eseteket, amikor az androgéndeprivációs kezelés kiegészítése elfogadhatatlan toxicitást vagy kockázatot eredményezhet.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (kevesebb, mint 23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

CYP2C8 gátlók

A CYP2C8 enzimrendszer fontos szerepet játszik az enzalutamid eliminációjában és az aktív metabolit létrehozásában. Az erős CYP2C8 inhibitor gemfibrozil (600 mg naponta kétszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 326%-kal nőtt, míg a C_{max} -érték 18%-kal csökkent. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 77%-kal nőtt, a C_{max} -érték pedig 19%-kal csökkent. A CYP2C8 enzimrendszer erős inhibitorai (pl. gemfibrozil) az enzalutamid-kezelés során kerülendőek, illetve elővigyázatossággal alkalmazandók. Amennyiben az erős CYP2C8 inhibitorok együtt adása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

CYP3A4 gátlók

A CYP3A4 kevésbé jelentős szerepet játszik az enzalutamid metabolizmusában. Az erős CYP3A4-inhibitor itraconazol (200 mg naponta egyszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 41%-kal nőtt, míg a C_{max} -értékre nem volt hatással. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 27%-kal nőtt, míg a C_{max} ebben az esetben sem változott. Nincs szükség adagmódosításra a Xtandi és CYP3A4 inhibitorok együttes adása esetén.

CYP2C8 és CYP3A4 induktorok

A közepesen erős CYP2C8- és erős CYP3A4 induktor, rifampicin (600 mg naponta egyszer) egészséges férfi önkénteseknek történő, *per os* adagolását követően az enzalutamid és az aktív

metabolitjának AUC-értéke 37%-kal csökkent, mialatt a C_{max} változatlan maradt. A Xtandi és a CYP2C8- és CYP3A4-induktorok együttes adagolása esetén nincs szükség adagmódosításra.

Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

Enzimindukció

Az enzalutamid egy erős enzim induktor és számos enzim és transzporter szintézisét fokozhatja; ezért számos, gyakran szedett gyógyszerrel, amelyek ezen enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai, kölcsönhatás várható. A plazmakoncentráció csökkenése jelentős lehet, és a klinikai hatás elvesztéséhez vagy csökkenéséhez vezethet. Emellett fennáll a fokozott aktív metabolitképződés kockázata. Az enzimindukció a következő enzimeket érintheti: CYP3A a májban és a bélben, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és uridin-5'-difoszfát-glukuronoziltranszferáz (UGT-k – glukuronid konjugáló enzimek). Néhány transzportert is indukálhat, pl. a multidrug rezisztencia protein 2-t (MRP2) és a szerves anion transzporter polipeptid 1B1-t (OATP1B1).

In vivo vizsgálatok szerint az enzalutamid a CYP3A4 erős és a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora. Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) érzékeny CYP szubsztrátok egyszeri per os adagjaival történő együttes adása prosztatarákos betegekben a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) AUC-jának 86%-os csökkenését, az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) AUC-jának 56%-os csökkenését és az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) AUC-jának 70%-os csökkenését okozta. Az UGT1A1 enzimet is indukálhatta. Egy metasztatizáló kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban a Xtandi (160 mg naponta egyszer) nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást az intravénásan alkalmazott docetaxel (75 mg/m² 3 hetente adott infúzióban) farmakokinetikájára. A docetaxel AUC-je 12%-kal [mértani középárány (GMR) = 0,882 (90%-os CI: 0,767, 1,02)], míg a C_{max} -érték 4%-kal [GMR = 0,963 (90%-os CI: 0,834, 1,11)] csökkent.

Metabolizmus vagy aktív transzport útján eliminálódó bizonyos gyógyszerekkel kölcsönhatások várhatók. Ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával, akkor ezek a gyógyszerek kerülendők vagy óvatossággal adandók. Paracetamol alkalmazása után a májkárosodás kockázata feltehetően nagyobb az egyidejűleg enzim induktorokkal kezelt betegeknél.

Ez az alábbi gyógyszereket érintheti, de nem korlátozódtak a következőkre:

- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Daganatellenes gyógyszerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproesav)
- Antipszichotikumok (pl. haloperidol)
- Antitrombotikumok (pl. acenokumarol, warfarin, klopidozigrél)
- Béta-blokkolók (pl. bizoprolol, propranolol)
- Kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Szívglükozidok (pl. digoxin)
- Kortikoszteroidok (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Altató-nyugtató szerek (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- Immunszuppresszánsok (pl. takrolimusz)
- Protonpumpa-inhibitorok (pl. omeprazol)
- A CYP3A4 enzimrendszeren metabolizált sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)
- Pajzsmirigyre ható szerek (pl. levotiroxin)

Az enzalutamid teljes indukciós potenciálja valószínűleg csak a kezelés elindítása után 1 hónappal jelentkezik, amikor az enzalutamid koncentráció dinamikus egyensúlyi állapotú plazmaszintet ér el, viszont enyhébb indukciós hatások már akár korábban is megfigyelhetők. A CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy UGT1A1-szubsztrát gyógyszert szedő betegek esetében meg kell vizsgálni a farmakológiai hatások valószínűsíthető csökkenését (vagy annak növekedését aktív

metabolitok képződése esetén) az enzalutamid-kezelés első hónapjában, és meg kell fontolni az adagmódosítást. Az enzalutamid hosszú felezési idejét figyelembe véve (5,8 nap, lásd 5.2 pont), az enzimekre kifejtett hatása az enzalutamid-kezelés abbahagyását követően egy hónapig vagy ennél tovább is elhúzódhat. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer adagjának fokozatos csökkentésére lehet szükség az enzalutamid-kezelés leállításakor.

CYP1A2 és CYP2C8 szubsztrátok

Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) nem okoz klinikailag jelentős változásokat a koffein (CYP1A2 szubsztrát) vagy a pioglitazon (CYP2C8-szubsztrát) AUC- vagy C_{max} -értékben. A pioglitazon AUC-je 20%-kal emelkedett, míg a C_{max} -érték 18%-kal csökkent. A koffein AUC- és C_{max} -érték sorrendben 11%-kal, illetve 4%-kal csökkent. Nincs szükség adagmódosításra a Xtandi és egy CYP1A2- vagy CYP2C8-szubsztrát együttes adása esetén.

P-gp szubsztrátok

In vitro adatok alapján az enzalutamid az efflux transzporter P-gp gátlója lehet. Az enzalutamid enyhe gátló hatását figyelték meg a P-gp-re dinamikus egyensúlyi állapotban prosztatarákban szenvedő betegeknél, akik egyszeri orális dózisú próba P-gp szubsztrát digoxint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A digoxin AUC-je 33%-kal, a C_{max} -értéke 17%-kal emelkedett. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerek, amelyek a P-gp szubsztrátjai, pl. kolhicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, elővigyázatossággal alkalmazandóak Xtandi-val történő együttes adagolás esetén, illetve esetükben adagmódosítás lehet szükséges az optimális plazmakoncentráció fenntartása érdekében.

BCRP szubsztrátok

Egyensúlyi állapotban az enzalutamid nem okozott klinikailag jelentős változást a próba emlőrák rezisztencia protein (BCRP) szubsztrát rozuvasztatin expresszió alkalmával prosztatarákban szenvedő betegek esetén, akik egyszeri orális dózisú rozuvasztatint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A rozuvasztatin AUC-je 14%-kal csökkent, a C_{max} -értéke 6%-kal emelkedett. A Xtandi és a BCRP szubsztrát egyidejű alkalmazásakor nincs szükség a dózis módosításra.

MRP2, OAT3 és OCT1 szubsztrátok

In vitro adatok alapján az MRP2 (a bélben), valamint a szerves anion transzporter protein 3 (OAT3) és a szerves kation transzporter 1 (OCT1) (szisztémás) gátlása nem zárható ki. Elméletileg ezeknek a transzportereknek az indukciója is előfordulhat, de ezen hatások eredője jelenleg nem ismert.

Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT-intervallumot

Mivel az androgén deprivációs kezelés meghosszabbíthatja a QT-intervallumot, a Xtandi QT-intervallumot ismerten meghosszabbító vagy torsades de pointes kialakulására hajlamosító gyógyszerekkel, mint például az I/A osztályba (például kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba (például amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel, metadonnal, moxifloxaccinnal, antipszichotikumokkal stb. történő együttadását alaposan meg kell fontolni (lásd 4.4 pont).

Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az enzalutamid expozíciójának mértékére. Klinikai vizsgálatokban a Xtandi-t étkezéstől függetlenül adagolták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Az Xtandi terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan humán adatok nem állnak rendelkezésre; ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korban lévő nőknél. Ez a gyógyszer káros lehet a magzatra, vagy alkalmazása terhes nőknél vetélést okozhat (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nem ismert, hogy az enzalutamid vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Óvszer használata szükséges az enzalutamid-kezelés alatt és a kezelést követő 3 hónapon keresztül, amennyiben a beteg szexuálisan aktív életet folytat egy terhes nővel. Fogamzóképes korban lévő nőekkel folytatott szexuális kapcsolat során óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Az enzalutamid ellenjavallt terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők esetében (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Szoptatás

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Nem ismert, hogy az enzalutamid megjelenik-e a humán anyatejben. Az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletek során az enzalutamidnak a reprodukív rendszerre történő hatását igazolták hím patkányokban és kutyákban (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xtandi mérsékelt hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre, ugyanis pszichiátriai és neurológiai eseteket, beleértve görcsrohamot jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell annak a lehetséges kockázatáról, hogy gépjárművezetés és a gépek kezelése közben pszichiátriai és neurológiai eseményeket tapasztalhatnak. Nem végeztek vizsgálatokat az enzalutamid gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásának értékelésére.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az aszténia/fáradtság, hőhullám, magas vérnyomás, csonttörések, illetve elesés. További fontos mellékhatások: ischaemiás szívbetegség és görcsroham.

Görcsroham az enzalutamidot szedő betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál, valamint a bicalutamiddal kezelt betegek 0,3%-ánál fordult elő.

Ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindrómát jelentettek enzalutamiddal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriság kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kontrollos klinikai vizsgálatokban és post-marketing adatok alapján megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás és gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: leukopenia, neutropenia Nem ismert*: thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: arcödéma, nyelvödéma, ajaködéma, garatödéma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: szorongás Nem gyakori: vizuális hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: fejfájás, memóriazavar, amnesia, figyelemzavar, dysgeusia, nyugtalan láb szindróma, kognitív zavar Nem gyakori: görcsroham [¶] Nem ismert*: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori: ischaemiás szívbetegség [†] Nem ismert*: QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hőhullám, magas vérnyomás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: hányinger, hányás, hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: bőrszárazság, viszketés Nem ismert*: erythema multiforme, bőrképződés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: törések [‡] Nem ismert*: izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori: gynecomastia, emlőbimbó-fájdalom [#] , emlőérzékenység [#]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: asthenia, fáradtság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nagyon gyakori: elesés

* Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó.

¶ A „Convulsiók” (beleértve a convulsiót, grand mal convulsiót, komplex partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, és a status epileptikus) szűk SMQ-val (szabványosított MedDRA lekérdezés) értékelve. Beleértve a szövődményekkel járó, halálhoz vezető görcsrohamok ritka esetét is.

† A „Szívizominfarctus” és „Egyéb ischaemiás szívbetegség” (beleértve a következő preferált kifejezéseket, amelyeket legalább két olyan betegnél megfigyeltek, akik randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban vettek részt: angina pectoris, arteria coronaria betegsége, szívizominfarctus, akut szívizominfarctus, akut coronaria syndroma, instabil angina, szívizomischaemia és arteria coronaria arteriosclerosis) szűk SMQ-kal értékelve

‡ Beleértve minden olyan preferált kifejezést, ami a csontok tekintetében a „törés” szót tartalmazza.

A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid mellékhatásai.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Görcsroham

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 5110 betegből 31 betegnél (0,6%), míg a placebót kapó betegek közül négnél (0,1%) és a bicalutamidot kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkálációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos

vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

A görcshajlamot mutató betegekkel végzett (1,6%-uk anamnézisében szerepelt görcsroham), egykaros, a görcsrohamok incidenciáját értékelő 9785-CL-0403 (UPWARD) vizsgálatban az enzalutamiddal kezelt 366 betegből 8-nál (2,2%) jelentkezett görcsroham. A kezelési időtartam mediánja 9,3 hónap volt.

Nem ismert, hogy az enzalutamid hogyan csökkenti a görcküszöböt, ez azonban kapcsolatban lehet az *in vitro* vizsgálatokból származó adatokkal, amelyek szerint az enzalutamid és aktív metabolitja hozzákötődik és gátolhatja a GABA-szabályozott kloridion-csatorna aktivitását.

Ischaemiás szívbetegség

Randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az ischaemiás szívbetegség az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek 3,5%-ánál fordult elő, a placebóval és ADT-vel kezelt betegek 2%-ához képest. Az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek közül 14 betegnél (0,4%), a placebóval és ADT-vel kezelt betegek közül háromnál (0,1%) jelentkezett halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség.

Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek 9%-ánál fordult elő ischaemiás szívbetegség. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt egyetlen betegnél sem fordult elő halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén egy (0,3%) ilyen eset fordult elő.

Gynaecomastia

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 29 (8,2%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) gynaecomastia; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 159/354 (44,9%) volt. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető, a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek közül pedig 3 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú gynaecomastia.

Emlőbimbó-fájdalom

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 11 (3,1%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőbimbó-fájdalom; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 54/354 (15,3%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőbimbó-fájdalom.

Emlőérzékenység

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 5 (1,4%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőérzékenység a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 51/354 (14,4%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőérzékenység.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az enzalutamidnak nincs antidotuma. Túladagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni és általános szupportív kezelést kell alkalmazni az 5,8 napos felezési idő figyelembevételével. Túladagolás esetén a betegek görcsrohamok fokozott kockázatának lehetnek kitéve.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: hormon antagonisták és hasonló készítmények, antiandrogének, ATC kód: L02BB04.

