

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 52,4 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm x 9 mm), με τυπωμένο το “ENZ” με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1)
- τη θεραπεία του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό, καρκίνου του προστάτη σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg enzalutamide (τέσσερα καψάκια των 40 mg) ως εφάπαξ από του στόματος ημερήσια δόση.

Φαρμακευτικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της LHRH θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Εάν ένας ασθενής παραλείπει να πάρει το Xtandi τη συνήθη ώρα, η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνήθη ώρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για μία ολόκληρη ημέρα, η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 ή μία μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, η δόση πρέπει να διακόπτεται για μία εβδομάδα ή έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 2 , και στη συνέχεια να επαναληφθεί η ίδια ή μία μειωμένη δόση (120 mg ή 80 mg), εάν αυτό αιτιολογείται.

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8

Εάν είναι εφικτό, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχωρηγηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί στα 80 mg μία φορά ημερησίως. Εάν η συγχωρήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 διακοπεί, η δόση της enzalutamide πρέπει να επιστρέψει στη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A, B ή Γ κατά Child-Pugh αντίστοιχα). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της enzalutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό, καρκίνου του προστάτη αφορά σε ενήλικες άνδρες.

Τρόπος χορήγησης

Το Xtandi είναι για από του στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκειμένης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανα περίπτωση.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορείς (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (*International Normalised Ratio-*INR**) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά *New York Heart Association* (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (*Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF*) $\geq 45\%$, βραδυκαρδία ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη.

Έκδοχα

Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide

Αναστολείς του CYP2C8

Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχωρηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP3A4

Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχωρηγείται με αναστολείς του CYP3A4.

Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4

Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχωρηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4.

Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγή ενζύμων

Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρείας χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαχθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδινό 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -συζευγμένα γλυκουρονίδια). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαχθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1).

In vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχωρήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S-βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνοχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC), το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης ντοσεταξέλης (75 mg/m² με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσεταξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον

ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων.

Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε:

- Αναλγητικά (π.χ. φαιτανύλη, τραμαδόλη)
- Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπασιταξέλη)
- Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη)
- Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη)
- β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη)
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη)
- Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη)
- Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Αντικά HIV (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη)
- Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)

Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεων (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide.

Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8

Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi.

Υποστρώματα της P-gp

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. Εν τούτοις, υπό συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gp μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγνανίου (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Υποστρώματα των BCRP, MRP2 OAT3 και OCT1

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η αναστολή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά)

δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για τη χρήση του Xtandi κατά την εγκυμοσύνη και το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 5.3).

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό εάν η enzalutamide ή οι μεταβολίτες της είναι παρόντες στο σπέρμα. Απαιτείται προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με enzalutamide εάν ο ασθενής επιδίδεται σε σεξουαλική δραστηριότητα με έγκυο γυναίκα. Εάν ο ασθενής επιδίδεται σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που βρίσκεται στην αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό και μία επιπλέον μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Η enzalutamide αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η enzalutamide βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η enzalutamide επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η enzalutamide μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς έχουν αναφερθεί ψυχιατρικά και νευρολογικά συμβάματα συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλους παράγοντες που προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον καθορισμό των επιδράσεων της enzalutamide στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή και ουδετεροπενία.

Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία μη γνωστές*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές*: οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Γενικές διαταραχές	πολύ συχνές: εξασθένιση/κόπωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές: άγχος όχι συχνές: οπτικές ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές: κεφαλαλγία συχνές: επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδών όχι συχνές: νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις μη γνωστές*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Καρδιακές διαταραχές	μη γνωστές*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές: γυναικομαστία
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	μη γνωστές*: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: ξηροδερμία, κνησμός μη γνωστές*: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές: κατάγματα** μη γνωστές*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: πτώσεις

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

** Περιλαμβάνει όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτική κρίση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,5%) από τους 2051 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδα εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης.

Στη δοκιμή AFFIRM, επτά ασθενείς (0,9%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν παρόντες σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδα, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδα εμφάνισαν επιληπτική κρίση.

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για την enzalutamide. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με enzalutamide πρέπει να σταματήσει και γενικά υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να ξεκινήσουν, λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημίσειας ζωής των 5,8 ημερών. Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων μετά από υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ανδρογόνα, ανταγωνιστές ορμονών και συναφείς παράγοντες, κωδικός ATC: L02BB04

Μηχανισμός δράσης

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι ευαίσθητος στα ανδρογόνα και ανταποκρίνεται στην αναστολή της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων. Παρά το χαμηλό ή ακόμη και το μη

ανιχνεύσιμο επίπεδο των ανδρογόνων στον ορό, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων συνεχίζει να προωθεί την εξέλιξη της νόσου. Η διέγερση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων απαιτεί πυρηνικό εντοπισμό και δέσμευση του DNA. Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός αναστολέας της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων που εμποδίζει διάφορα στάδια στο σηματοδοτικό μονοπάτι του υποδοχέα των ανδρογόνων. Η enzalutamide αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση των ανδρογόνων στους υποδοχείς των ανδρογόνων, αναστέλλει την πυρηνική μετατόπιση των ενεργοποιημένων υποδοχέων και αναστέλλει τη σύνδεση του ενεργοποιημένου υποδοχέα των ανδρογόνων με DNA ακόμη και στην ρύθμιση της υπερέκφρασης του υποδοχέα των ανδρογόνων και σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη ανθεκτικά σε αντι-ανδρογόνα. Η θεραπεία με enzalutamide μειώνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και μπορεί να προκαλέσει θάνατο στα καρκινικά κύτταρα και υποχώρηση του όγκου. Σε προκλινικές μελέτες η enzalutamide στερείται της δράσης του αγωνιστή στον υποδοχέα των ανδρογόνων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 3 (AFFIRM), ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με ντοσεταξέλη, το 54% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide, έναντι 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν τουλάχιστον 50% μείωση από τη μέση τιμή των επιπέδων PSA.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης 3 (PREVAIL) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, $p < 0,0001$).

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 2 (TERRAIN) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδη, 82,1% έναντι 20,9% (διαφορά = 61,2%, $p < 0,0001$).

Σε μια μελέτη μονού σκέλους (9785-CL-0410) οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων με αμπιρατερόνη (συν πρεδνιζόνη), το 22,4% παρουσίασε μείωση $\geq 50\%$ από τα αρχικά επίπεδα PSA. Σύμφωνα με το προηγούμενο ιστορικό χημειοθεραπείας, τα ποσοστά των ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ των επιπέδων PSA ήταν 22,1% και 23,2%, για τις ομάδες ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και για τις ομάδες ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της enzalutamide τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] που διεξήχθησαν σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη υπό εξέλιξη, στους οποίους είχε αποτύχει η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων [ανάλογο εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) ή έπειτα από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή]. Στη μελέτη PREVAIL εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, ενώ στη μελέτη AFFIRM εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ντοσεταξέλη. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη λήψη ενός αναλόγου της LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Στο σκέλος ενεργού θεραπείας, το Xtandi χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg ημερησίως. Σε αμφότερες τις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο σκέλος ελέγχου και στους ασθενείς επιτρεπόταν, χωρίς να απαιτείται, να λαμβάνουν πρεδνιζόνη (η μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση ήταν 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη).

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA στον ορό από μόνες τους δεν αποτελούν πάντοτε παράγοντα πρόβλεψης του κλινικού οφέλους. Ως εκ τούτου, σε αμφότερες τις μελέτες υπήρξε η σύσταση οι ασθενείς να συνεχίσουν να λαμβάνουν τις θεραπείες τους στο πλαίσιο της μελέτης μέχρι την ικανοποίηση των κριτηρίων διακοπής, όπως αυτά προσδιορίζονται παρακάτω για κάθε μελέτη.