Hatásmechanizmus

A prosztatarák közismerten androgénérzékeny és reagál az androgénreceptor közvetítette jelátvitel gátlására. Az alacsony, vagy akár nem mérhető androgén szérumszint ellenére az androgénreceptor közvetítette jelátvitel továbbra is hozzájárul a betegség progrediálásához. Az androgénreceptoron keresztül daganatsejt-növekedés serkentése sejtmagba történő áthelyeződést és DNS kötődést igényel. Az enzalutamid az androgénreceptor közvetítette jelátvitel erős gátlója, amely az androgénreceptor közvetítette jelátviteli folyamat több lépését gátolja. Az enzalutamid kompetitíven gátolja az androgén kötődését az androgénreceptorhoz, és ebből következően az aktivált receptorok sejtmagba történő áthelyeződését és az aktivált androgénreceptor kötődését a DNS-hez, még az androgénreceptor fokozott expressziója esetén és a prosztataráksejtek antiandrogén szerekre történő rezisztenciája esetén is. Az enzalutamid-kezelés csökkenti a prosztataráksejtek növekedését, illetve a daganatos sejtek elpusztulását és a daganat regresszióját indukálhatja. Preklinikai vizsgálatokban az enzalutamidnak nem volt androgénreceptor-agonista aktivitása.

Farmakodinámiás hatások

A korábbi docetaxellel végzett kemoterápiára nem reagáló betegek bevonásával végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban (AFFIRM) az enzalutamiddal kezelték 54%-nál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál figyelték meg a PSA kiindulási szinthez viszonyított legalább 50%-os csökkenését.

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett másik III. fázisú klinikai vizsgálatban (PREVAIL) az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, $p < 0,0001$).

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban (TERRAIN) az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a bicalutamiddal kezelt betegeknél, 82,1%, illetve 20,9% (különbség = 61,2%, $p < 0,0001$).

Egy egykaros vizsgálatban (9785-CL-0410), amelyben korábban legalább 24 hétig abirateronnal (és prednizzonnal) kezelt betegek vettek részt, a betegek 22,4%-ánál észlelték a PSA kiindulási szintjének legalább 50%-os csökkenését. Az anamnézisben szereplő kemoterápiát tekintve azon betegek aránya, akiknél a PSA-szint legalább 50%-os csökkenése bekövetkezett, 22,1% volt a korábban kemoterápiában nem részesült betegeknél, és 23,2% a korábban kemoterápiában részesülteknél.

Az MDV3100-09 nem metasztatizáló és metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (STRIVE), az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 81,3%, illetve 31,3% (különbség = 50,0%, $p < 0,0001$).

Az MDV3100-14 nem metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (PROSPER), a placebóval kezelt betegeknél a bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os

csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 76,3%, illetve 2,4% (különbség = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az enzalutamid hatásosságát három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban igazolták [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], amelyeket olyan progresszív prosztatákban szenvedő betegeken végeztek, akiknél a betegség az androgéndepivációs kezelés [LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia utáni állapot] mellett progrediált. A PREVAIL vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesített metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek vettek részt, míg az AFFIRM vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben részesített, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket választottak be, és a PROSPER vizsgálatba nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket. Minden beteg folytatta a kezelést az LHRH-analóggal, vagy kétoldali orchidectomián esett át. Az mHSPC-ben szenvedő betegeknél is igazolták a hatásosságot egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Egy másik randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálat [MDV3100-13 (EMBARC)] magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél igazolta a hatásosságot. Minden beteg LHRH-analóg-kezelésben részesült, vagy kétoldali orchidectomián esett át, ha másképp nem rendelkeztek róla.

Az aktív kezelési karokon a Xtandi-t orálisan, napi 160 mg-os dózisban alkalmazták. Mind az öt klinikai vizsgálat (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM és PREVAIL) kontrollesoportjában a betegek placebót kaptak, valamint a betegeknél nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását.

A szérumban PSA-szintjének változásai önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Ezért mind az öt vizsgálatban azt ajánlották, hogy a betegek addig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg teljesülnek a kezelés felfüggesztésére vagy megszakítására vonatkozó kritériumok, amelyeket az alábbi rész tartalmaz külön-külön minden vizsgálatra.

MDV3100-13 (EMBARC) vizsgálat (magas BCR-kockázatú, nem áttétes HSPC-ben szenvedő betegek)

Az EMBARK vizsgálatba 1068 magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő beteget vontak be 1:1:1 arányban randomizálva: naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid ADT-vel egyidejűleg ($n = 355$), naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid nyílt elrendezésű monoterápiaként ($n = 355$) és naponta szájon át szedett placebo ADT-vel egyidejűleg ($n = 358$) (az ADT a definíció szerint leuporelin). Minden beteg átesett kuratív célú, definitív kezelésként végzett radikális prostatectomián, vagy sugárkezelésen (a brachyterápiát is ideértve) vagy mindkettőn. A betegeknél egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) által igazoltan nem-metasztatikus betegséggel kellett rendelkezniük, valamint a biokémiai kiújulás kockázatának magasnak kellett lennie (definíció szerint a PSA-érték duplázódási ideje ≤ 9 hónap). A betegeknél ezenfelül ≥ 1 ng/ml PSA-értékkel kellett rendelkezniük, ha a prosztaták elsődleges kezeléseiként radikális prostatectomián (sugárkezeléssel kombinációban vagy anélkül) estek át, vagy a legalacsonyabb érték (nadír) felett legalább 2 ng/ml PSA-értékkel, ha csak sugárkezelésen estek át. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik korábban prostatectomián estek át, és a vizsgáló által meghatározottak szerint alkalmasak voltak a mentő (salvage) sugárkezelésre.

A betegeket a szűrőkor mért PSA-érték (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), a PSA-érték duplázódási ideje (≤ 3 hónap vs. > 3 hónap és ≤ 9 hónap közötti érték) és a korábbi hormonális kezelés (volt korábbi hormonális kezelés vs. nem volt korábbi hormonális kezelés) alapján stratifikálták. Azon betegeknél, akiknek a PSA-értéke a 36. héten nem volt kimutatható ($< 0,2$ ng/ml), a kezelést a 37. héten felfüggesztették, majd akkor indították újra, amikor a PSA-értékek korábbi prostatectomián átesett rendelkező betegek esetében $\geq 2,0$ ng/ml-re, míg a prostatectomia nélküli betegek esetében $\geq 5,0$ ng/ml-re emelkedtek. Azon betegeknél, akiknek a PSA-értéke a 36. héten kimutatható volt ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelés felfüggesztés nélkül folytatódott, egészen addig, amíg a kezelés végleges befejezésének a kritériumai nem teljesültek. A kezelés végleges leállítására akkor került sor, amikor a radiográfiai progresszió kialakulását az első helyi értékelést követően a központi végzett ellenőrzés is megerősítette.

A demográfiai és kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak a három kezelési csoport között. A teljes medián életkor a randomizáláskor 69 év volt (tartomány: 49,0–93,0). A teljes populációban a legtöbb beteg fehér bőrű (83,2%) volt, 7,3% ázsiai és 4,4% fekete bőrű volt. A PSA-érték medián duplázódási ideje 4,9 hónap volt. A betegek 74%-a esett át definitív kezelésként radikális prostatectomián, 75%-a esett át sugárterápián (beleértve a brachyterápiát is), 49%-a pedig mindkettőn. A betegek 32%-a esetén a Gleason-pontszám ≥ 8 volt. A betegek 92%-ánál az Eastern Cooperative Oncology Group szerinti teljesítménystatusz (ECOG PS) 0, a betegek 8%-ánál pedig 1 volt a vizsgálatba való belépéskor.

Az enzalutamid és ADT csoportba randomizált betegeknél az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS) volt a placebo és ADT csoportba randomizált betegekhez képest. A metasztázismentes túlélés definíció szerint a randomizálástól a radiológiai progresszióig vagy a vizsgálat alatti elhalálozásig eltelt idő volt, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

A többszörösenvizsgált másodlagos végpontok a PSA progressziójáig eltelt idő, egy következő daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő és a teljes túlélés voltak. A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid csoportba randomizált betegeknél egy másik, többszörösen vizsgált másodlagos végpont az MFS volt a placebo és ADT csoportban lévő betegekhez képest.

Az enzalutamid és ADT, illetve a monoterápiás kezelés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az MFS terén a placebo és ADT csoporthoz képest. A legfontosabb hatásossági eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

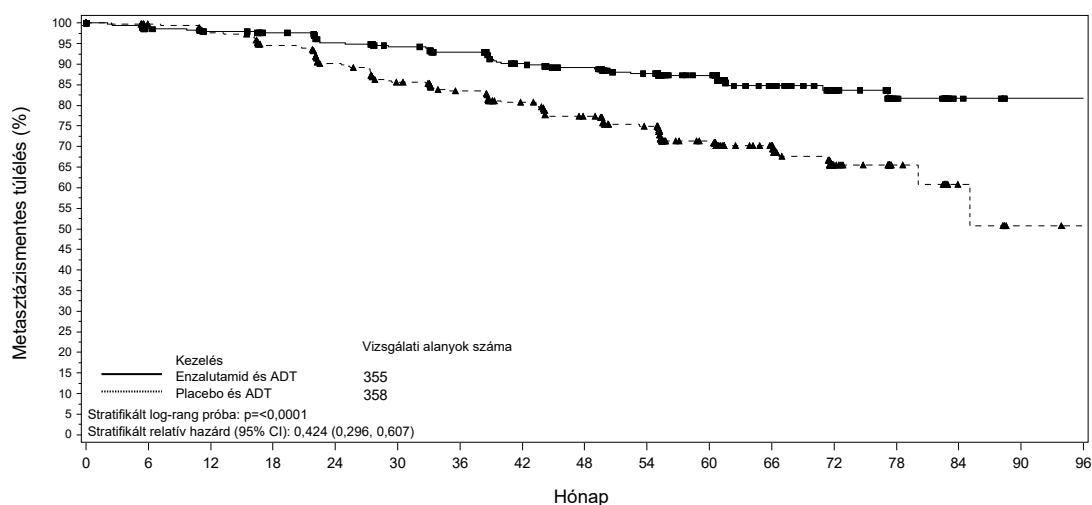
2. táblázat: Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamid és ADT, placebo és ADT vagy monoterápiaként alkalmazott enzalutamid hatásosságának összefoglalása (beválasztás szerinti - intent to treat analízis).

	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Metasztázismentes túlélés¹			
Események száma (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
A PSA progressziójáig eltelt idő⁶			
Események száma (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő			
Események száma (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)

	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Teljes túlélés⁸			
Események száma (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medián, hónapok (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

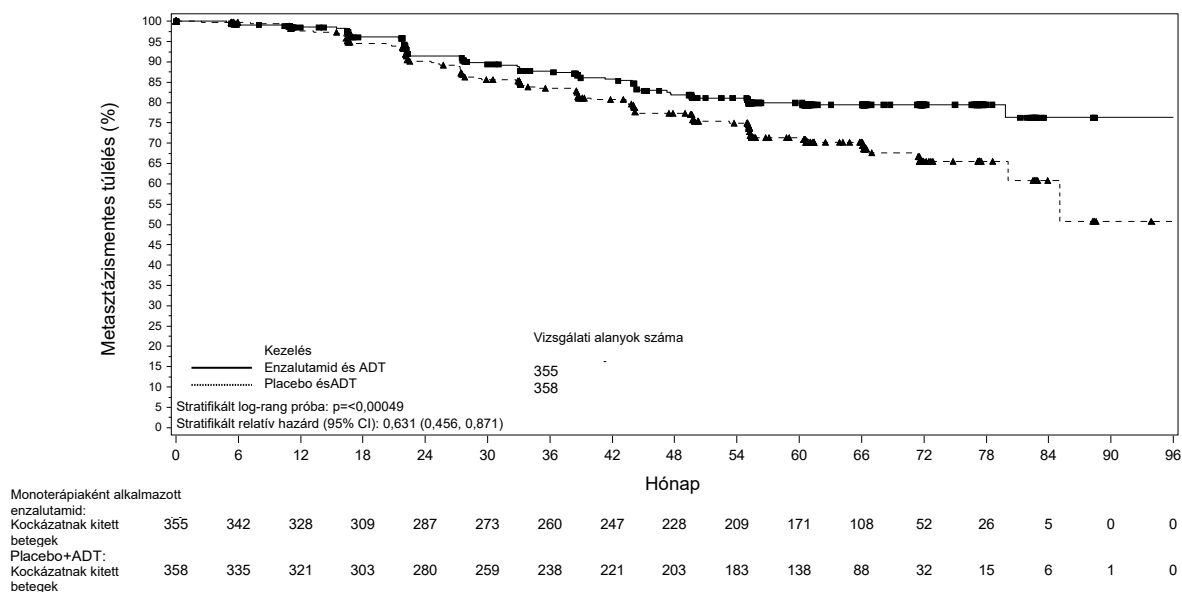
NR = Nem érték el.

- 61 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
- A legkorábbi hozzájáruló esemény alapján (radiológiai progresszió vagy halál).
- Kaplan-Meier-becslések alapján.
- A relatív hazard a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális kezelés alapján stratifikált Cox-regressziós modellen alapul.
- A kétoldali P-érték a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális terápia alapján stratifikált log-rang próbán alapul.
- A Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) kritériumainak megfelelő PSA-progresszió alapján.
- A prosztaták daganatellenes kezelésének első, a kiindulási állapot meghatározása utáni alkalmazása alapján.
- Az előre meghatározott időközi elemzés alapján, amelynek az adatok lezárásának dátuma 2023. január 31. volt, valamint 65 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
- Az eredmény nem érte el az előre meghatározott kétoldali szignifikanciaszintet ($p \leq 0,0001$).



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Enzalutamid és ADT Kockázatnak kitett betegek	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Placebo+ADT: Kockázatnak kitett betegek	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

1. ábra: Az MFS Kaplan-Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat enzalutamid és ADT vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti - intent to treat analízis)



2. ábra: Az MFS Kaplan-Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat monoterápiaként alkalmazott enzalutamid vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

Enzalutamid és ADT, vagy placebo és ADT kezelés során történő ADT-alkalmazást követően a tesztoszteronszint rövid idő alatt kasztrációs szintre csökkent, és alacsony maradt a kezelés 37. heti megszakításáig. A kezelés megszakítást követően a tesztoszteronszint fokozatosan kiindulásközeli értékre emelkedett. A kezelés újraindítását követően ismét kasztrációs szintre csökkent. Az enzalutamid monoterápiás karon a kezelés megkezdését követően a tesztoszteronszint megemelkedett, majd a kezelés megszakításakor visszatért a kiindulási szintre. Az enzalutamid-kezelés újraindítása után ismét megemelkedett.

9785-CL-0335 (ARCHES) vizsgálat (metasztatizáló HSPC-ben szenvedő betegek)

Az ARCHES vizsgálatban 1150 bevont, mHSPC-ben szenvedő beteget randomizáltak 1:1 arányban enzalutamid és ADT kezelésre vagy placebo és ADT kezelésre (ADT: LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia). A betegeknek vagy napi egyszer 160 mg enzalutamidot (n = 574) vagy placebót alkalmaztak (n = 576).

Csonfelvétellel (csontérintettség esetén) vagy az áttétek (lágyszöveti érintettség esetén) CT- vagy MR-vizsgálattal igazoltan metasztatizáló prosztatatarákban szenvedő betegek vehettek részt. Azok a betegek, akiknél a betegség csak a kismedencei nyirokcsomókat érintette, nem vehettek részt.

Legfeljebb 6 ciklus docetaxel-kezelés alkalmazása megengedett volt a betegeknek, ha az utolsó ciklust 2 hónapon belül befejezték az 1. naphoz képest és a docetaxel kezelés alatt és után nem igazoltak betegségprogressziót.

Ismert agyi metasztázis vagy annak gyanúja, leptomeninxeket érintő betegség, kórtörténetben szereplő görcsroham vagy bármely, potenciálisan görcsrohamhoz vezető állapot fennállása esetén, a betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a két kezelési csoportban. A randomizáció idején a medián életkor 70 év volt mindkét kezelési karon. A teljes betegpopuláció legnagyobb része (80,5%) fehér bőrű volt; 13,5%-a ázsiai, 1,4%-a pedig fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítményszám (Performance Status; PS) pontszám a vizsgálat kezdetekor 0 volt betegek 78%-ánál és 1 volt a betegek 22%-ánál. A betegeket a betegség kis, illetve nagy

volumene és a prosztatatarák kezelésére alkalmazott korábbi docetaxel-terápiája alapján stratifikálták. A betegek 37%-ánál kis volumenű volt a betegség, míg a betegek 63%-ánál nagy volumenű. A betegek 82%-a nem kapott korábbi docetaxel-terápiát, 2%-uk 1-5 ciklust, 16%-uk pedig 6 korábbi ciklust kapott. Az egyidejű docetaxel-kezelése nem volt engedélyezett.

Az elsődleges végpont – amelyet független központi értékeléssel állapítottak meg – a radiológiailag progressziómentes túlélés (radiographic progression-free survival, rPFS) volt, ami a meghatározás szerint a randomizációtól a következők közül az első bekövetkeztéig tart: radiológiailag észlelhető progresszió első objektív bizonyítéka, vagy (bármilyen okból, a randomizációtól a vizsgálati gyógyszer leállítását követően 24 héten belül bekövetkező) halál.

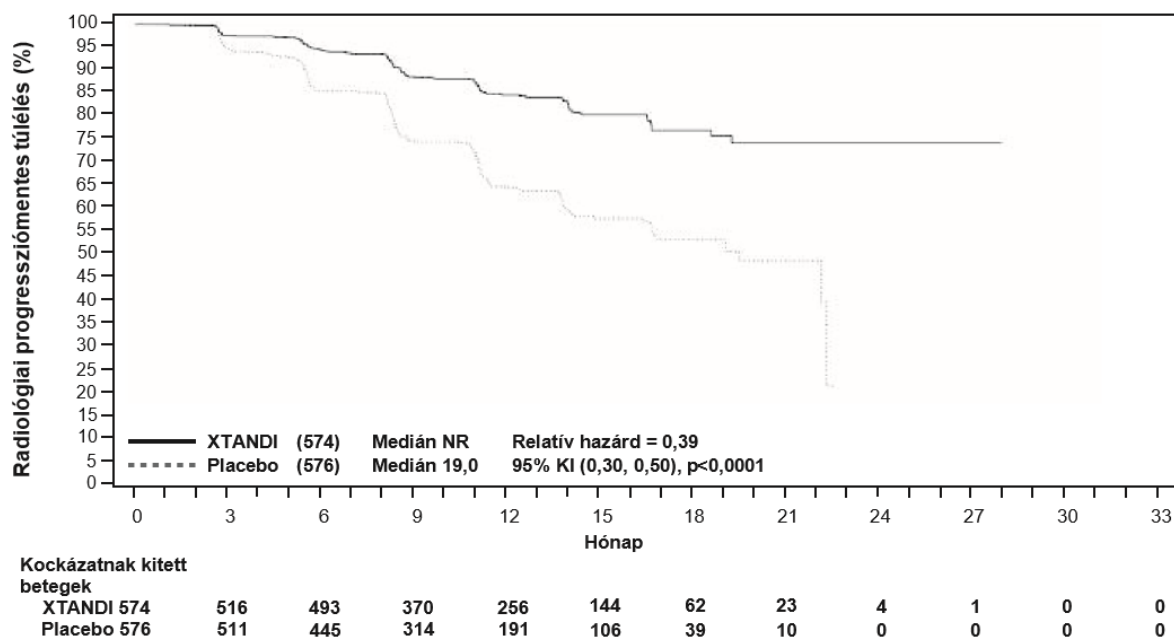
Az enzalutamiddal a placebohoz képest egy rPFS kockázatának statisztikailag szignifikáns, 61%-os csökkenése volt tapasztalható [HR = 0,39 (95%-os CI: 0,30, 0,50); $p < 0,0001$]. A kis vagy nagy kiterjedésű betegségben szenvedő betegek, valamint a korábbi docetaxel-kezelésben részesült és nem részesült betegek rPFS eredményei összhangban voltak. Az egy rPFS eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamid karon, a placeboval kezelt csoportban pedig 19,0 hónap volt (95%-os CI: 16,6; 22,2).

3. táblázat: Enzalutamiddal vagy placeboval kezelt betegek hatásossági eredményei az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

	Enzalutamid és ADT (n = 574)	Placebo és ADT (n = 576)
Radiológiai progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	NR	19,0 (16,6, 22,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
p-érték ²	p < 0,0001	

NR = nem érték el.

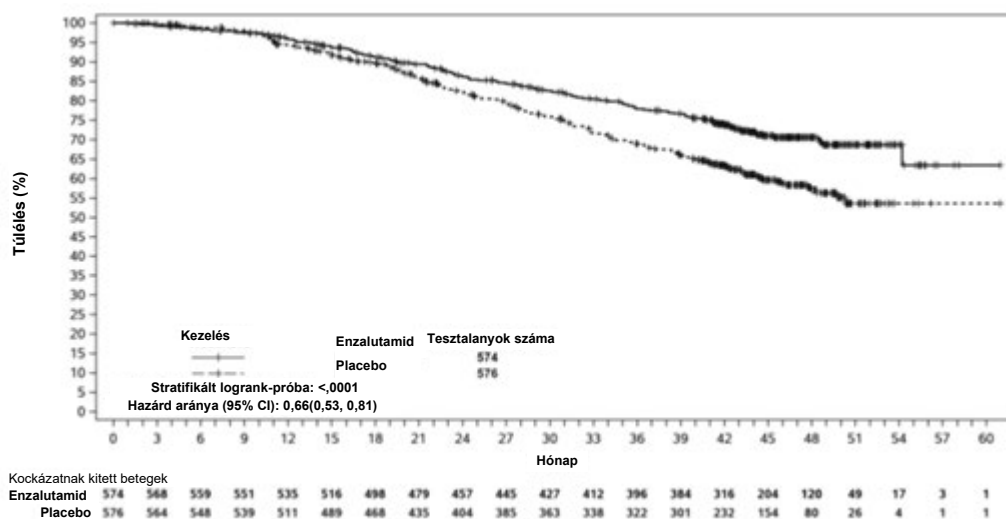
1. Brookmeyer és Crowley módszerrel számolták.
2. A betegség volumene (kis vs. nagy volumen) és a korábbi docetaxel alkalmazás (volt vagy nem volt) szerint stratifikálták.



3. ábra: Az rPFS Kaplan–Meier-féle görbéi a ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

A vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont magában foglalta a PSA progrediálásáig eltelt időt, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő, a nem mérhető (0,2 µg/l alá csökkent) PSA-szint és az objektív válaszarány (RECIST 1.1 független értékelés alapján). Az enzalutamiddal kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóval összehasonlítva minden, korábban megadott másodlagos végpont esetében.

Egy másik, a vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A teljes túlélés előre meghatározott végső elemzésekor - amelyet 356 halálesetet észlelésekor végeztek – a halálozás kockázatának statisztikailag szignifikáns 34%-os csökkenését figyelték meg az enzalutamid csoportban, a placebo csoporthoz viszonyítva [relatív hazard (HR) = 0,66, (95%-os CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. A teljes túlélés medián utánkövetési idejét egyik csoportban sem érték el. A becsült medián utánkövetési idő 44,6 hónap volt minden beteg esetén (lásd a 4. ábrát).



4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

MDV3100-14 (PROSPER) vizsgálat (nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A PROSPER vizsgálatba 1401, tünetmentes, magas kockázatú, nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akik folytatták az androgén deprivációs kezelést (ADT; amit LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia előtti állapotként határoztak meg). A betegeknél elvárás volt, hogy a PSA-értékük duplázódási ideje ≤ 10 hónap, a PSA-szintjük ≥ 2 ng/ml legyen, és hogy a nem metasztatizáló betegségüket az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés [blinded independent central review (BICR)] igazolja.

A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek az anamnézisében enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, és olyan betegek is, akik görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham, görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, vagy a prosztatatarájkjuk miatt bizonyos kezeléseket kaptak (pl. kemoterápia, ketokonazol, abirateron-acetát, aminoglutetimid és/vagy enzalutamid), nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta egyszer adott 160 mg enzalutamid- ($n = 933$) vagy placebokezelésre ($n = 468$). A betegeket a Prostate Specific Antigen (prosztataszpecifikus antigén; PSA) érték duplázódási ideje (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), és a csontok kezelését célzó szerek alkalmazása (igen vagy nem) szerint stratifikálták.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokon. A randomizáció idején a medián életkor 74 év volt az enzalutamidot kapó kezelési karon, és 73 év volt a placebót kapó kezelési karon. A vizsgálatban résztvevő legtöbb beteg

(körülbelül 71%) fehér bőrű volt; 16% ázsiai és 2% fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítménystátusz a betegek nyolcvanegy százalékánál (81%) 0, illetve 19%-uknál 1 volt.

A MFS volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a randomizáció és a radiológiai progresszió között eltelt idő, vagy a kezelés felfüggesztését követő 112 napon belül, radiológiai progresszió bizonyítéka nélkül bekövetkezett halál. A vizsgálatban értékelt fő másodlagos végpont volt a PSA progresszió időtartama, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő (TTA; *time to first use of new antineoplastic therapy*), a teljes túlélés (OS; *overall survival*). További másodlagos végpont volt a citotoxikus kemoterápia első alkalmazásáig eltelt idő és a kemoterápia-mentes túlélés. Az eredményeket lásd alább (4. táblázat).

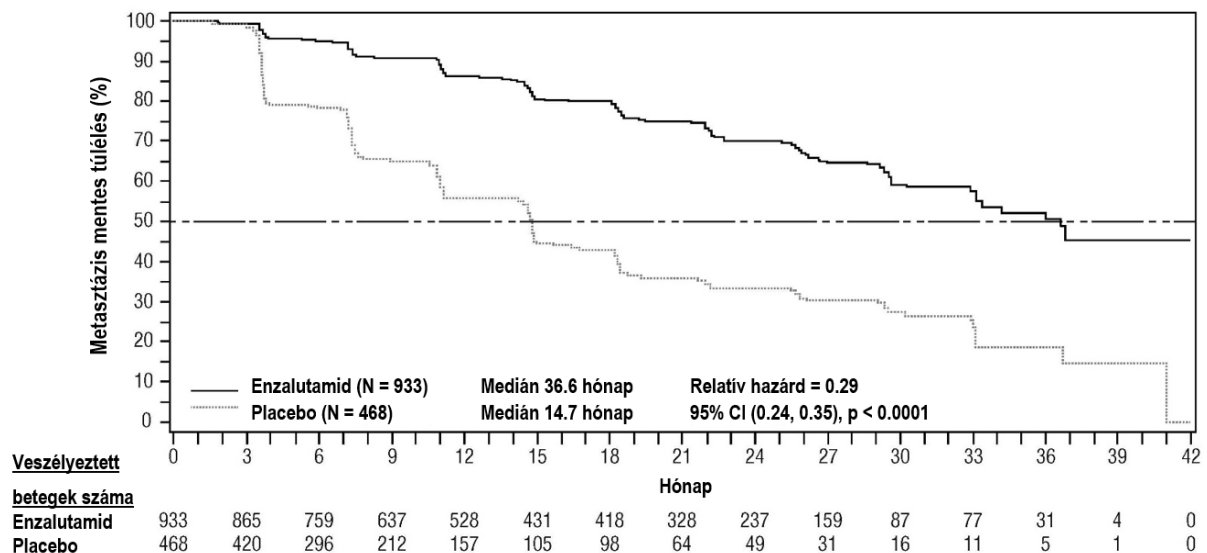
Az enzalutamiddal, a placebohoz képest, statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 71%-kal csökkent [HR = 0,29 (95%-os CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. A medián MFS 36,6 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid karon, szemben a 14,7 hónappal (95%-os CI: 14,2; 15,0) a placebokaron. Konzisztens MFS eredményeket tapasztaltak a betegek összes, előre meghatározott alcsoportjában, beleértve a PSADT-t (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), a demográfiai régiót (Észak-Amerika, Európa, világ többi része), az életkort (< 75 éves vagy ≥ 75 éves), a csontok kezelését célzó szer korábbi alkalmazását (igen vagy nem). (lásd 5. ábra)

4. táblázat A PROSPER vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

	Enzalutamid (n = 933)	Placebó (n = 468)
Elsődleges végpont		
Metasztázismentes túlélés		
Események száma (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-érték ³	p < 0,0001	
Fő másodlagos hatásossági végpontok		
Teljes túlélés⁴		
Események száma (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-érték ³	p = 0,0011	
A PSA progressziói eltelt idő		
Események száma (%)	208 (22,3).	324 (69,2).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-érték ³	p < 0,0001	
Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő		
Események száma (%)	142 (15,2).	226 (48,3).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-érték ³	p < 0,0001	