Μελέτη MDV3100-03 (PREVAIL) (ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Ένα σύνολο 1717 ασυμπτωματικών ή ήπια συμπτωματικών ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 1:1 στη λήψη είτε enzalutamide από του στόματος σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 872), είτε εικονικού φαρμάκου από του στόματος μία φορά ημερησίως (N = 845). Επετράπη η ένταξη ασθενών με σπλαγγχνική νόσο, ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία 1 ή 2 κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φάρμακα τα οποία συσχετιζόνταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης ή πάθησης η οποία θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης και ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό πόνο λόγω του καρκίνου του προστάτη. Η λήψη της θεραπείας της μελέτης συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (ακτινολογική ένδειξη εξέλιξης, εμφάνιση συμβάματος σχετιζόμενου με το σκελετό ή κλινική εξέλιξη) και την έναρξη είτε κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας είτε λήψης ερευνητικού παράγοντα, είτε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 71 έτη (εύρος 42-93), ενώ η φυλετική κατανομή ήταν 77% Καυκάσιοι, 10% Ασιάτες, 2% Μαύροι και 11% άλλης ή άγνωστης φυλής. Το εξήντα οκτώ τοις εκατό (68%) των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 0 και το 32% ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 1. Η αξιολόγηση του πόνου κατά την έναρξη ήταν 0-1 (ασυμπτωματικοί) στο 67% των ασθενών και 2-3 (με ήπια συμπτώματα) στο 32% των ασθενών όπως ορίζεται από το Συνοπτική Κλίμακα Μέτρησης Πόνου (Brief Pain Inventory Short Form) (ο χειρότερος πόνος εντός των τελευταίων 24 ωρών σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10). Περίπου το 45% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων κατά την έναρξη στη μελέτη και το 12% των ασθενών είχε σπλαγγχνικές μεταστάσεις (πνεύμονας και/ή ήπαρ).

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση και η ελεύθερη ακτινολογική εξέλιξη επιβίωση (rPFS). Επιπρόσθετα των κύριων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε βάσει του χρόνου έως την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, της βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης μαλακών μορίων, του χρόνου έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα, της ανταπόκρισης του PSA (μείωση $\geq 50\%$ από την έναρξη), του χρόνου έως την εξέλιξη του PSA και του χρόνου έως την ελάττωση της συνολικής βαθμολογίας FACT-P.

Η ακτινολογική εξέλιξη αξιολογήθηκε με χρήση διαδοχικών απεικονιστικών εξετάσεων, όπως ορίζονται από τα κριτήρια (για τις οστικές βλάβες) της Ομάδας Εργασίας για τις κλινικές δοκιμές Καρκίνου του Προστάτη (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) και/ή τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη θεραπεία Συμπαγών Όγκων (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST εκδ. 1.1) (για τις βλάβες μαλακών μορίων). Για την ανάλυση της rPFS χρησιμοποιήθηκε κεντρικά ανασκοπούμενη ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης.

Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 540 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 29,4% [$(HR)=0,706$, (95% ΔΕ: 0,596, 0,837), $p < 0,0001$]. Μία επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μετά την παρατήρηση 784 θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης συμφωνούσαν με αυτά της ενδιάμεσης ανάλυσης (Πίνακας 2, Εικόνα 1). Στην επικαιροποιημένη ανάλυση το 52% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και το 81% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε μεταγενέστερες θεραπείες για μεταστατικό CRPC οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση.

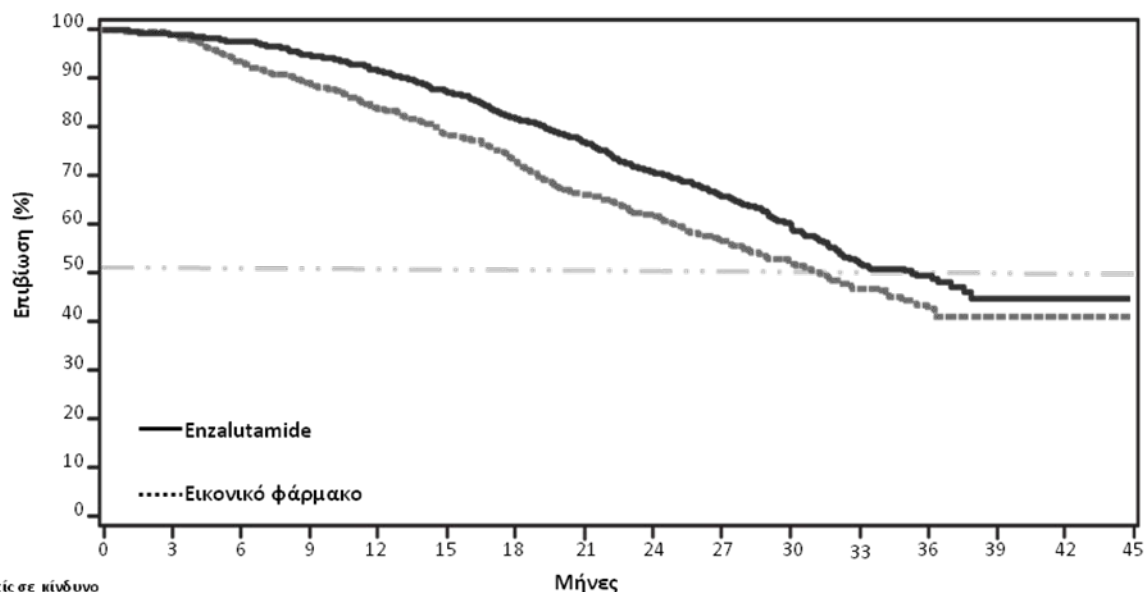
Πίνακας 2: Συνολική επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με Enzalutamide είτε με εικονικό φάρμακο στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση		
Αριθμός θανάτων (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	32,4 (30,1, Δ/Ε)	30,2 (28,0, Δ/Ε)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,71 (0,60, 0,84)	
Επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης		
Αριθμός θανάτων (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,3 (32,2, Δ/Ε)	31,3 (28,8, 34,2)
Τιμή p ^α	0,0002	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,77 (0,67, 0,88)	

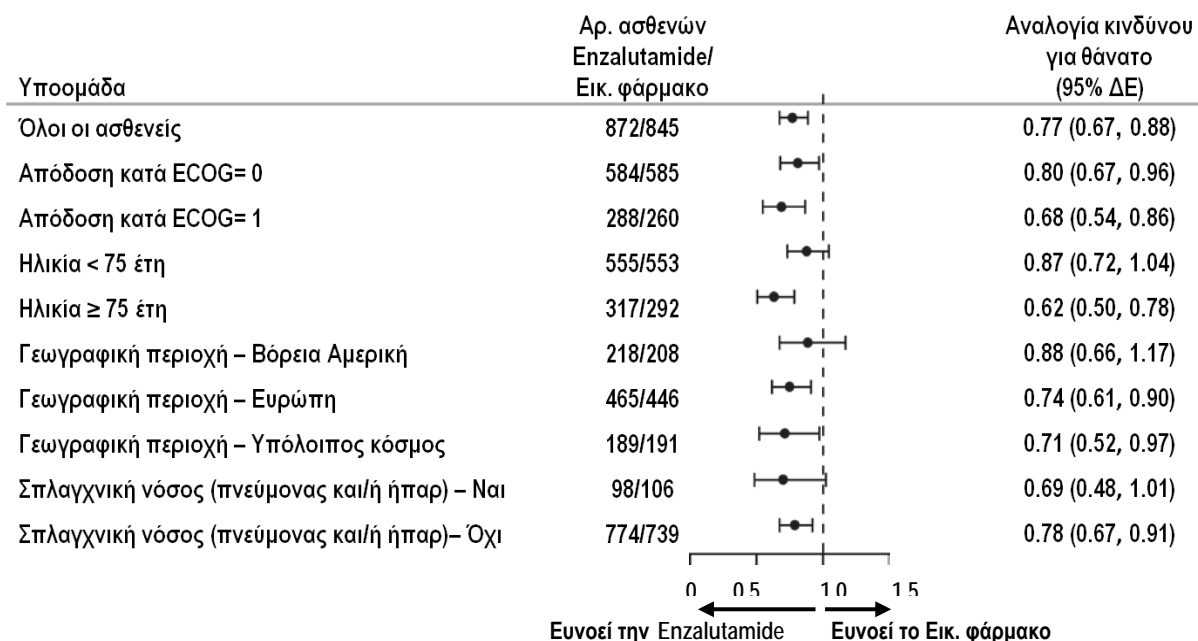
^α) Η τιμή p προκύπτει από μια μη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης

^β) Η αναλογία κινδύνου προκύπτει από ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide Δ/Ε, δεν επιτεύχθηκε.