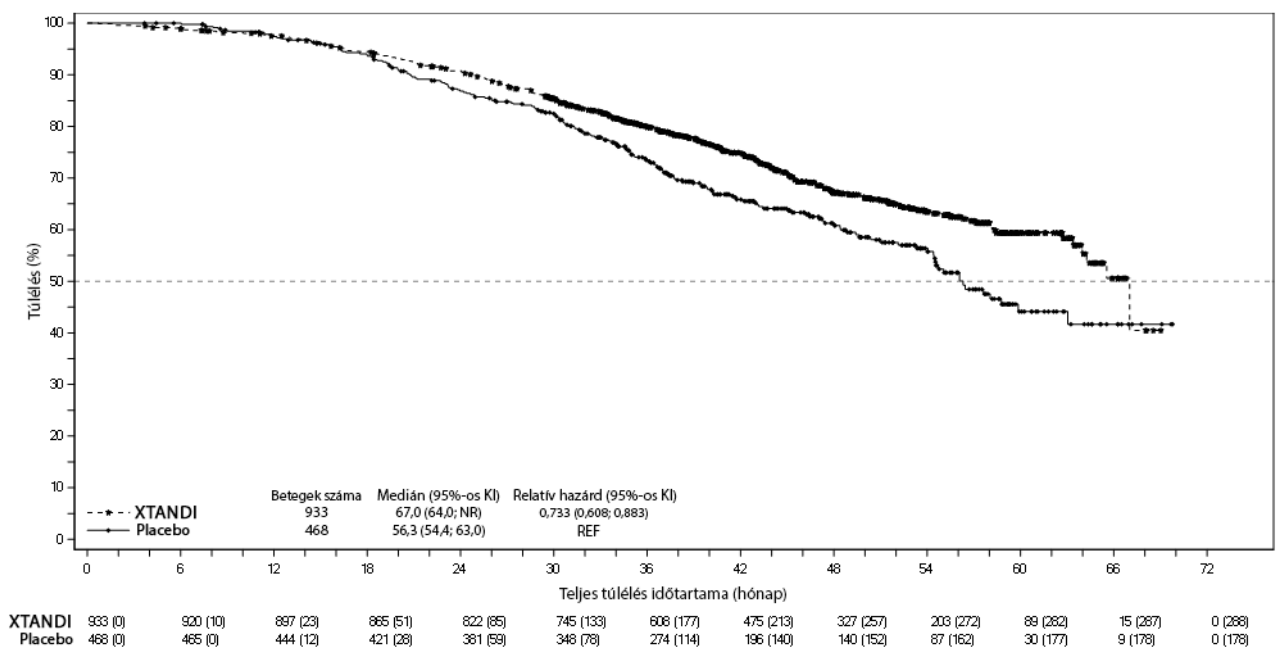
NR = nem érték el

1. Kaplan–Meier-féle becslés alapján.
2. A HR a Cox-féle regressziós, a PSA-érték duplázódási ideje, és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált modellen alapul (a kezelés az egyetlen kovariáns). A HR aránya a placebohoz képest, ahol < 1 azt jelenti, hogy jobb az enzalutamid.
3. A p-érték a PSA-érték duplázódási ideje (< 6 hónap; > 6 hónap) és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált log-rang próbán alapul.
4. Egy előzetesen meghatározott interim analízis keretében 2019. október 15-ig bezárólagosan begyűjtött adatok alapján.



5. ábra: A metasztázis-mentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

A teljes túlélés végső elemzésekor, amikor 466 halálesetet észleltek, az enzalutamid-kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 26,6%-os csökkenésével járt együtt [relatív hazard (HR) = 0,734, (95%-os CI: 0,608; 0,885), $p < 0,0011$] (lásd 6. ábra) a placebokezeléshez viszonyítva. A medián utánkötési idő 48,6 az enzalutamid, illetve 47,2 hónap volt a placebo csoportban. Az enzalutamiddal kezelt betegek 33%-a, valamint a placebóval kezelt betegek 65%-a részesült legalább egy további daganatellenes kezelésben, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

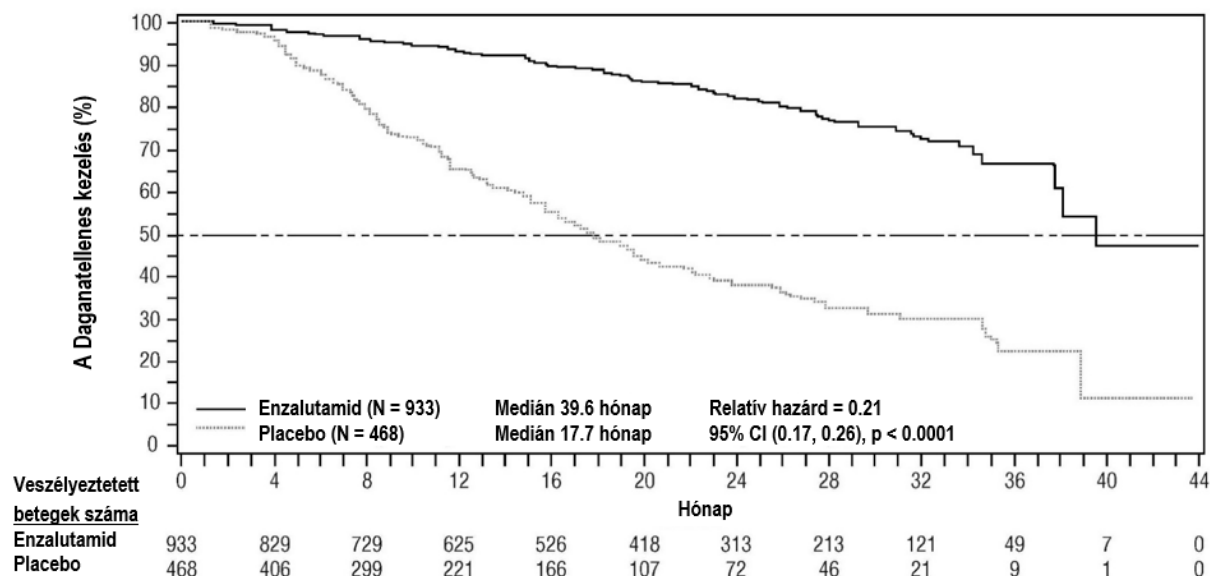


6. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

Az enzalutamiddal a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a PSA progresszió relatív kockázata 93%-kal csökkent [HR = 0,07 (95%-os CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. A PSA progresszióig eltelt medián idő 37,2 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az

enzalutamid karon, szemben a 3,9 hónappal (95%-os CI: 3,8; 4,0) a placebokaron.

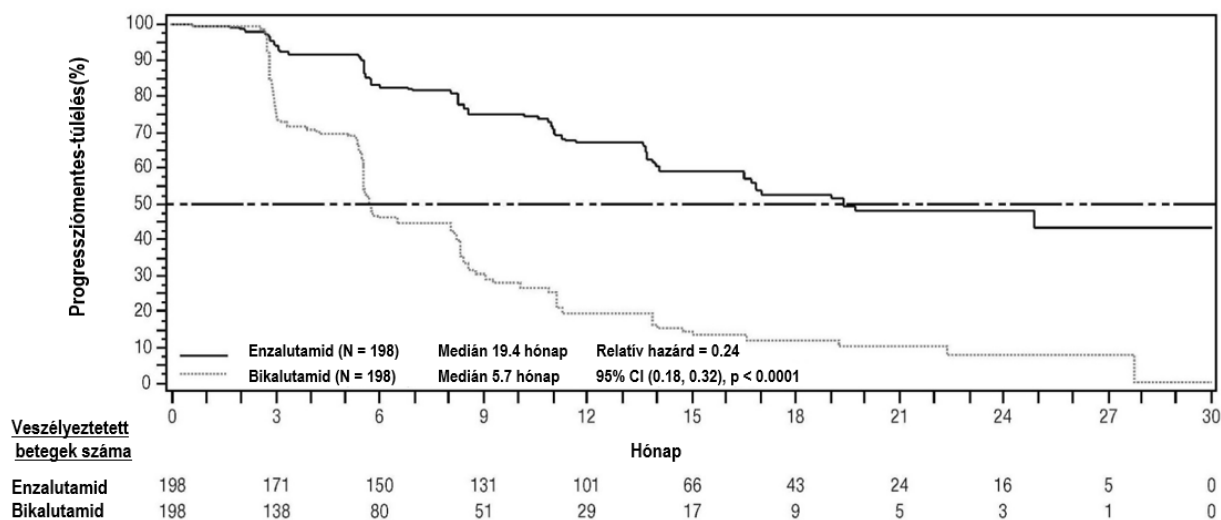
Az enzalutamiddal a placebohoz képest, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható [HR = 0,21 (95%-os CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő 39,6 hónap volt (95%-os CI: 37,7; NR) az enzalutamid karon, szemben a 17,7 hónappal (95%-os CI: 16,2; 19,7) a placebokaron. (lásd 7. ábra)



7. ábra: Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő Kaplan-Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

MDV3100-09 (STRIVE) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesített, nem metasztatizáló/metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A STRIVE vizsgálatba 396, olyan, a primer androgén deprivációs kezelés ellenére szerológiai vagy radiológiai progressziót mutató, nem metasztatizáló vagy metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid ($n = 198$) vagy naponta egyszer 50 mg bikalutamid kezelésre ($n = 198$) randomizáltak. A PFS volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a randomizáció és a radiológiai progresszió, a PSA progrediálásának legkorábbi objektív bizonyítéka között eltelt idő, vagy a vizsgálat időtartama alatti halál. A medián PFS 19,4 hónap (95%-os CI: 16, 5, nem érték el) volt az enzalutamid csoportban, míg 5,7 hónap (95%-os CI: 5,6, 8,1) volt a bikalutamid csoportban [HR = 0,24 (95%-os CI: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Az enzalutamid konzisztens előnyét figyelték meg a bikalutamiddal szemben, a PFS szempontjából, a betegek összes előre meghatározott alcsoportjában. A nem metasztatizáló alcsoportban ($n = 139$), az enzalutamiddal kezelt 70 betegből összesen 19-nek (27,1%), és a bikalutamiddal kezelt 69 betegből 49-nek (71,0%) volt PFS eseménye (összesen 68 esemény). A relatív hazárd 0,24 volt (95%-os CI: 0,14; 0,42), és egy PFS eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamiddal kezelt csoportban, ami viszont 8,6 hónap volt a bikalutamiddal kezelt csoportban. (lásd 8. ábra)



8. ábra: Progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a STRIVE vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

9785-CL-0222 (TERRAIN) vizsgálat (kemoterápia naiv, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A TERRAIN vizsgálatba 375, olyan kemo- és antiandrogén-terápiában még nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid (n = 184) vagy naponta egyszer 50 mg bicalutamid kezelésre (n = 191) randomizáltak. A medián progressziómentes túlélés 15,7 hónap volt az enzalutamid, míg 5,8 hónap volt a bicalutamid mellett [HR = 0,44 (95%-os CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. A progressziómentes túlélés a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a betegség objektív radiológiai progressziója a független központi értékelés alapján, csonttal összefüggő események, új daganatellenes kezelés megkezdése vagy bármilyen okból bekövetkezett halál. A PFS előny a betegek összes előre meghatározott alcsoportjánál következetesen észlelhető volt.

MDV3100-03 (PREVAIL) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Összesen 1717, aszimptomatikus vagy kevés tünetet mutató, korábban kemoterápiában nem részesült beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik naponta egyszer, orálisan alkalmazott 160 mg-os enzalutamid (n = 872) vagy orálisan adott placebokezelésben (n = 845) részesültek. A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek vizszerális elváltozásuk volt, anamnézisükben enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, illetve görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham vagy görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, valamint a prosztatatarájkjuk miatt közepesen súlyos vagy súlyos fájdalomban szenvedtek, nem vehettek részt a vizsgálatban. A vizsgálati kezelést a betegség progrediálásáig (radiológiai progresszióra, csontrendszeret érintő eseményre vagy klinikai progresszióra utaló bizonyíték) és egy citotoxikus kemoterápia vagy vizsgálati kezelés indításáig, vagy el nem fogadható toxicitásig folytatták.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 71 év volt (tartomány: 42 - 93), míg a rassz szerinti megoszlás a következő volt: 77% fehér bőrű, 10% ázsiai, 2% fekete bőrű és 11% egyéb vagy ismeretlen rassz. Az ECOG teljesítmény státusz pontszám 0 volt a betegek 68%-ánál és 1 volt a betegek 32%-ánál. A kiindulási fájdalmat a Brief Pain Inventory Short Form (rövid fájdalomértékelő kérdőív; az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom 0-10-es skálán) alapján a betegek 68%-a 0 és 1 közöttinek (tünetmentes), illetve a betegek 32%-a 2 és 3 közöttinek (enyhe tünetek) értékelte. A vizsgálat

kezdetekor a betegek kb. 45%-ának megmérhető lágyszövet elváltozása, míg 12%-ának vizcerális (tüdő és/vagy máj) metasztatizáció volt.

A primer hatásossági összetett végpontok a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A primer végpontok mellett az előnyt a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, a legjobb összes lágyszövetremisszió, a csontrendszeret érintő első esemény, a PSA-válasz (minimum 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest), a PSA-progresszióig eltelt idő és a FACT-P összpontszám csökkenéséig eltelt idő alapján is értékelték.

A radiológiai progresszió értékelése szekvenciálisan végzett képalkotó vizsgálatok segítségével történt a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2; prosztatákkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoport) kritériumok (csontléziók esetén) és/vagy a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1; a terápiára kapott válasz értékelésére használt kritériumok szolid tumorok esetén) kritériumok (lágyszövet léziók esetén) szerint. Az rPFS elemzése a progresszió központilag felülvizsgált radiológiai értékelésén alapult.

A teljes túlélés előzetesen meghatározott időközi elemzésekor, amikor 540 halálesetet észleltek, az enzalutamid kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 29,4%-os csökkenésével járt együtt [HR = 0,706, (95%-os CI: 0,60-0,84), $p < 0,0001$]. 784 haláleset észlelése után egy aktualizált túlélés analízist végeztek. Az elemzés eredményei összhangban voltak az időközi elemzés megállapításaival (5. táblázat). Az ismételt elemzés alapján az enzalutamiddal kezelt betegek 52%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 81%-a részesült további, áttétes CRPC elleni terápiában, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

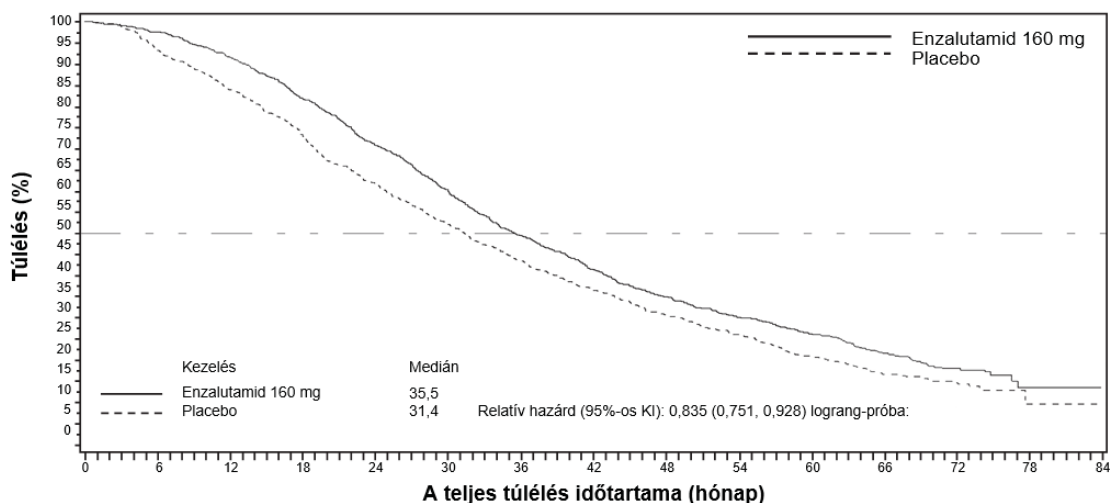
A PREVAIL vizsgálat 5 éves adatainak végső elemzése a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns, tartós emelkedettségét mutatta az enzalutamiddal kezelt betegeknek a placebóval összehasonlítva [HR = 0,835, (95%-os CI: 0,75, 0,93); p -érték = 0,0008], annak ellenére, hogy a placebót kapók 28%-a enzalutamid-kezelésre váltott a karok felcserélése után. Az 5 éves, összesített túlélési arány 26% volt az enzalutamid-karon és 21% volt a placebokaron.

5. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

	Enzalutamid (n = 872)	Placebó (n = 845)
Előre meghatározott időközi elemzés		
Halálesetek száma (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p-érték ¹	$p < 0,0001$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Frissített túlélés elemzés		
Halálesetek száma (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p-érték ¹	$p = 0,0002$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
5 éves túlélés elemzés		
Halálesetek száma (%)	689 (79)	693 (82)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
p-érték ¹	$p = 0,0008$	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

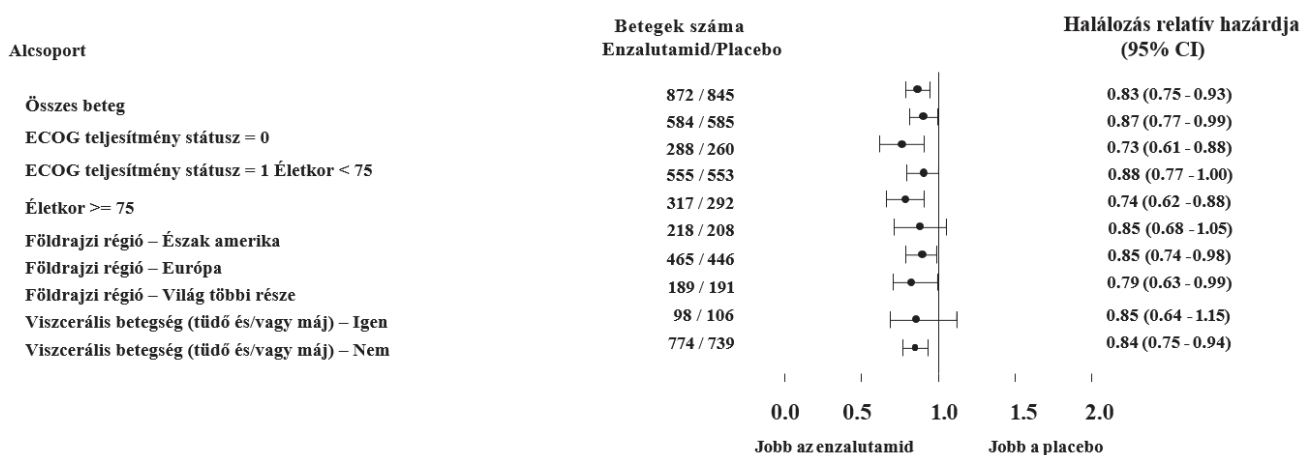
NR = Nem érték el

1. A p-értéket nem a stratifikált log-rang teszt alapján határozták meg.
2. A relatív hazard értékét a nem stratifikált arányos hazard modell alapján határozták meg. A <1 relatív hazard az enzalutamid előnyét jelenti.



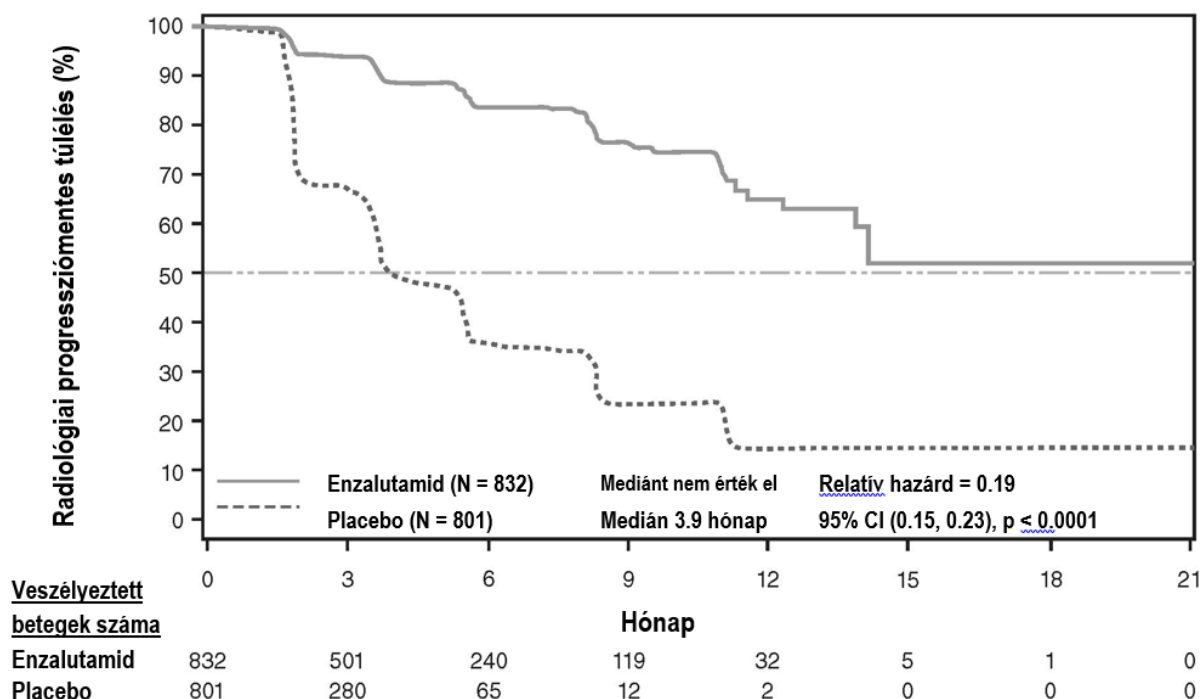
Enzalutamide 160 mg:	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Kockázatnak kitétt betegek															
Placebo:	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
Kockázatnak kitétt betegek															

9. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat 5 éves túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)



10. ábra: 5 éves teljes túlélési analízis alcsoportonként: Relatív házárd és 95%-os konfidenciaintervallum a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

Az előre meghatározott rPFS elemzésnél a kezelési csoportok között statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, mivel a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 81,4%-kal csökkent [HR = 0,19 (95%-os CI: 0,15, 0,23), p < 0,0001]. 118, (14%) enzalutamiddal kezelt betegnél, illetve 321, (40%) placebóval kezelt betegnél fordult elő egy esemény. A medián rPFS értéket az enzalutamiddal kezelt csoportban még nem érték el (95%-os CI: 13,8; nem érték el), a placebóval kezelt csoportban pedig 3,9 hónap volt (95%-os CI: 3,7; 5,4) (11. ábra). Az előre meghatározott beteg alcsoportokban (pl. életkor, kiindulási ECOG teljesítmény, kiindulási PSA és LDH-érték, Gleason-pontszám a diagnózis megállapításakor, viszcerális elváltozás a szűrővizit idején) konzisztens rPFS előny volt megfigyelhető. Az előre meghatározott kontrollvizsgálati rPFS elemzés, mely a vizsgálaton a radiológiai progresszióra vonatkozó értékelésén alapult, statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezelési csoportok között, mivel a radiológiai progresszió vagy halálozás kockázata 69,3%-kal csökkent [HR = 0,31 (95%-os CI: 0,27, 0,35), p < 0,0001]. A medián rPFS az enzalutamiddal kezelt csoportban 19,7 hónap, míg a placebóval kezelt csoportban 5,4 hónap volt.



Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

11. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

A primer hatásossági összetett végpontok mellett statisztikailag szignifikáns javulás jelentkezett a következő, prospektíven meghatározott végpontok tekintetében is.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt medián idő az enzalutamiddal kezelt betegek esetében 28,0 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 10,8 hónap volt [HR = 0,35, 95%-os CI: (0,30, 0,40), p<0,0001].

A kiinduláskor értékelhető betegségben szenvedő betegek közül az enzalutamiddal kezelt betegek 58,8%-ánál (95%-os CI: 53,8, 63,7), míg a placebóval kezelt betegek 5,0%-ánál (95%-os CI: 3,0, 7,7) volt tapasztalható egy objektív lágyrész válasz. Az objektív lágyrész válasz tekintetében az enzalutamiddal kezelt csoport és a placebóval kezelt csoport közötti abszolút különbség [53,9% (95%-os CI: 48,5, 59,1), p<0,0001] volt. Teljes remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 19,7%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 1,0%-nál figyeltek meg; részleges remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 39,1%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,9%-ánál figyeltek meg.

Az enzalutamid szignifikánsan, 28%-kal [HR = 0,718 (95%-os CI: 0,61, 0,84), p-érték < 0,0001] csökkentette a csontrendszeret érintő első esemény kockázatát. A csontrendszeret érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy műtétje prosztatarák miatt, patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió, illetve a daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése céljából. Az elemzés 587, csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 389 esemény (66,3%) csontbesugárzás, 79 esemény (13,5%) gerincvelő kompresszió, 70 esemény (11,9%) patológiás csonttörés, 45 esemény (7,6%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 22 esemény (3,7%) csontműtét volt.

Az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, p < 0,0001).

A PCWG2 kritériumok szerinti PSA progresszióig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,2 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 2,8 hónap volt [HR = 0,17, (95%-os CI: 0,15, 0,20), p<0,0001].

Az enzalutamid kezelés 37,5%-kal csökkentette a FACT-P összpontszám romlásának kockázatát a placebóhoz képest (p<0,0001). A FACT-P összpontszám romlásáig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,3 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 5,6 hónap volt.

CRPC2 (AFFIRM) vizsgálat (korábban kemoterápiában részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Az enzalutamid hatásosságát és biztonságosságát metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak estében, akik docetaxelt és LHRH-analógot kaptak vagy orchiectomián estek át, egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. Összesen 1199 beteget randomizáltak 2:1 arányban naponta egyszer per os adott 160 mg enzalutamid (n = 800) vagy naponta egyszer adott placebokezelésre (n = 399). A betegeknek engedélyezték, de nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását (a megengedett legnagyobb napi dózis 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens szer volt). Bármelyik kezelési karra randomizált betegek tovább folytatták a kezelést a betegség progrediálásáig (amelyet radiológiai progresszió, vagy csontrendszeret érintő esemény jelenlétével definiáltak) és egy új szisztémás daganatellenes kezelés indításáig, el nem fogadható toxicitásig vagy a vizsgálatból való kilépésig.

Az alábbi demográfiai mutatók és kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 41 - 92), míg a rassz szerinti megoszlás az alábbi volt: 93% fehér bőrű, 4% fekete bőrű, 1% ázsiai és 2% egyéb. Az ECOG státusz pontszám 0 - 1 között volt a betegek 91,5%-ánál és 2 volt a betegek 8,5%-ánál; 28%-nál a Brief Pain Inventory score (rövid fájdalomértékelő kérdőív) átlaga ≥ 4 volt (a betegek által jelentett legrosszabb fájdalom átlaga az elmúlt 24 órában a randomizáció előtti hét nappal számolva). A legtöbb betegnek (91%-nak) volt csontáttéte és 23%-nak volt tüdő és/vagy máj visceralis érintettsége. A vizsgálat kezdetekor a randomizált betegek 41%-nak csak PSA progressziója, míg 59%-nak radiológias progressziója volt. A betegek ötvenegy százaléka (51%-a) kapott biszfoszfonátokat a vizsgálat kezdetekor.

Az AFFIRM vizsgálat kizárta az olyan betegeket, akinek betegsége hajlamossá tette őket a görcsökre (lásd 4.8 pont), illetve gyógyszereik ismertén csökkentették a görcsküszöböt, továbbá klinikailag jelentős cardiovascularis betegségek, pl. nem kezelt magas vérnyomás, közelmúltban átvészelt myocardialis infarktus vagy instabil angina, NYHA (New York Heart Association) III, illetve IV stádiumú szívelégtelenség (kivéve, ha az ejekciós frakció $\geq 45\%$), klinikailag jelentős kamrai aritmia vagy AV-blokk (állandó pacemaker nélkül) esetén.