Εικόνα 1: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier βάσει της επικαιροποιημένης ανάλυσης επιβίωσης στη μελέτη PREVAIL (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

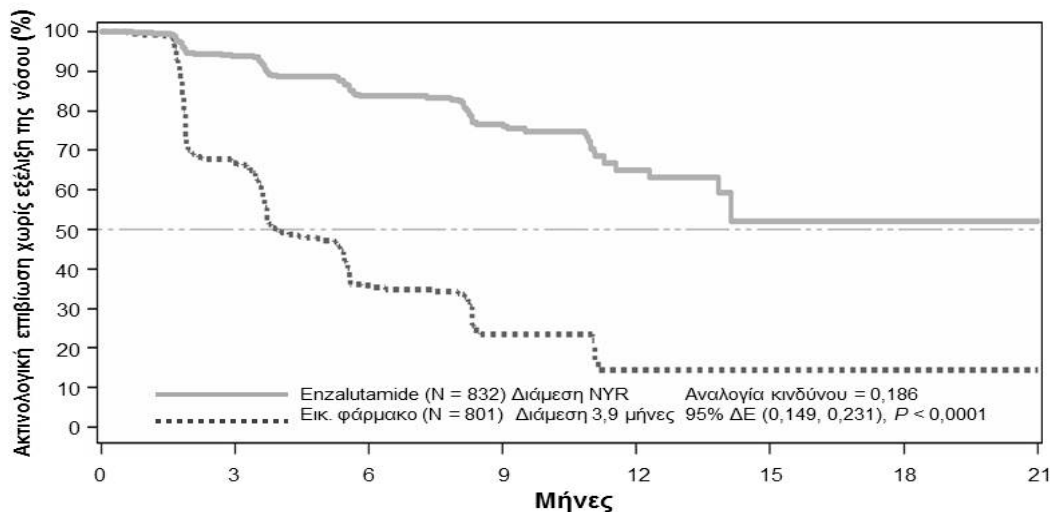


Εικόνα 2: Επικαιροποιημένη Ανάλυση Συνολικής Επιβίωσης ανά Υποομάδα: Αναλογία κινδύνου και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης στη μελέτη PREVAIL (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Intent-to-Treat))



Κατά την προκαθορισμένη ανάλυση της rPFS, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 81,4% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,186 (95% ΔΕ: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Εκατόν δεκαοκτώ (14%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 321 (40%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποιο σύμβαμα. Η διάμεση rPFS δεν επετεύχθη (95% ΔΕ: 13,8, δεν επετεύχθη) στην ομάδα θεραπείας με enzalutamide, ενώ ήταν 3,9 μήνες (95% ΔΕ: 3,7, 5,4) στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 3). Σταθερό όφελος επί της rPFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. ηλικία, απόδοση κατά ECOG κατά την έναρξη, PSA και LDH κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση και σπλαγγχική νόσος κατά τη διαλογή). Μια προκαθορισμένη ανάλυση παρακολούθησης της rPFS που βασίστηκε στην αξιολόγηση της ακτινολογικής εξέλιξης από τον ερευνητή κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 69,3% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,307 (95% ΔΕ: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Η διάμεση rPFS ήταν 19,7 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Εικόνα 3: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier Επιβίωσης Ελεύθερης Ακτινολογικής Εξέλιξης στη μελέτη PREVAIL (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Intent-to-Treat))



Ασθενείς σε κίνδυνο

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Εικ. φάρμακο	801	305	79	20	5	0	0	0

Κατά το χρόνο πραγματοποίησης της αρχικής ανάλυσης οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς ήταν 1633.

Επιπρόσθετα προς τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις καταδείχθηκαν επίσης στα ακόλουθα προοπτικά καταληκτικά σημεία.

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας ήταν 28,0 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide και 10,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,350, 95% ΔΕ: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Το ποσοστό των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και οι οποίοι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση μαλακών μορίων ήταν 58,8% (95% ΔΕ: 53,8, 63,7) συγκριτικά με το 5,0% (95% ΔΕ: 3,0, 7,7) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η απόλυτη διαφορά στην αντικειμενική ανταπόκριση των μαλακών μορίων μεταξύ των σκελών της enzalutamide και του εικονικού φαρμάκου ήταν 53,9% (95% ΔΕ: 48,5%, 59,1%, p < 0,0001). Πλήρης ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide συγκριτικά με το 1,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ μερική ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 39,1% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide έναντι του 3,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η enzalutamide μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος κατά 28% [HR = 0,718 (95% ΔΕ: 0,610, 0,844) p-value < 0,0001]. Ως σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ορίστηκε η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση σε οστό για τον καρκίνο του προστάτη, το παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε 587 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα, εκ των οποίων τα 389 συμβάματα (66,3%) οφείλονταν σε ακτινοθεραπεία στα οστά, 79 συμβάματα (13,5%) οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 70 συμβάματα (11,9%) οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 45 συμβάματα (7,6%) οφείλονταν σε αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 22 συμβάματα (3,7%) οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Οι ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενο ως μείωση $\geq 50\%$ από την έναρξη), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, p < 0,0001).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG2 ήταν 11,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,169, (95% ΔΕ: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Η θεραπεία με enzalutamide μείωσε τον κίνδυνο επιδείνωσης της βαθμολογίας FACT-P κατά 37,5% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0.001$). Ο μέσος χρόνος έως την επιδείνωση της βαθμολογίας FACT-P ήταν 11,3 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,6 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ασθενείς δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη TERRAIN εντάχθηκαν 375 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και θεραπεία με αντι-ανδρογόνο οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά την ημέρα (N = 184) ή βικαλουταμίδη σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 191). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν 15,7 μήνες για τους ασθενείς σε θεραπεία με enzalutamide έναντι των 5,8 μηνών για τους ασθενείς σε θεραπεία με βικαλουταμίδη [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Η PFS ορίστηκε ως η αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου από ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση, συμβάματα σχετιζόμενα με το σκελετό, η έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, οτιδήποτε από τα παραπάνω συμβεί πρώτο. Σταθερό όφελος επί της PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών.

Μελέτη CRPC2 (AFFIRM) (ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της enzalutamide σε ασθενείς με ανθεκτικό στον ευνουχισμό, μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είχαν λάβει ντοσεταξέλη και χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί σε ορχεκτομή, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 3. Συνολικά 1.199 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε από του στόματος enzalutamide σε δόση των 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 800) ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως (N = 399). Στους ασθενείς επιτράπηκε αλλά δεν απαιτήθηκε να λάβουν πρεδνιζόνη (η μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση ήταν 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σκέλος για να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου (ορίζεται ως επιβεβαιωμένη ακτινολογική εξέλιξη ή εμφάνιση σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων) και την έναρξη νέας συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας, με μη αποδεκτή τοξικότητα, είτε αποσύρθηκαν.

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος 41-92) και η φυλετική κατανομή ήταν 93% Καυκάσιοι, 4% Μαύροι, 1% Ασιάτες, και 2% Άλλοι. Το επίπεδο απόδοσης κατά ECOG ήταν 0-1 στο 91,5% των ασθενών και 2 στο 8,5% των ασθενών. Το 28% είχε μέση βαθμολογία με βάση την Κλίμακα Μέτρησης Πόνου Brief Pain Inventory ≥ 4 (ο μέσος αναφερόμενος χειρότερος πόνος του ασθενούς κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών υπολογίστηκε για επτά ημέρες πριν την τυχαιοποίηση). Οι περισσότεροι ασθενείς (91%) είχαν μεταστάσεις στα οστά και το 23% είχε σπλαγγχικά ευρήματα στον πνεύμονα και/ή στο ήπαρ. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 41% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε μόνο εξέλιξη στο PSA, ενώ το 59% των ασθενών είχε ακτινολογική εξέλιξη. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ασθενών λάμβανε θεραπεία με διφωσφονικά κατά την έναρξη.

Στη μελέτη AFFIRM αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8) και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως μη ελεγχόμενη υπέρταση, πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association (εκτός εάν το κλάσμα εξώθησης ήταν $\geq 45\%$), κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός (χωρίς μόνιμο βηματοδότη).

Η προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο ενδιάμεση ανάλυση μετά από 520 θανάτους έδειξε μία στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3 και Εικόνες 4 και 5).