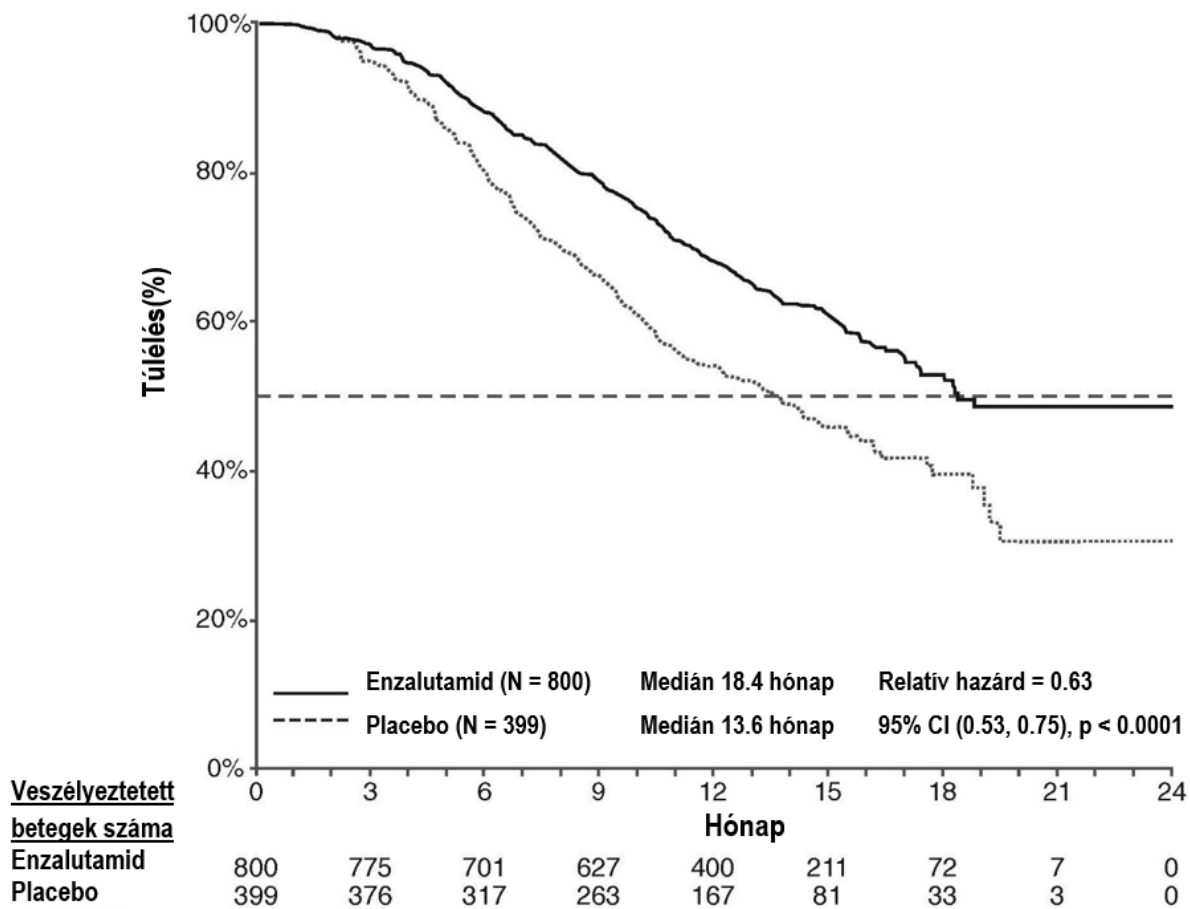
A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelte az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (6. táblázat és 12. és 13. ábra).

6. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)

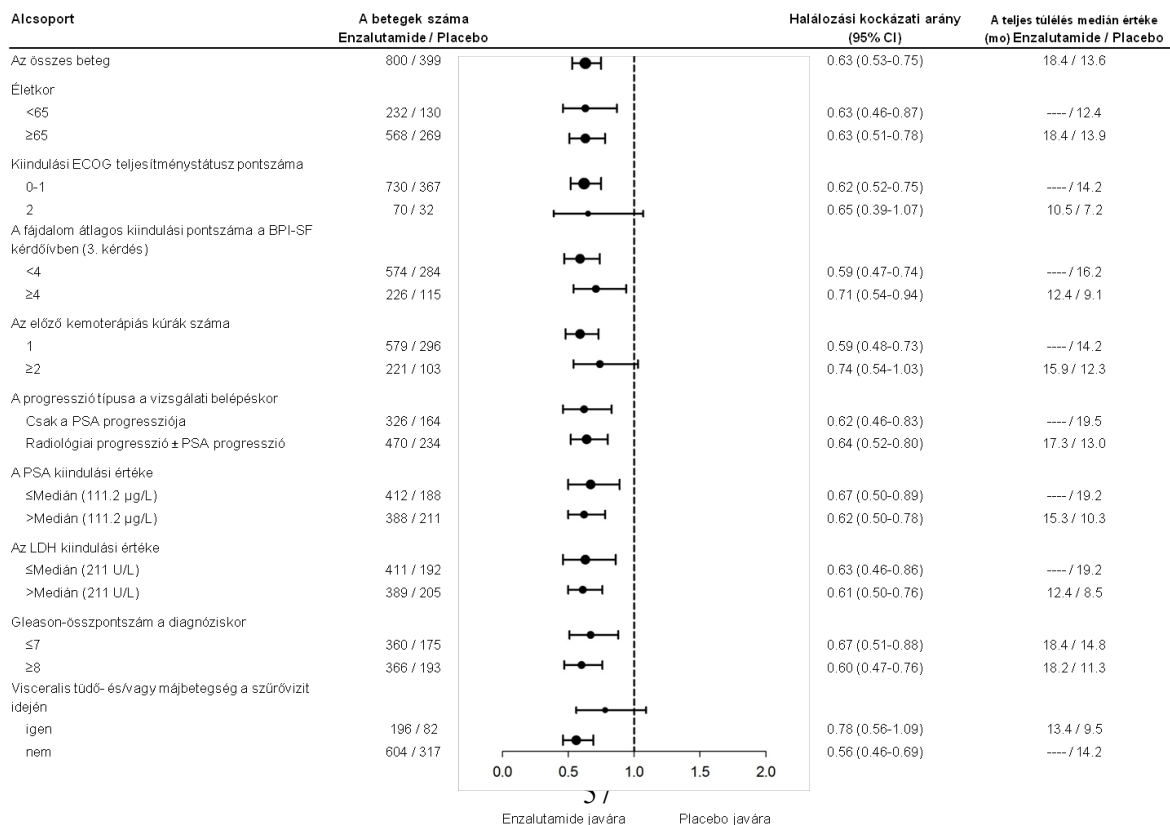
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Halál (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-érték ¹	p < 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nem érték el

1. A p-értéket az ECOG teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2) és az átlagos fájdalom pontszám (< 4% vs. > 4%) szerint stratifikált lograng-próba alapján határozták meg.
2. A relatív hazardot a stratifikált arányos hazard modell alapján határozták meg. A < 1 relatív hazard az enzalutamid előnyét jelenti.



12. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti - intent to treat - analízis)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: *Prostate Specific Antigen* (prosztatáspecifikus antigén)

13. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban - relatív hazárd és 95%-os konfidencia intervallum

A teljes túlélésben tapasztalt javulás mellett a fő másodlagos végpontok (PSA progresszió, radiológiai progressziómentes túlélés, az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt idő) az enzalutamid esetében voltak előnyösebbek és statisztikailag szignifikánsak voltak a többszöri tesztelésre való beállítás után.

A radiológiai progressziómentes túlélés, amelyet a vizsgálatvezető értékelt RECIST 1.1-es verzió használatával, a lágyrész és a csontfelvételen 2 vagy több csontelváltozások megjelenése esetében 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 2,9 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,40, (95%-os CI: 0,35, 0,47) $p < 0,0001$]. Az elemzés 216 progressziómentes és 645 progresszióval járó halálesetet foglalt magában, amelyből 303 (47%) lágyrészprogresszió, 268 (42%) csontot érintő progresszió és 74 (11%) lágyrészt és csontot érintő progresszió miatt következett be.

Az 50%-os és 90%-os bizonyított PSA csökkenés 54,0%, illetve 24,8% volt az enzalutamiddal és 1,5%, illetve 0,9% volt a placebóval kezelt betegek esetében ($p < 0,0001$). A PSA-progresszió medián időtartama 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 3,0 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,25 (95%-os CI: 0,204, 0,303), $p < 0,0001$].

Az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt medián idő 16,7 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 13,3 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,69 (95%-os CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: sugárkezelés vagy műtét csont, patológiás csonttörés, gerincoszlop kompresszió miatt, illetve daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése érdekében. Az elemzés 448 csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 277 esemény (62%) csont besugárzása, 95 esemény (21%) gerincoszlop kompresszió, 47 esemény (10%) patológiás csonttörés, 36 esemény (8%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 7 esemény (2%) csontműtét volt.

9785-CL-0410 vizsgálat (enzalutamid abirateron után, áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél)

A vizsgálat egykaros vizsgálat volt, amelyet 214 olyan, progrediáló, áttétes CRPC-ben szenvedő betegnél végeztek, aki enzalutamidot (naponta egyszer 160 mg-ot) kapott, miután legalább 24 hétig abirateron-acetáttal és prednizonnal végzett kezelésben részesült. A medián rPFS (radiológiai progressziótól mentes túlélés, a vizsgálat elsődleges végpontja) 8,1 hónap volt (95%-os CI: 6,1, 8,3). A vizsgálat során a teljes túlélésre vonatkozó medián OS értéket nem érték el. A PSA-válasz (definíció szerint legalább 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest) 22,4%-os volt (95%-os CI: 17,0, 28,6).

Annál a 69 betegnél, aki korábban már részesült kemoterápiában, a medián rPFS 7,9 hónap volt (95%-os CI: 5,5, 10,8). A PSA-válasz 23,2%-os volt (95%-os CI: 13,9, 34,9).

Annál a 145 betegnél, aki korábban nem részesült kemoterápiában, a medián rPFS 8,1 hónap volt (95%-os CI: 5,7, 8,3). A PSA-válasz 22,1%-os volt (95%-os CI: 15,6, 29,7).

Bár néhány betegnél korlátozott választ figyeltek meg az enzalutamiddal végzett kezelésre az abirateron után, ennek az eredménynek az oka jelenleg ismeretlen. A vizsgálati elrendezés sem azokat a betegeket nem tudta azonosítani, akiknek valószínűleg előnye származna a kezelésemből, sem azt az optimális sorrendet nem tudta megállapítani, amelyben az enzalutamidot és az abirateront alkalmazni kellene.

Idősek

A kontrollos vizsgálatokban az enzalutamiddal kezelt 5110 beteg közül 3988 beteg (78%) 65 éves és ennél idősebb, míg 1703 beteg (33%) 75 éves és ennél idősebb volt. A biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az enzalutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prosztatarák esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enzalutamid vízben rosszul oldódik. Az enzalutamid oldhatóságát kapril-kaproil-makrogolglycerid emulgeálószerrel/felületaktív anyaggal javítják. A preklinikai vizsgálatokban az enzalutamid felszívódása nőtt, kapril-kaproil-makrogolglyceridekben való feloldás esetén.

Az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait prosztatarákos betegekben és egészséges felnőtt férfiakban is értékelték. Az enzalutamid átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) egyszeri per os adagot követően betegekben 5,8 nap (tartomány: 2,8 nap - 10,2 nap) és a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg egy hónap alatt alakul ki. Napi per os alkalmazás mellett az enzalutamid az egyszeri dózis megközelítőleg 8,3-szorosának megfelelő értékben halmozódik fel. A plazmakoncentráció napi ingadozása alacsony (a csúcs/minimális koncentráció aránya 1,25). Az enzalutamid elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, itt keletkezik aktív metabolitja, amely az enzalutamiddal azonos aktivitású és körülbelül azzal megegyező plazmakoncentrációban található meg a vérben.

Felszívódás

Az enzalutamid filmtabletta orális felszívódását egészséges férfi önkénteseknél, a Xtandi filmtabletta egyszeri 160 mg-os adagja után értékelték, és farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval jelezték előre a dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai profilt. Ezeknek az előrejelzéseknek, valamint más, alátámasztó adatok alapján az enzalutamid maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) eléréséig eltelt medián időtartam 2 óra (0,5–6 óra), és az enzalutamid és aktív metabolitja farmakokinetikai profiljai dinamikus egyensúlyi állapotban hasonlóak a filmtabletta és a Xtandi lágy kapszula gyógyszerforma esetén. A lágy kapszula gyógyszerforma (Xtandi 160 mg naponta) áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél történő orális alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos C_{max} -érték a plazmában az enzalutamid és aktív metabolitja esetén sorrendben 16,6 µg/ml (23% CV), illetve 12,7 µg/ml (30% CV).

Humán tömegegyensúly vizsgálat alapján az enzalutamid orális felszívódása legalább 84,2%-os. Az enzalutamid nem szubsztrátja az efflux transzporter P-gp-nek, sem a BCRP-nek.

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az felszívódás mértékére. Klinikai vizsgálatokban a Xtandi-t étkezéstől függetlenül adagolták.

Eloszlás

Az enzalutamid átlagos látszólagos megoszlási térfogata (V/D) betegekben egyszeri per os adagot követően 110 l (29% CV). Az enzalutamid megoszlási térfogata nagyobb, mint a test teljes víztérfogata, amely az elnyújtott extravascularis eloszlásra utal. Rágcsálókban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és aktív metabolitja átjutnak a vér-agy gáton.

Az enzalutamid 97%-98%-ban kötődik plazmafahéjréjékhez, elsősorban albuminhoz. Aktív metabolitja 95%-ban kötődik plazmafahéjréjékhez. *In vitro* az enzalutamid és egyéb, erősen kötődő gyógyszerek (warfarin, ibuprofen és szalicilsav) között nem jelentkezőt fehérjekötődésből történő kizorítás.

Biotranszformáció

Az enzalutamidnak nyújtott metabolizmusa van. Két fő metabolitja van a humán plazmában: N-dezmetil enzalutamid (aktív) és a karboxilsav-származék (inaktív). Az enzalutamid a CYP2C8 és kisebb mértékben a CYP3A4/5 enzimrendszeren metabolizálódik (lásd 4.5 pont), mindkettő szerepet játszik az aktív metabolit kialakulásában. *In vitro* az N-dezmetil enzalutamidot a karboxilészteráz 1

metabolizálja karboxilsav metabolittá, ami kismértékben szintén szerepet játszik az enzalutamid karboxilsav-származékká való metabolizációjában. *In vitro* az N-dezmetil enzalutamid nem metabolizálódott a CYP rendszereken.

Klinikai alkalmazás mellett az enzalutamid a CYP3A4 erős, a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora, míg a CYP2C8-ra nincs klinikailag jelentős hatása (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az enzalutamid átlagos látszólagos clearance-értéke (CL/F) betegeken 0,520 és 0,564 l/h között van.

A ¹⁴C-enzalutamid per os beadását követően a radioaktivitás 84,6%--a volt detektálható 77 nappal az adagolás után: 71,0%-a a vizeletből (elsősorban inaktív metabolitként, nyomnyi mennyiségű enzalutamiddal és aktív metabolittal), illetve 13,6%-a a székletből volt kimutatható (a dózis 0,39%-a változatlan enzalutamidként).

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, sem az OCT1-nek, illetve az N-dezmetil enzalutamid nem szubsztrátja a P-gp-nek vagy BCRP-nek.

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és fő metabolitjai nem gátolják az alábbi transzportereket klinikailag jelentős koncentrációban: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, és OAT1.

Linearitás

Nincs jelentős eltérés a lineáris dózisösszefüggéstől a 40-160 mg-os tartomány felett sem. Az enzalutamid és aktív metabolitjának egyensúlyi C_{min} értéke az egyes betegeken állandó maradt a krónikus kezelés több, mint egy éves időtartama alatt is, amely az idővel történő lineáris farmakokinetikára utal az egyensúlyi állapot elérése után.

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos vizsgálatot az enzalutamid esetében vesekárosodásban szenvedő betegeken. A > 177 µmol/l (2 mg/dl) kreatinin-szinttel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján nem szükséges dózismódosítás a ≥ 30 ml/min számolt kreatinin-clearance (CrCL) esetén (a Cockcroft-Gault egyenlet segítségével becsülve). Az enzalutamidot nem értékelték súlyos fokú vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/min) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél, ezen betegek kezelésekor elővigyázatosság ajánlott. Kevésbé valószínű, hogy az időszakos hemodialízis vagy folyamatos ambuláns peritoneális dialízis szignifikáns mértékben eltávolítaná az enzalutamidot.

Májkárosodás

A májkárosodás nem volt kifejezett hatással az enzalutamid, illetve aktív metabolitjának expozíciójára. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az egészséges kontrollokhoz képest az enzalutamid felezési ideje megkétszereződött (10,4 nap a 4,7 naphoz képest), ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze.

Az enzalutamid farmakokinetikáját vizsgálták a kiinduláskor enyhe (n = 6), illetve közepesen súlyos (n = 8) vagy súlyos (n = 8) májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A, B illetve C stádiumú) betegeknél és 22 statisztikailag illesztett, normál májműködéssel rendelkező kontrollalanyonál. Az enzalutamid egyszeri 160 mg *per os* dózisát követően az enzalutamid AUC- és C_{max}-értéke enyhe károsodás esetén sorrendben 5%-kal és 24%-kal nőtt, közepes fokú károsodás esetén az enzalutamid AUC-értéke 29%-kal nőtt, a C_{max}-értéke pedig 11%-kal csökkent, súlyos fokú károsodásban szenvedő alanyoknál pedig az enzalutamid AUC- és C_{max}-értéke sorrendben 5%-kal nőtt és 41%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest. A szabad enzalutamid plusz a szabad aktív metabolit együttes értékei tekintetében az AUC 14%-kal, a C_{max} pedig 19%-kal nőtt enyhe károsodás esetén, és az AUC 14%-kal nőtt, a C_{max} pedig 17%-kal csökkent közepes károsodás esetén, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál pedig az AUC- és a C_{max}-értéke sorrendben 34%-kal nőtt és 27%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest.

Rassz

A kontrollos klinikai vizsgálatokban részt vett betegek legnagyobb része (> 75%) fehér bőrű volt. Japán és kínai, prosztatárakos betegeken végzett vizsgálatok farmakokinetikai adatainak alapján nincsenek klinikailag jelentős különbségek a populációk között. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait illetően előforduló lehetséges különbségek megítélésére más rasszokban.

Idősek

Az életkor enzalutamid farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban nem tapasztaltak klinikailag jelentős összefüggést az idős betegpopuláció farmakokinetikai elemzése során.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Vemhes egerek enzalutamid-kezelésének következményeként nőtt az embriofötális pusztulások, illetve a kültakarót és a csontokat érintő elváltozások előfordulása. Az enzalutamid esetében nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat, azonban patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során reprodukív rendszeren belül atrófiát, aspermiát/hipospermiát, illetve a hipertrófiát/hiperplasiát tapasztaltak, az enzalutamid farmakológiai aktivitásával összhangban. Az egerekkel (4 hetes), patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során az enzalutamidhoz köthető, a reprodukív szervekkel kapcsolatos változások között a prosztata és a mellékhere atrófiája által kialakult csökkenő szervtömeget figyeltek meg. Leydig-sejtes hypertrophia és/vagy hyperplasia volt megfigyelhető az egerek (4 hét) és a kutyák (39 hét) esetében. A reprodukív rendszer további változásai között az agyalapi mirigy hipertrófiáját/hiperplasiáját, patkányokban ondóhólyag atrófiát, illetve kutyákban testicularis hipospermiát és a tubuli seminiferi degenerációját figyelték meg. Nemi különbségeket figyeltek meg a patkányok emlőmirigyében (hímekben atrófia és nőstényekben lobularis hiperplasia). A reprodukív szervekben megfigyelt változások mindkét fajban összhangban voltak az enzalutamid farmakológiai aktivitásával és teljesen, illetve részlegesen rendeződtek egy 8 hetes felépülési időszak után. Nem figyeltek meg további jelentős változásokat egyéb szervek, beleértve a májat is, klinikai patológiájában vagy hisztopatológiájában egyik fajban sem.

Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai átjutnak a magzatokba. 30 mg/kg radioaktív ¹⁴C-enzalutamid (a maximális javallott humán adag közel 1,9-szerese) a vemhesség 14. napján szájon át történő alkalmazását követően patkányoknál, a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki a magzatban, mely 0,27 szövet/plazma aránnyal kisebb volt, mint az anyai plazmában. 72 órával az alkalmazást követően a magzati radioaktivitás a maximális koncentráció 0,08-szorosára csökkent.

Szoptató patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe. 30 mg/kg radioaktív ¹⁴C-enzalutamid (a maximális humán adag közel 1,9-szeresének) szájon át történő alkalmazását követően szoptató patkányokban a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki, és 3,54-szer nagyobb volt, mint az anyai plazmáé. A vizsgálatok eredményei azt is mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai az anyatejjel átjutnak az újszülött patkány szöveteibe, majd kiürülnek.

Az enzalutamid nem bizonyult genotoxikusnak a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban. Egy 6 hónapos tartó, transzgenikus rasH2 egerekkel végzett vizsgálatban az enzalutamid nem mutatott carcinogenitási potenciált (neoplasticus elváltozások hiánya) 20 mg/kg per nap dóziséig (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), ami a naponta 160 mg enzalutamidot kapó mCRPC-ben szenvedő betegeknél tapasztalt klinikai expozícióhoz (AUC_{24h} ~322 µg.h/ml) hasonló plazma expozíciót eredményezett.

Patkányokat két éven át naponta enzalutamiddal kezelve a daganatos események megnövekedett előfordulását észlelték. Ide tartoztak a jóindulatú thymoma, fibroadenoma az emlőmirigyekben, a jóindulatú Leydig-sejtes tumorok a herékben, az urothelium-papilloma, valamint a húgyhólyag-karcinóma hímeknél; jóindulatú granulosa-sejtes tumor a petefészkekben a nőstényeknél, továbbá az adenoma az agyalapi mirigy disztális részén mindkét nemnél. Nem zárható ki a thymoma, az agyalapi-mirigy-adenoma és az emlő fibroadenomája, valamint az urothelium-papilloma és a húgyhólyag-karcinóma humán vonatkozása.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hipromellóz-acetát-szukcinát
Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz
Talkum
Makrogol (8000)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

40 mg filmtabletta

28 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE/alumínium buboréksomagolás karton tárcában. Egy kartondoboz 112 filmtablettát (4 buboréksomagolást) tartalmaz.

80 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE/alumínium buboréksomagolás karton tárcában. Egy kartondoboz 56 filmtablettát (4 buboréksomagolást) tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Xtandi-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Hatásmechanizmusa és az egereknél megfigyelt embriofetális toxicitás miatt, a Xtandi károsíthatja a fejlődő magzatot. A terhes vagy fogamzóképes nők védőeszköz, pl. gumikesztyű nélkül nem érintkezhetnek sérült vagy felnyitott Xtandi kapszulával. Lásd 5.3 pont „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/846/002 (40 mg filmtabletta)

EU/1/13/846/003 (80 mg filmtabletta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. június 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. február 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg lágy kapszula
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

112 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/846/001 112 lágy kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg lágy kapszula
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szorbitot tartalmaz (E420).
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5 EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmtabletta
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/846/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 40 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg filmtabletta
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/846/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 80 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmdoboz
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 40 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg filmdoboz
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xtandi 80 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5 EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 80 mg

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5 EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xtandi 40 mg lágy kapszula enzalutamid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xtandi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xtandi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xtandi hatóanyaga az enzalutamid. A Xtandi-t olyan felnőtt férfi betegeknek alkalmazzák, akiknél a prosztatadaganat:

- már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra, vagy
- már a test más részeire is áttért és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra, vagy
- akiknél korábban eltávolították vagy sugárkezelésen estek át, és gyorsan emelkedik a PSA-értékük, de a rák nem terjedt át a test más részeire, és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonterápiára.

Hogyan hat a Xtandi

A Xtandi olyan gyógyszer, amely blokkolhatja az androgének (pl. a tesztoszteron) aktivitását. Az androgének gátlásán keresztül az enzalutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejtjeinek növekedését és osztódását.

2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

Ne szedje a Xtandi-t

- Ha allergiás az enzalutamidra vagy a Xtandi (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha terhes vagy teherbe eshet (lásd „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi” alább, és a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).

Ha olyan gyógyszert szed, amely görcsöket okozhat, vagy amely fokozhatja a görcsökre való hajlamot (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi”)

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

Keresse fel kezelőorvosát, amint tudja. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Xtandi szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Xtandi-val kezelt betegeknél ritkán PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önnél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, forduljon minél hamarabb kezelőorvosához! (Lásd még 4. pont - Lehetséges mellékhatások.)

Új daganatos betegség kockázata (másodikként fellépő elsődleges rosszindulatú daganat)

Új (második) daganat kialakulásáról számoltak be Xtandi-val kezelt betegeknél, beleértve a húgyhólyag és a vastagbél daganatos betegségét.

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha gyomor-bél rendszeri vérzést, véres vizeletet vagy gyakori vizelési ingeret tapasztal a Xtandi-kezelés alatt.

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- Ha bármilyen véralvadást gátló gyógyszert szed (pl. warfarin, acenokumarol, klopidozról)
- Ha kemoterápiát, például docetaxelt kap
- Ha májproblémái vannak
- Ha veseproblémái vannak

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önnél:

Bármilyen szív- és érrendszeri betegség, pl. szívritmuszavar (aritmia), vagy ha ilyen betegségek kezelésére szolgáló gyógyszereket szed. A Xtandi alkalmazása mellett fokozódhat a szívritmuszavarok előfordulásának kockázata.

Ha allergiás az enzalutamidra, akkor bőrkiütése lehet, feldagadhat az arca, a nyelve, az ajka vagy a torka. Ne szedje a Xtandi-t, ha allergiás az enzalutamidra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

A Xtandi-kezelés kapcsán súlyos bőrkiütést vagy bőrhámlást, hólyagosodást és/vagy szájfekélyeket jelentettek. Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezeket a tüneteket észleli.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre vagy bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdi a Xtandi-t szedni.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Xtandi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Önnek ismernie kell szedett gyógyszereinek a nevét. Tartson magánál egy listát azokról és mutassa meg kezelőorvosának, amikor új gyógyszert ír fel. Ne kezdje el vagy hagyja abba semmilyen gyógyszer szedését, amíg nem beszél kezelőorvosával, aki felírta Önnek a Xtandi-t.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert szedi. A Xtandi-val egy időben történő bevétel esetén ezek a gyógyszerek fokozhatják a görcsök kialakulásának kockázatát:

- Asztma vagy más légzőszervi betegségek kezelésére használt egyes gyógyszerek (pl. aminofilin, teofilin).
- Egyes pszichiátriai betegségek, pl. depresszió és skizofrénia kezelésére használt gyógyszerek (pl. klopazin, olanzapin, risperidon, zipraszidon, bupropion, lítium, klórpromazin, mezoridazin,

- tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Egyes fájdalomcsillapítók (pl. petidin).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszert szedi. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Xtandi hatását, vagy a Xtandi befolyásolhatja ezen gyógyszerek hatását.

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

- Koleszterinszint csökkentők (pl. gemfibrozil, atorvasztatin, szimvasztatin)
- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Egyes pszichiátriai betegségek, így súlyos szorongás vagy szkizofrénia kezelésére használt szerek (pl. diazepam, midazolám, haloperidol)
- Alvási problémák kezelésére használt szerek (pl. zolpidem)
- Szívbetegségek kezelésére használt szerek és vérnyomáscsökkentők (pl. bizoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Súlyos gyulladásos betegségek kezelésére használt szerek (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt szerek (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Pajzsmirigybetegségek kezelésére használt szerek (pl. levotiroxin)
- Köszvényellenes szerek (pl. kolchicin)
- Gyomorbetegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. omeprazol)
- Szívbetegség és agyvérzés megelőzésére használt szerek (pl. dabigatrán, etexilát)
- Szervkilökődés megelőzésére használt gyógyszerek (pl. takrolimus)

A Xtandi befolyásolhatja egyes, szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol) hatását, illetve megnövelheti a szívritmuszavarok kockázatát más gyógyszerekkel együtt alkalmazva [például metadon (fájdalomcsillapításra és kábítószer-függőség esetén a méregtelenítés részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos elmebetegségek kezelésére alkalmazzák)].