Πίνακας 3: Συνολική Επιβίωση Ασθενών που έλαβαν Είτε Enzalutamide είτε Εικονικό Φάρμακο στη Μελέτη AFFIRM (Ανάλυση Πρόθεσης για Θεραπεία (intent-to-treat))

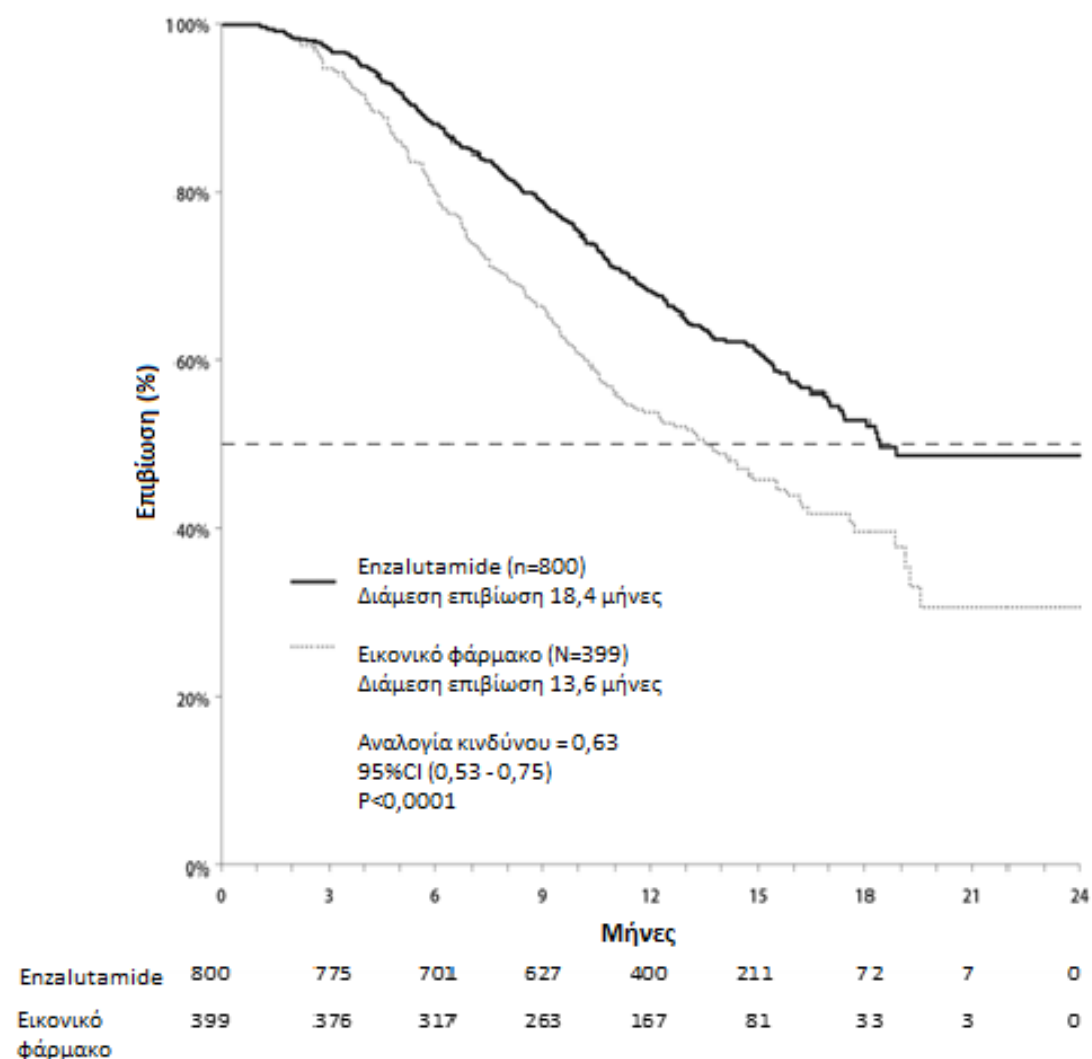
	Enzalutamide (N = 800)	Εικονικό φάρμακο (N = 399)
Θάνατοι (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	18,4 (17,3, Δ/Ε)	13,6 (11,3, 15,8)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,631 (0,529, 0,752)	

^α η τιμή p προκύπτει από μια δοκιμασία log-rank με διαστρωμάτωση από το επίπεδο απόδοσης βαθμολογίας κατά ECOG (0-1 έναντι 2) και το μέσο όρο βαθμολογίας του πόνου (< 4 έναντι ≥ 4)

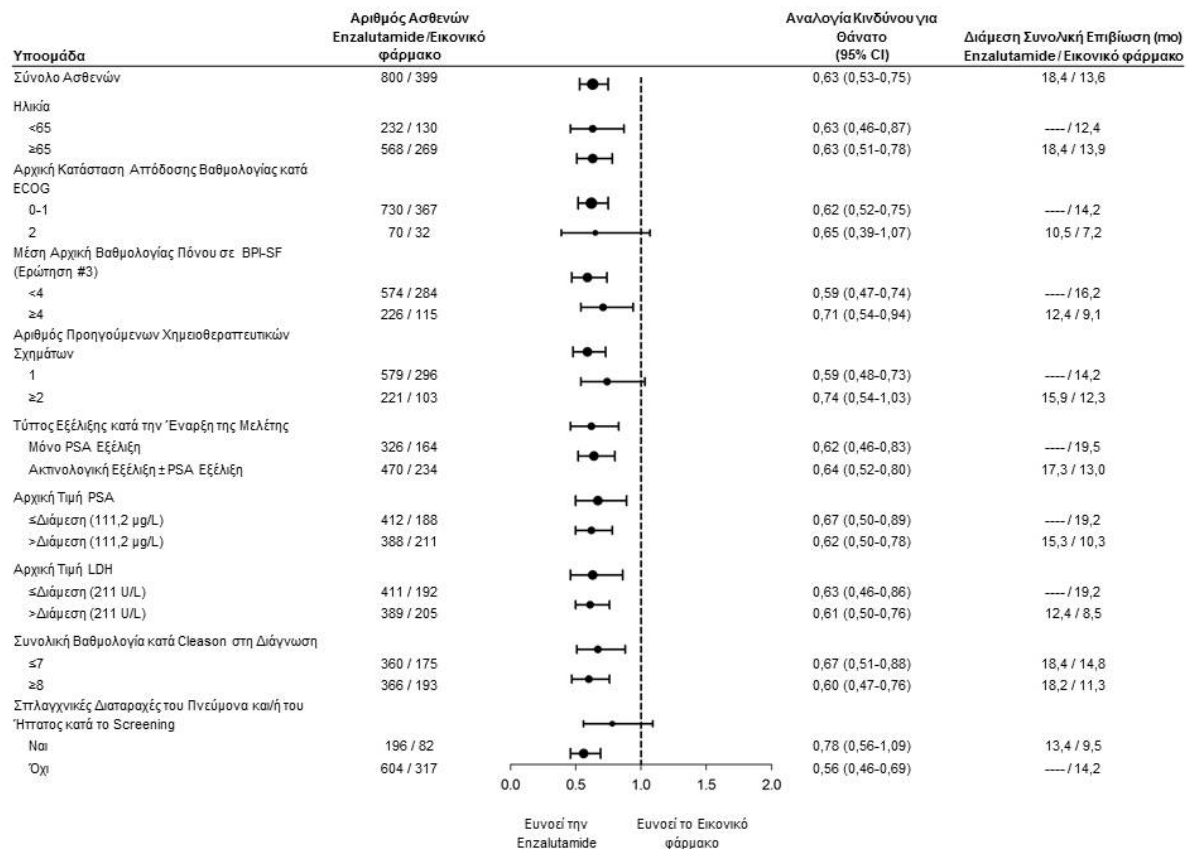
^β η αναλογία κινδύνου προέρχεται από ένα διαστρωματικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide

Δ/Ε, Δεν επιτεύχθηκε

Εικόνα 4: Καμπύλες Συνολικής Επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στη Μελέτη AFFIRM (Ανάλυση Πρόθεσης για Θεραπεία (intent-to-treat))



Εικόνα 5: Συνολική Επιβίωση ανά Υποομάδα στη Μελέτη AFFIRM - Αναλογία Κινδύνου και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης



ECOG: κλίμακα *Eastern Cooperative Oncology Group*, BPI-SF: κλίμακα *Brief Pain Inventory-Short Form*, PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο

Εκτός από την παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση, τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εξέλιξη PSA, ακτινολογική επιβίωση χωρίς εξέλιξη, και ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα) ευνόησαν την enzalutamide και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά την προσαρμογή για πολλαπλές δοκιμές.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 για μαλακά μόρια και εμφάνιση 2 ή περισσότερων βλαβών στα οστά σε σπινθηρογράφημα οστών ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,404, 95% CI: [0,350, 0,466], $p < 0,0001$). Η ανάλυση αφορούσε 216 θανάτους χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη και 645 τεκμηριωμένα συμβάντα εξέλιξης, εκ των οποίων 303 (47%) οφείλονταν στην εξέλιξη μαλακών μορίων, 268 (42%) οφείλονταν στην εξέλιξη της οστικής βλάβης και 74 (11%) οφείλονταν τόσο στα μαλακά μόρια όσο και στις οστικές αλλοιώσεις.

Η επιβεβαιωμένη μείωση του PSA κατά 50% ή 90% ήταν 54,0% και 24,8%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 1,5% και 0,9%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 3,0 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,248, 95% CI: [0,204, 0,303], $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ήταν 16,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 13,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,688, 95% CI: [0,566, 0,835], $p < 0,0001$). Ένα σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ορίστηκε ως ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση σε οστό, παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ή η αλλαγή

της αντineοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση περιλάμβανε 448 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα, εκ των οποίων 277 συμβάματα (62%) που οφείλονταν σε ακτινοβολία στα οστά, 95 συμβάματα (21%) που οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 47 συμβάματα (10%) που οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 36 συμβάματα (8%) που οφείλονταν σε αλλαγή στην αντineοπλασματική θεραπεία για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 7 συμβάματα (2%) που οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Μελέτη 9785-CL-0410 (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που έλαβαν enzalutamide μετά από αγωγή με αμπιρατερόνη)

Η μελέτη 9785-CL-0410 ήταν μονού σκέλους σε 214 ασθενείς με μεταστατικό CRPC υπό εξέλιξη που έλαβαν enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με οξική αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη. Η διάμεση rPFS (ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης) ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 6,1 - 8,3). Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση PSA (ορίστηκε ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) ήταν 22,4% (95% CI: 17,0 - 28,6).