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az fent felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi. Előfordulhat, hogy meg kell változtatni a Xtandi vagy bármely Ön által szedett másik gyógyszer dózisát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- **A Xtandi nők kezelésére nem alkalmazható.** Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, vagy vetélést okozhat, ha terhes nők szedik. Terhes nők, illetve azok, akik a jövőben teherbe szeretnének esni, és akik szoptatnak, nem szedhetik ezt a gyógyszert.
- Ennek a gyógyszernek hatása lehet a férfi termékenységre.
- Ha fogamzóképes korú nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és 3 hónapig azt követően. Ha terhes nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert a magzat védelme érdekében.
- Gondozást végző nők esetében, a készítmény kezelésével kapcsolatban lásd a 3. pontot „Hogyan kell szedni a Xtandi-t?”

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xtandi mérsékelt hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A Xtandi-t szedőknél görcsrohamokról számoltak be. Amennyiben Önnek nagyobb kockázata van a görcsök kialakulására, beszéljen kezelőorvosával.

A Xtandi szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 57,8 mg szorbitot (a cukor egyik fajtája) tartalmaz lágy kapszulánként.

3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?

A Xtandi-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A gyógyszer ajánlott adagja naponta 160 mg (négy lágy kapszula), amelyet mindig azonos időben kell bevenni.

A Xtandi bevétele

- A lágy kapszulákat vízzel, egészben nyelje le.
- Ne rágja össze, oldja fel vagy nyissa ki a lágy kapszulákat lenyelés előtt.
- A Xtandi étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.
- A Xtandi-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Sérült vagy felnyitott Xtandi kapszula védőeszköz, pl. gumikesztyű használata nélkül nem kerülhet olyan nők kezébe, akik terhesek, vagy terhesek lehetnek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat Önnek, míg Ön a Xtandi-t szedi.

Ha az előírtnál több Xtandi-t vett be

Ha ez előírtnál több lágy kapszulát vett be, hagyja abba a Xtandi szedését és keresse fel kezelőorvosát. Fokozott kockázata lehet görcsök kialakulására vagy más mellékhatásokat tapasztalhat.

Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t

- Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t a szokásos időben, vegye be a szokásos adagot, amint eszébe jut.
- Ha egy egész napig elfelejtette bevenni a Xtandi-t, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több, mint egy napig elfelejtette bevenni a Xtandi-t, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.
- **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését

Ne hagyja abba idő előtt a Xtandi szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál.

A görcsroham kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha az előírtnál nagyobb mennyiségű gyógyszert vett be; ha bizonyos más gyógyszereket is szed; illetve, ha Önnél nagyobb a görcsroham kockázata a szokásosnál.

Ha görcsrohamot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát, amint tudja. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Xtandi szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Xtandi-val kezelt betegeknek ritkán (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet) PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önnél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, forduljon minél hamarabb kezelőorvosához! (Lásd még 4. pont „Lehetséges mellékhatások”.)

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Fáradtság, elesés, csonttörések, hóhullámok, magas vérnyomás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás, szorongás, bőrszárazság, viszketés, memóriazavar, a szív verőereinek (artériáinak) elzáródása (iszkémiás szívbetegség), mellmagnagyobbodás férfiaknál (ginekomasztia), mellbimbófájdalom, emlőérzékenység, nyugtalan láb szindróma tünetei (kontrollálatlan késztetés egy testrészt, általában a láb mozgására), csökkent koncentrációképesség, feledékenység, ízérzékelési zavar, gondolkodási nehézségek.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, alacsony fehérvérsejtszám.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás, EKG-eltérések (QT-szakasz megnyúlása), hasi panaszok, például hányinger, bőrreakció vörös kiütésekkel vagy foltokkal, amelyek céltáblára emlékeztetnek, mivel sötétvörös közepüket halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (eritéma multiforme), kiütések, hányás, az ajkak, az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezkek számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A karton tárcán és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (karton tárcán „Felh.:", külső dobozon „Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje be a lágy kapszulát, ha az szívárog, sérült, vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xtandi?

- A készítmény hatóanyaga az enzalutamid. Egy lágy kapszula 40 mg enzalutamidot tartalmaz.
- A lágy kapszula egyéb összetevői: kapril-kaproil-makrogol-8-gliceridek, butil-hidroxi-anizol (E320) és butil-hidroxi-toluol (E321).
- A lágy kapszulahéj összetevői: zselatin, szorbit-szorbitán oldat (lásd 2. pont), glicerin, titán-dioxid (E171) és tisztított víz.

- A festék összetevői fekete vas-oxid (E172) és polivinil-acetát-ftalát.

Milyen a Xtandi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Xtandi lágy kapszulák fehér vagy csaknem fehér hosszúkás alakú lágy kapszulák (körülbelül 20 mm x 9 mm), az egyik oldalán „ENZ” felirattal ellátva.
- 112 lágy kapszula dobozonként, 4 db egyenként 28 lágy kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást tartó tálcában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

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: + 420 221 401 500

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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 d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xtandi 40 mg filmtabletta
Xtandi 80 mg filmtabletta
enzalutamid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xtandi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xtandi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xtandi hatóanyaga az enzalutamid. A Xtandi-t olyan prosztatadaganatos felnőtt férfi betegeknél alkalmazzák, akiknél:

- a prosztatadaganat már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,
- vagy
- a betegség a test más részeire is áttért és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,
- vagy
- eltávolították a prosztatát vagy sugárkezelésen estek át, és gyorsan emelkedik a PSA-értékük, de a rák nem terjedt át a test más részeire, és reagálnak a tesztoszteronszintet csökkentő hormonterápiára.

Hogyan hat a Xtandi

A Xtandi olyan gyógyszer, amely blokkolhatja az androgének (pl. a tesztoszteron) aktivitását. Az androgének gátlásán keresztül az enzalutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejtjeinek növekedését és osztódását.

2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

Ne szedje a Xtandi-t

- Ha allergiás az enzalutamidra vagy a Xtandi (a 6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha terhes vagy teherbe eshet (lásd „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi” alább, és a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).

- Ha olyan gyógyszert szed, amely görcsöket okozhat, vagy amely fokozhatja a görcsökre való hajlamot (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi”).

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

Keresse fel kezelőorvosát, amint tudja. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Xtandi szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Xtandi-val kezelt betegeknél ritkán PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, forduljon minél hamarabb kezelőorvosához! (Lásd még 4. pont - Lehetséges mellékhatások.)

Új daganatos betegség kockázata (másodikként fellépő elsődleges rosszindulatú daganat)

Új (második) daganat kialakulásáról számoltak be Xtandi-val kezelt betegeknél, beleértve a húgyhólyag és a vastagbél daganatos betegségét.

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha gyomor-bél rendszeri vérzést, véres vizeletet vagy gyakori vizelési ingert tapasztal a Xtandi-kezelés alatt.

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- Ha bármilyen véralvadást gátló gyógyszert szed (pl. warfarin, acenokumarol, klopidozgrél)
- Ha kemoterápiát, például docetaxelt kap
- Ha májproblémái vannak
- Ha veseproblémái vannak

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önél:

Bármilyen szív- és érrendszeri betegség, pl. szívritmuszavar (aritmia), vagy ha ilyen betegségek kezelésére szolgáló gyógyszereket szed. A Xtandi alkalmazása mellett fokozódhat a szívritmuszavarok előfordulásának kockázata.

Ha allergiás az enzalutamidra, akkor bőrkiütése lehet, feldagadhat az arca, a nyelve, az ajka vagy a torka. Ne szedje a Xtandi-t, ha allergiás az enzalutamidra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

A Xtandi-kezelés kapcsán súlyos bőrkiütést vagy bőrhámlást, hólyagosodást és/vagy szájfekélyeket jelentettek. Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezeket a tüneteket észleli.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre vagy bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdi a Xtandi-t szedni.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Xtandi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Önnek ismernie kell szedett gyógyszereinek a nevét. Tartson magánál egy listát azokról és mutassa meg kezelőorvosának, amikor új gyógyszert ír fel. Ne kezdje el vagy hagyja abba semmilyen gyógyszer szedését, amíg nem beszél kezelőorvosával, aki felírta Önnek a Xtandi-t.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert szedi. A Xtandi-val egy időben történő bevétel esetén ezek a gyógyszerek fokozhatják a görcsök kialakulásának kockázatát:

- Asztma vagy más légzőszervi betegségek kezelésére használt egyes gyógyszerek (pl.

- aminofillin, teofillin).
- Egyes pszichiátriai betegségek, pl. depresszió és skizofrénia kezelésére használt gyógyszerek (pl. klozapin, olanzapin, risperidon, zipraszidon, bupropion, lítium, klórpromazin, mezoridazin, tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Egyes fájdalomcsillapítók (pl. petidin).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszert szedi. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Xtandi hatását, vagy a Xtandi befolyásolhatja ezen gyógyszerek hatását.

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

- Koleszterinszint csökkentők (pl. gemfibrozil, atorvasztatin, szimvasztatin)
- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Egyes pszichiátriai betegségek, így súlyos szorongás vagy szkizofrénia kezelésére használt szerek (pl. diazepam, midazolám, haloperidol)
- Alvási problémák kezelésére használt szerek (pl. zolpidem)
- Szívbetegségek kezelésére használt szerek és vérnyomáscsökkentők (pl. bizoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Súlyos gyulladásos betegségek kezelésére használt szerek (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt szerek (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Pajzsmirigybetegek kezelésére használt szerek (pl. levotiroxin)
- Köszvényellenes szerek (pl. kolchicin)
- Gyomorbetegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. omeprazol)
- Szívbetegség és agyvérzés megelőzésére használt szerek (pl. dabigatrán, etexilát)
- Szervkilökődés megelőzésére használt gyógyszerek (pl. takrolimusz)

A Xtandi befolyásolhatja egyes, szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol) hatását, illetve megnövelheti a szívritmuszavarok kockázatát más gyógyszerekkel együtt alkalmazva [például metadon (fájdalomcsillapításra és kábítószer-függőség esetén a méregtelenítés részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos elmebetegségek kezelésére alkalmazzák)].

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az fent felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi. Előfordulhat, hogy meg kell változtatni a Xtandi vagy bármely Ön által szedett másik gyógyszer dózisát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- **A Xtandi nők kezelésére nem alkalmazható.** Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, vagy vetélést okozhat, ha terhes nők szedik. Terhes nők, illetve azok, akik a jövőben teherbe szeretnének esni, és akik szoptatnak, nem szedhetik ezt a gyógyszert.
- Ennek a gyógyszernek hatása lehet a férfi termékenységre.
- Ha fogamzóképes korú nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és 3 hónapig azt követően. Ha terhes nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert a magzat védelme érdekében.
- Gondozást végző nők esetében, a készítmény kezelésével kapcsolatban lásd a 3. pontot „Hogyan kell szedni a Xtandi-t?”

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xtandi mérsékelt hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A Xtandi-t szedőknél görcsrohamokról számoltak be. Amennyiben Önnek nagyobb kockázata van a görcsök kialakulására, beszéljen kezelőorvosával.

Az Xtandi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (kevesebb, mint 23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?

A Xtandi-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A gyógyszer ajánlott adagja naponta 160 mg (négy darab 40 mg-os filmtabletta vagy két darab 80 mg-os filmtabletta), amelyet mindig azonos időben kell bevenni.

A Xtandi bevétele

- A tablettákat vízzel, egészben nyelje le.
- Ne vágja szét, ne törje, vagy rágja össze a tablettákat lenyelés előtt.
- A Xtandi étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.
- A Xtandi-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Sérült vagy felnyitott Xtandi kapszula védőeszköz, pl. gumikesztyű használata nélkül nem kerülhet olyan nők kezébe, akik terhesek, vagy terhesek lehetnek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat Önnek, míg Ön a Xtandi-t szedi.

Ha az előírtnál több Xtandi-t vett be

Ha ez előírtnál több tablettát vett be, hagyja abba a Xtandi szedését és keresse fel kezelőorvosát. Fokozott kockázata lehet görcsök kialakulására vagy más mellékhatásokat tapasztalhat.

Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t

- Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t a szokásos időben, vegye be a szokásos adagot, amint eszébe jut.
- Ha egy egész napig elfelejtette bevenni a Xtandi-t, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több, mint egy napig elfelejtette bevenni a Xtandi-t, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.
- **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését

Ne hagyja abba idő előtt a Xtandi szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál. A görcsroham kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha az előírtnál nagyobb mennyiségű gyógyszert vett be; ha bizonyos más gyógyszereket is szed; illetve, ha Önnél nagyobb a görcsroham kockázata a szokásosnál.

Ha görcsrohamot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát, amint tudja. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Xtandi szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Xtandi-val kezelt betegeknél ritkán (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet) PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önnél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, forduljon minél hamarabb kezelőorvosához! (Lásd még 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Fáradtság, elesés, csonttörések, hőhullámok, magas vérnyomás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás, szorongás, bőrszárazság, viszketés, memóriazavar, a szív verőereinek (artériáinak) elzáródása (iszkiémias szívbetegség), mellmagnagyobbodás férfiaknál (ginekomasztia), mellbimbófájdalom, emlőérzékenység, nyugtalan láb szindróma tünetei (kontrollálatlan késztetés egy testrész, általában a láb mozgására), csökkent koncentrációképesség, feledékenység, ízérzékelési zavar, gondolkodási nehézség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, alacsony fehérvérsejtszám.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás, EKG-eltérések (QT-szakasz megnyúlása), hasi panaszok, például hányinger, bőrreakció vörös kiütésekkel vagy foltokkal, amelyek céltáblára emlékeztetnek, mivel sötétvörös közepüket halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (eritéma multiforme), kiütések, hányás, az ajkak, az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezkék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A karton tárcán és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (karton tárcán „Felh.:”, külső dobozon „Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xtandi?

- A készítmény hatóanyaga az enzalutamid.
Egy Xtandi 40 mg filmtabletta 40 mg enzalutamidot tartalmaz.
Egy Xtandi 80 mg filmtabletta 80 mg enzalutamidot tartalmaz.

- A filmtabletták egyéb összetevői:
 - Tablettamag: hipromellóz-acetát-szukcinát, mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát.
 - Tablettabevonat: hipromellóz, talkum, makrogol 8000, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Xtandi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xtandi 40 mg filmtabletták sárga, kerek filmtabletták, „E 40” mélynyomással.

112 tablettá dobozonként, 4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó buboréksomagolást tartó tárcában.

A Xtandi 80 mg filmtabletták sárga, ovális filmtabletták, „E 80” mélynyomással.

56 tablettá dobozonként, 4 db egyenként 14 tablettát tartalmazó buboréksomagolást tartó tárcában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

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: + 420 221 401 500

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

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 d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.