Για τους 145 ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 7,9 μήνες (95% CI: 5,5 - 10,8). Η ανταπόκριση PSA ήταν 23,2% (95% CI: 13,9 - 34,9).

Για τους 69 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 5,7 - 8,3). Η ανταπόκριση PSA ήταν 22,1% (95% CI: 15,6 - 29,7).

Υπήρξε περιορισμένη ανταπόκριση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide μετά από θεραπεία με αμπιρατερόνη. Ο λόγος για αυτό το εύρημα είναι προς το παρόν άγνωστος. Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν μπορούσε ούτε να προσδιορίσει τους ασθενείς που πιθανόν θα επωφελούνταν, ούτε την αλληλουχία με την οποία η enzalutamide και η αμπιρατερόνη έπρεπε να χορηγηθούν για το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Εκ των 1.671 ασθενών στις δοκιμές φάσης 3 οι οποίοι έλαβαν enzalutamide, οι 1.261 ασθενείς (75%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 516 ασθενείς (31%) ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών μεγαλύτερης και μικρότερης ηλικίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την enzalutamide σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η enzalutamide είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή. Σε αυτό το προϊόν, η διαλυτότητα της enzalutamide αυξάνεται από τους καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης που δρουν ως γαλακτωματοποιητές/τασιενεργές ουσίες. Σε προκλινικές μελέτες, η απορρόφηση της enzalutamide αυξήθηκε όταν διαλύθηκε σε καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης.

Η φαρμακοκινητική της enzalutamide έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σε υγιείς άνδρες. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) για την enzalutamide σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση είναι 5,8 ημέρες (εύρος 2,8 έως 10,2 ημέρες), και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε ένα μήνα περίπου. Με καθημερινή από του στόματος χορήγηση, η enzalutamide συσσωρεύεται περίπου 8,3 φορές σε σχέση με μία εφάπαξ δόση. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι χαμηλές (μέγιστη έως ελάχιστη αναλογία 1,25). Η κάθαρση της enzalutamide γίνεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, παράγοντας ένα ενεργό μεταβολίτη που είναι εξίσου δραστικός όπως η enzalutamide και κυκλοφορεί σε περίπου στην ίδια συγκέντρωση στο πλάσμα όπως η enzalutamide.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) της enzalutamide παρατηρήθηκαν σε ασθενείς 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Με βάση μια μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους, η από του στόματος απορρόφηση της enzalutamide εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 84,2%. Η enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής P-gp ή BCRP. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι μέσες τιμές της C_{max} για την enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι 16,6 µg/ml (23% συντελεστής μεταβολής [CV]) και 12,7 µg/ml (30% CV), αντίστοιχα.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό απορρόφησης. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε ανεξαρτήτως της λήψης τροφής.

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) της enzalutamide σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση είναι 110 L (29% CV). Ο όγκος κατανομής της enzalutamide είναι μεγαλύτερος από τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος, ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής. Μελέτες σε τρωκτικά υποδεικνύουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

Η enzalutamide είναι συνδεδεμένη 97% έως 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι συνδεδεμένος 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν υπήρξε εκτόπιση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της enzalutamide και άλλων φαρμάκων που δεσμεύονται ισχυρά σε αυτές (βαρφαρίνη, ιβουπροφαίνη και σαλικυλικό οξύ) *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η enzalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα. Υπάρχουν δύο κύριοι μεταβολίτες στο ανθρώπινο πλάσμα: η N-διμεθυλιωμένη enzalutamide (ενεργή) και ένα παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (αδρανές). Η enzalutamide μεταβολίζεται από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5), τα οποία αμφοτέρωτα διαδραματίζουν ρόλο στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη. *In vitro*, η N-διμεθυλιωμένη enzalutamide μετατρέπεται στον παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος από την καρβοξυλεστεράση 1, η οποία επίσης διαδραματίζει έναν μικρό ρόλο στη μετατροπή της enzalutamide στο παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος. Η N-διμεθυλιωμένη enzalutamide δεν μεταβολίστηκε από τα CYP *in vitro*.

Κάτω από συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, ένας μέτριος επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP2C19, και δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της enzalutamide σε ασθενείς κυμαίνεται από 0,520 και 0,564 l/h.

Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης ^{14}C -enzalutamide, το 84,6% της ραδιενεργούς ουσίας ανακτάται σε 77 ημέρες μετά τη δόση. Το 71,0% ανακτάται στα ούρα (κυρίως ως τον ανενεργό μεταβολίτη, με ίχνη ποσοτήτων της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη), και το 13,6% ανακτάται στα κόπρανα (0,39% της δόσης ως αμετάβλητη enzalutamide).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3, ή OCT1, ενώ η N-διμεθυλιωμένη enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-gp ή την BCRP.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η enzalutamide και οι κυριότεροι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τους ακόλουθους μεταφορείς σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, ή OAT1.

Γραμμικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις από την αναλογικότητα της δόσης σε εύρος δόσης 40 έως 160 mg. Οι τιμές σταθεροποιημένης κατάστασης C_{min} της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη σε μεμονωμένους ασθενείς παρέμειναν σταθερές σε διάρκεια πέραν του ενός έτους χρόνιας θεραπείας, αποδεικνύοντας τη χρόνο-γραμμική φαρμακοκινητική μόλις επιτυγχάνεται η σταθερή κατάσταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει ολοκληρωθεί επίσημη μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας για την enzalutamide. Ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με υπολογιζόμενες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) ≥ 30 ml/min (όπως υπολογίζεται από τον τύπο Cockcroft και Gault). Η enzalutamide δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, και συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Δεν είναι πιθανό η enzalutamide να απομακρύνεται σημαντικά μετά από διαλείπουσα αιμοδιύλιση ή μετά από συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε έντονη επίδραση στη συνολική έκθεση σε enzalutamide ή στον ενεργό μεταβολίτη της. Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου διπλασιάστηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου (10,4 ημέρες σε σύγκριση με 4,7 ημέρες), που πιθανόν να συσχετίζεται με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς.

Η φαρμακοκινητική της enzalutamide εξετάστηκε σε άτομα με ήπια (N = 6), μέτρια (N = 8), ή σοβαρή (N = 8) ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A,B ή Γ κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε 22 εξομοιωμένα άτομα, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 160 mg enzalutamide, οι AUC και C_{\max} για την enzalutamide σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και 24%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{\max} της enzalutamide σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 29% και μειώθηκαν κατά 11%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{\max} της enzalutamide σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και μειώθηκαν κατά 41%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, οι AUC και C_{\max} σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και 19%, αντίστοιχα, και η AUC και η C_{\max} σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και μειώθηκαν κατά 17%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{\max} σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 34% και μειώθηκαν κατά 27%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου.

Φυλή

Οι περισσότεροι ασθενείς στις κλινικές δοκιμές (> 84%) ήταν Καυκάσιοι. Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μιας μελέτης που διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των Ιαπώνων και των Καυκάσιων ασθενών. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση δυνητικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της enzalutamide σε άλλες φυλές είναι ανεπαρκή..

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της enzalutamide στη φαρμακοκινητική ανάλυση αυτού του πληθυσμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η θεραπεία με enzalutamide σε κυοφορούντες ποντικούς οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εμβρυϊκών θανάτων και εξωτερικών και σκελετικών μεταβολών. Δε διεξήχθησαν μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με enzalutamide, αλλά σε μελέτες σε αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), παρατηρήθηκαν ατροφία, ασπερμία/υποσπερμία, και υπερτροφία/υπερπλασία στο αναπαραγωγικό σύστημα, ως συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της enzalutamide. Σε μελέτες σε ποντικούς (4 εβδομάδων), αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αναπαραγωγικά όργανα που σχετίζονται με την enzalutamide, ήταν μειώσεις στο βάρος του οργάνου, με ατροφία του προστάτη και της επιδιδυμίδας. Υπερτροφία και/ή υπερπλασία των κυττάρων Leydig παρατηρήθηκε σε ποντικούς (4 εβδομάδων) και σε σκύλους (39 εβδομάδων). Επιπρόσθετες μεταβολές στους αναπαραγωγικούς ιστούς περιελάμβαναν υπερτροφία/υπερπλασία της υπόφυσης και ατροφία των σπερματοδόχων κύστεων σε αρουραίους και υποσπερμία των όρχεων και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε σκύλους. Οι διαφορές στο φύλο παρατηρήθηκαν στους μαστικούς αδένες των αρουραίων (ατροφία στα αρσενικά και λοβώδης υπερπλασία στα θηλυκά). Οι αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα και στα δύο είδη ήταν συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της enzalutamide και αναστρέψιμες ή σε μερική αποδρομή μετά από μια περίοδο ανάκτησης 8

εβδομάδων. Δεν υπήρχαν άλλες σημαντικές αλλαγές στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία σε οποιοδήποτε άλλο σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, και στα δυο είδη.

Μελέτες σε έγκυους αρουραίους έδειξαν ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στα έμβρυα. Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ¹⁴C-enzalutamide σε αρουραίους την ημέρα 14 της εγκυμοσύνης σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο έμβρυο επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν χαμηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα με αναλογία ιστού/πλάσματος 0,27. Η ραδιενέργεια στο έμβρυο μειώθηκε έως 0,08 φορές της μέγιστης συγκέντρωσης στις 72 ώρες μετά τη χορήγηση.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ¹⁴C-enzalutamide σε θηλάζοντες αρουραίους σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο γάλα επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν έως 3,54 φορές υψηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν επίσης ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στους ιστούς του νεογνού αρουραίου μέσω του γάλακτος και κατά συνέπεια αποβάλλονται.

Η enzalutamide δεν επάγει μεταλλάξεις στη δοκιμασία μικροβιακής μεταλλαξιογένεσης (Ames) και δεν ήταν κλαστογόνος είτε στην *in vitro* κυτταρογενετική δοκιμασία με κύτταρα λεμφώματος ποντικού είτε στην *in vivo* δοκιμασία με μικροπυρήνες ποντικού. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της enzalutamide. Η enzalutamide δεν ήταν φωτοτοξική *in vitro*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Καπρυλικό καπρικό εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης-8
Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)
Βουτυλοϋδροξυτολουένιο (E321)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Σορβιτόλης σορβιτάνης διάλυμα
Γλυκερόλη
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

Μελάνι εκτύπωσης

Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)
Φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αναδιπλούμενη θήκη από χαρτόνι με ενσωματωμένη κυψέλη PVC/PCTFE/αλουμινίου που περιέχει 28 μαλακά καψάκια. Κάθε κουτί περιέχει 4 θήκες (112 μαλακά καψάκια).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi – 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα στρογγυλά – επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 40.

Xtandi – 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα οβάλ – επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 80.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του μεταστατικού, ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1),
- τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg enzalutamide (τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40 mg ή δυο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80 mg) ως εφάπαξ από του στόματος ημερήσια δόση.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει να πάρει το Xtandi τη συνήθη ώρα, η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνήθη ώρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για μία ολόκληρη ημέρα, η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 ή μία μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, η δόση πρέπει να διακόπτεται για μία εβδομάδα ή έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 2 , και στη συνέχεια να επαναληφθεί η ίδια ή μία μειωμένη δόση (120 mg ή 80 mg), εάν αυτό αιτιολογείται.

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8

Εάν είναι εφικτό, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχρησιμοποιηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί στα 80 mg μία φορά ημερησίως. Εάν η συγχρησιμοποίηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 διακοπεί, η δόση της enzalutamide πρέπει να επιστρέψει στη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A, B ή Γ κατά Child-Pugh αντίστοιχα). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της enzalutamide σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού-σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της enzalutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του μεταστατικού CRPC αφορά σε ενήλικες άνδρες.

Τρόπος χορήγησης

Το Xtandi είναι για από του στόματος χρήση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκείμενης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανα περίπτωση.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη,

νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορείς (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (*International Normalised Ratio-INR*) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά *New York Heart Association* (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (*Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF*) $\geq 45\%$, βραδυκαρδία ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.5), ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide

Αναστολείς του CYP2C8

Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχωρηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP3A4

Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχωρηγείται με αναστολείς του CYP3A4.

Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4

Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχωρηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4.

Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγή ενζύμων

Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρείας χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαχθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδινό 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -συζευγμένα γλυκουρονίδια). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαχθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1).

In vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχωρήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S-βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης ντοσεταξέλης (75 mg/m² με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσεταξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης

της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων.

Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε:

- Αναλγητικά (π.χ. φαιτανύλη, τραμαδόλη)
- Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπασιταξέλη)
- Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη)
- Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη)
- β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη)
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη)
- Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη)
- Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Αντικά HIV (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη)
- Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)

Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεων (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide.

Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8

Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi.

Υποστρώματα της P-gr

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gr. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gr δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. Εν τούτοις, υπό συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gr μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγνανίου (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gr (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Υποστρώματα των BCRP, MRP2 OAT3 και OCT1

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η αναστολή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για τη χρήση του Xtandi κατά την εγκυμοσύνη και το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 5.3).

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό εάν η enzalutamide ή οι μεταβολίτες της είναι παρόντες στο σπέρμα. Απαιτείται προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με enzalutamide εάν ο ασθενής επιδιέχεται σε σεξουαλική δραστηριότητα με έγκυο γυναίκα. Εάν ο ασθενής επιδιέχεται σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που βρίσκεται στην αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό και μία επιπλέον μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Η enzalutamide αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η enzalutamide βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η enzalutamide επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η enzalutamide έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς έχουν αναφερθεί ψυχιατρικά και νευρολογικά συμβλήματα συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τον καθορισμό των επιδράσεων της enzalutamide στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή, και ουδετεροπενία.

Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές : λευκοπενία, ουδετεροπενία μη γνωστές*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές*: οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές : άγχος όχι συχνές : οπτικές ψευδαισθήσεις.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές : κεφαλαλγία συχνές : επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στη προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών όχι συχνές : νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις μη γνωστές*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	μη γνωστές*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές : εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	μη γνωστές*: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές : ξηροδερμία, κνησμός μη γνωστές*: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές: κατάγματα** μη γνωστές*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές: γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: εξάντληση/κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: πτώσεις

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

** Περιλαμβάνει όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτικές κρίσεις

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,5%) από τους 2.051 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης.

Στη δοκιμή AFFIRM, επτά ασθενείς (0,9%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν παρόντες σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδη, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση.

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδέονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για την enzalutamide. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με enzalutamide πρέπει να σταματήσει και γενικά υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να ξεκινήσουν, λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημίσειας ζωής των 5,8 ημερών. Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων μετά από υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-ανδρογόνα, ανταγωνιστές ορμονών και συναφείς παράγοντες, κωδικός ATC: L02BB04

Μηχανισμός δράσης

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι ευαίσθητος στα ανδρογόνα και ανταποκρίνεται στην αναστολή της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων. Παρά το χαμηλό ή ακόμη και το μη ανιχνεύσιμο επίπεδο των ανδρογόνων στον ορό, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων συνεχίζει να προωθεί την εξέλιξη της νόσου. Η διέγερση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων μέσω του

υποδοχέα των ανδρογόνων απαιτεί πυρηνικό εντοπισμό και δέσμευση του DNA. Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός αναστολέας της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων που εμποδίζει διάφορα στάδια στο σηματοδοτικό μονοπάτι του υποδοχέα των ανδρογόνων. Η enzalutamide αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση των ανδρογόνων στους υποδοχείς των ανδρογόνων, αναστέλλει την πυρηνική μετατόπιση των ενεργοποιημένων υποδοχέων και αναστέλλει τη σύνδεση του ενεργοποιημένου υποδοχέα των ανδρογόνων με DNA ακόμη και στην ρύθμιση της υπερέκφρασης του υποδοχέα των ανδρογόνων και σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη ανθεκτικά σε αντι-ανδρογόνα. Η θεραπεία με enzalutamide μειώνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και μπορεί να προκαλέσει θάνατο στα καρκινικά κύτταρα και υποχώρηση του όγκου. Σε προκλινικές μελέτες η enzalutamide στερείται της δράσης του αγωνιστή στον υποδοχέα των ανδρογόνων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 3 (AFFIRM), ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με ντοσεταξέλη, το 54% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide, έναντι 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν τουλάχιστον 50% μείωση από τη μέση τιμή των επιπέδων PSA.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης 3 (PREVAIL) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, $p < 0,0001$).

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 2 (TERRAIN) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδη, 82,1% έναντι 20,9% (διαφορά = 61,2%, $p < 0,0001$).

Σε μια μελέτη μονού σκέλους (9785-CL-0410) οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων με αμπιρατερόνη (συν πρεδνιζόνη), το 22,4% παρουσίασε μείωση $\geq 50\%$ από τα αρχικά επίπεδα PSA. Σύμφωνα με το προηγούμενο ιστορικό χημειοθεραπείας, τα ποσοστά των ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ των επιπέδων PSA ήταν 22,1% και 23,2%, για τις ομάδες ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και για τις ομάδες ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της enzalutamide τεκμηριώθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] που διεξήχθησαν σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη υπό εξέλιξη, στους οποίους είχε αποτύχει η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων [ανάλογο LHRH ή έπειτα από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή]. Στη μελέτη PREVAIL εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, ενώ στη μελέτη AFFIRM εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ντοσεταξέλη. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη λήψη ενός αναλόγου της LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή. Στο σκέλος ενεργού θεραπείας, το Xtandi χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg ημερησίως. Σε αμφότερες τις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο σκέλος ελέγχου και στους ασθενείς επιτρεπόταν, χωρίς να απαιτείται, να λαμβάνουν πρεδνιζόνη (η μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση ήταν 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη).

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA στον ορό από μόνες τους δεν αποτελούν πάντοτε παράγοντα πρόβλεψης του κλινικού οφέλους. Ως εκ τούτου, σε αμφότερες τις μελέτες υπήρξε η σύσταση οι ασθενείς να συνεχίσουν να λαμβάνουν τις θεραπείες τους στο πλαίσιο της μελέτης μέχρι την ικανοποίηση των κριτηρίων διακοπής, όπως αυτά προσδιορίζονται παρακάτω για κάθε μελέτη.

Μελέτη MDV3100-03 (PREVAIL) (ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Ένα σύνολο 1717 ασυμπτωματικών ή ήπια συμπτωματικών ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 1:1 στη λήψη είτε enzalutamide από του στόματος σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 872), είτε εικονικού φαρμάκου από του στόματος μία φορά

ημερησίως (N = 845). Επετράπη η ένταξη ασθενών με σπλαγγχνική νόσο, ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία 1 ή 2 κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία συσχετιζόνταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης ή πάθησης η οποία θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης και ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό πόνο λόγω του καρκίνου του προστάτη. Η λήψη της θεραπείας της μελέτης συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (ακτινολογική ένδειξη εξέλιξης, εμφάνιση συμβάματος σχετιζόμενου με το σκελετό ή κλινική εξέλιξη) και την έναρξη είτε κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας είτε λήψης ερευνητικού παράγοντα, είτε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 71 έτη (εύρος 42-93), ενώ η φυλετική κατανομή ήταν 77% Καυκάσιοι, 10% Ασιάτες, 2% Μαύροι και 11% άλλης ή άγνωστης φυλής. Το εξήντα οκτώ τοις εκατό (68%) των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 0 και το 32% ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 1. Η αξιολόγηση του πόνου κατά την έναρξη ήταν 0-1 (ασυμπτωματικοί) στο 67% των ασθενών και 2-3

(με ήπια συμπτώματα) στο 32% των ασθενών όπως ορίζεται από το Συνοπτική Κλίμακα Μέτρησης Πόνου (Brief Pain Inventory Short Form) (ο χειρότερος πόνος εντός των τελευταίων 24 ωρών σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10). Περίπου το 45% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων κατά την ένταξη στη μελέτη και το 12% των ασθενών είχε σπλαγγχνικές μεταστάσεις (πνεύμονας και/ή ήπαρ).

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση και η ελεύθερη ακτινολογική εξέλιξης επιβίωση (rPFS). Επιπρόσθετα των κύριων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε βάσει του χρόνου έως την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, της βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης μαλακών μορίων, του χρόνου έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα, της ανταπόκρισης του PSA (μείωση $\geq 50\%$ από την έναρξη), του χρόνου έως την εξέλιξη του PSA και του χρόνου έως την ελάττωση της συνολικής βαθμολογίας FACT-P.

Η ακτινολογική εξέλιξη αξιολογήθηκε με χρήση διαδοχικών απεικονιστικών εξετάσεων, όπως ορίζονται από τα κριτήρια (για τις οστικές βλάβες) της Ομάδας Εργασίας για τις κλινικές δοκιμές Καρκίνου του Προστάτη (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) και/ή τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη θεραπεία Συμπαγών Ογκών (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST εκδ. 1.1) (για τις βλάβες μαλακών μορίων). Για την ανάλυση της rPFS χρησιμοποιήθηκε κεντρικά ανασκοπούμενη ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης.

Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 540 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 29,4% [Αναλογία Κινδύνου, Hazard Ratio (HR) = 0,706, (95% ΔΕ: 0,596, 0,837), $p < 0,0001$]. Μία επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μετά την παρατήρηση 784 θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης συμφωνούσαν με αυτά της ενδιάμεσης ανάλυσης (Πίνακας 2, Εικόνα 1). Στην επικαιροποιημένη ανάλυση το 52% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και το 81% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε μεταγενέστερες θεραπείες για μεταστατικό CRPC οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση.

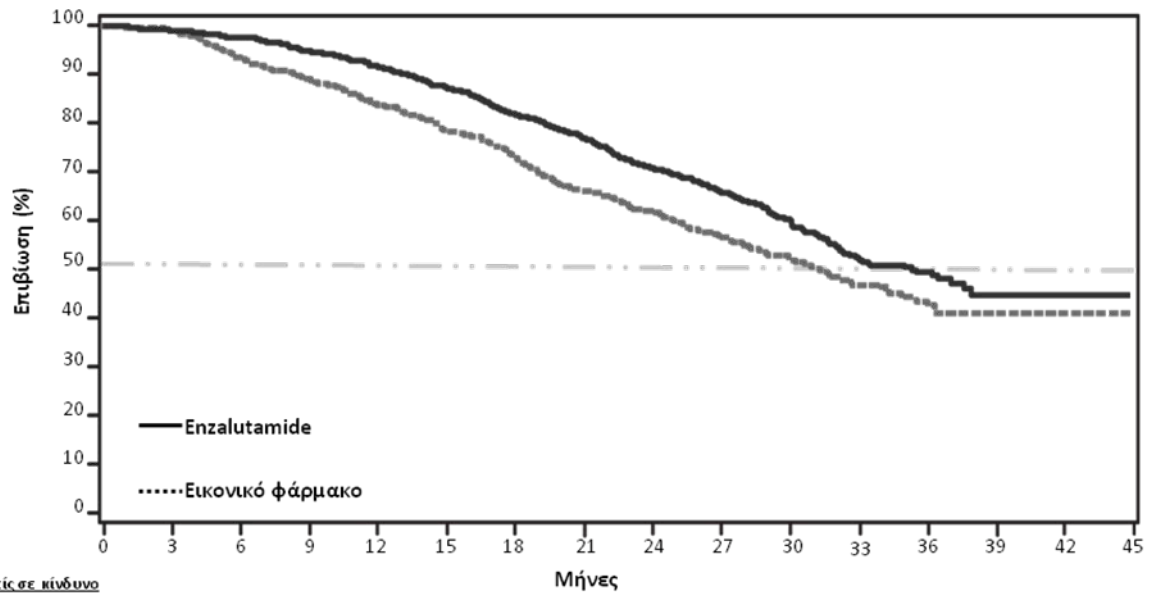
Πίνακας 2: Συνολική επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με enzalutamide είτε με εικονικό φάρμακο στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση		
Αριθμός θανάτων (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	32,4 (30,1, Δ/Ε)	30,2 (28,0, Δ/Ε)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,71 (0,60, 0,84)	
Επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης		
Αριθμός θανάτων (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,3 (32,2, Δ/Ε)	31,3 (28,8, 34,2)
Τιμή p ^α	0,0002	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,77 (0,67, 0,88)	

^α) Η τιμή p προκύπτει από μια μη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης

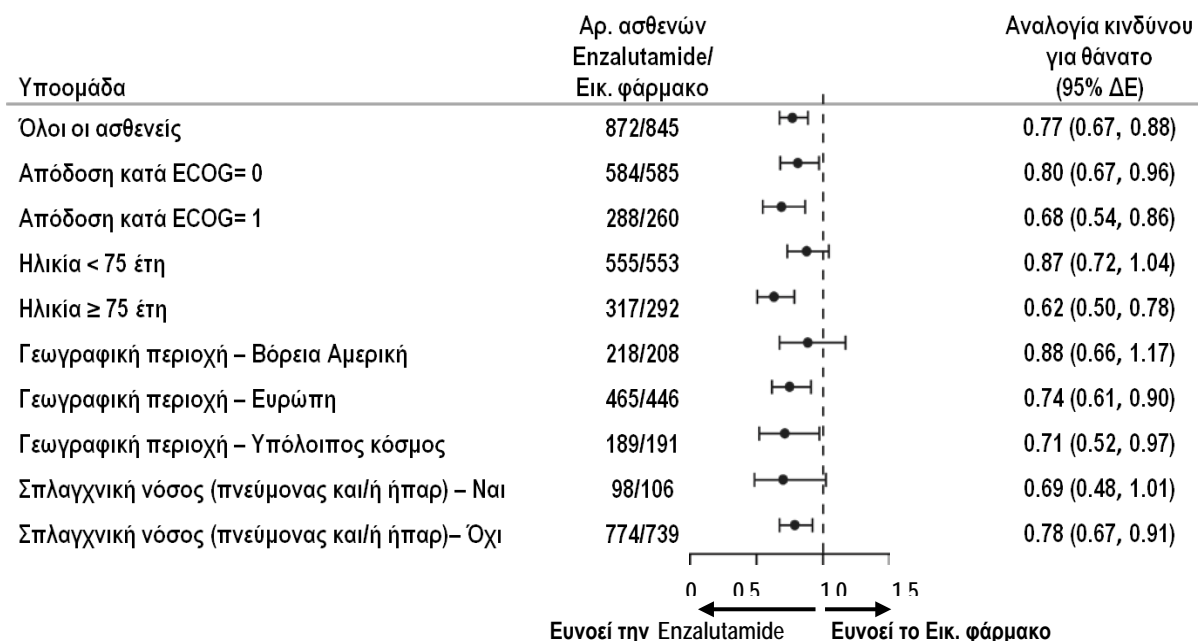
^β) Η αναλογία κινδύνου προκύπτει από ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide Δ/Ε, δεν επιτεύχθηκε.

Εικόνα 1: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier βάσει της επικαιροποιημένης ανάλυσης επιβίωσης στη μελέτη PREVAIL (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



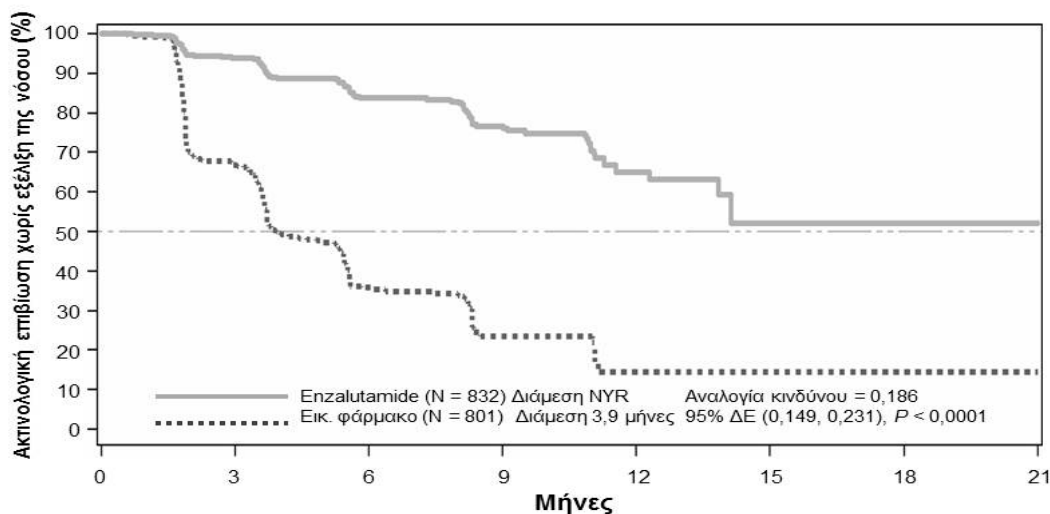
Ασθενείς σε κίνδυνο	Μήνες															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Εικ. φάρμακο	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Εικόνα 2: Επικαιροποιημένη ανάλυση συνολικής επιβίωσης ανά υποομάδα: Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Intent-to-Treat))



Κατά την προκαθορισμένη ανάλυση της rPFS, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 81,4% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,186 (95% ΔΕ: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Εκατόν δεκαοκτώ (14%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 321 (40%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποιο σύμβαμα. Η διάμεση rPFS δεν επετεύχθη (95% ΔΕ: 13,8, δεν επετεύχθη) στην ομάδα θεραπείας με enzalutamide, ενώ ήταν 3,9 μήνες (95% ΔΕ: 3,7, 5,4) στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 3). Σταθερό όφελος επί της rPFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. ηλικία, απόδοση κατά ECOG κατά την έναρξη, PSA και LDH κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση και σπλαγγχική νόσος κατά τη διαλογή). Μια προκαθορισμένη ανάλυση παρακολούθησης της rPFS που βασίστηκε στην αξιολόγηση της ακτινολογικής εξέλιξης από τον ερευνητή κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 69,3% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,307 (95% ΔΕ: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Η διάμεση rPFS ήταν 19,7 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Εικόνα 3: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης ακτινολογικής εξέλιξης στη μελέτη PREVAIL (Ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (Intent-to-Treat))



Ασθενείς σε κίνδυνο

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Εικ. φάρμακο	801	305	79	20	5	0	0	0

Κατά το χρόνο πραγματοποίησης της αρχικής ανάλυσης οι τυχαίοποιημένοι ασθενείς ήταν 1633.

Επιπρόσθετα προς τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις καταδείχθηκαν επίσης στα ακόλουθα προοπτικά καταληκτικά σημεία.

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας ήταν 28,0 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide και 10,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,350, 95% ΔΕ: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Το ποσοστό των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και οι οποίοι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση μαλακών μορίων ήταν 58,8% (95% ΔΕ: 53,8, 63,7) συγκριτικά με το 5,0% (95% ΔΕ: 3,0, 7,7) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η απόλυτη διαφορά στην αντικειμενική ανταπόκριση των μαλακών μορίων μεταξύ των σκελών της enzalutamide και του εικονικού φαρμάκου ήταν 53,9% (95% ΔΕ: 48,5%, 59,1%, p < 0,0001). Πλήρης ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide συγκριτικά με το 1,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ μερική ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 39,1% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide έναντι του 3,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η enzalutamide μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος κατά 28% [HR = 0,718 (95% ΔΕ: 0,610, 0,844) p-value < 0,0001]. Ως σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ορίστηκε η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση σε οστό για τον καρκίνο του προστάτη, το παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε 587 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα, εκ των οποίων τα 389 συμβάματα (66,3%) οφείλονταν σε ακτινοθεραπεία στα οστά, 79 συμβάματα (13,5%) οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 70 συμβάματα (11,9%) οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 45 συμβάματα (7,6%) οφείλονταν σε αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 22 συμβάματα (3,7%) οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Οι ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενο ως μείωση \geq 50% από την έναρξη), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, p < 0,0001).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG2 ήταν 11,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,169, (95% ΔΕ: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Η θεραπεία με enzalutamide μείωσε τον κίνδυνο επιδείνωσης της βαθμολογίας FACT-P κατά 37,5% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0.001$). Ο μέσος χρόνος έως την επιδείνωση της βαθμολογίας FACT-P ήταν 11,3 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,6 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ασθενείς δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη TERRAIN εντάχθηκαν 375 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και θεραπεία με αντι-ανδρογόνο οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά την ημέρα (N = 184) ή βικαλουταμίδη σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 191). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν 15,7 μήνες για τους ασθενείς σε θεραπεία με enzalutamide έναντι των 5,8 μηνών για τους ασθενείς σε θεραπεία με βικαλουταμίδη [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Η PFS ορίστηκε ως η αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου από ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση, συμβατάματα σχετιζόμενα με το σκελετό, η έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, οτιδήποτε από τα παραπάνω συμβεί πρώτο. Σταθερό όφελος επί της PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών.

Μελέτη CRPC2 (AFFIRM) (ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της enzalutamide σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, οι οποίοι είχαν λάβει ντοσεταξέλη και χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί σε ορχεκτομή, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 3. Συνολικά 1.199 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε από του στόματος enzalutamide σε δόση των 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 800) ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως (N = 399). Στους ασθενείς επιτράπηκε αλλά δεν απαιτήθηκε να λάβουν πρεδνιζόνη (η μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση ήταν 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σκέλος για να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου (ορίζεται ως επιβεβαιωμένη ακτινολογική εξέλιξη ή εμφάνιση σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων) και την έναρξη νέας συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας, με μη αποδεκτή τοξικότητα, είτε αποσύρθηκαν.

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος 41-92) και η φυλετική κατανομή ήταν 93% Καυκάσιοι, 4% Μαύροι, 1% Ασιάτες, και 2% Άλλοι. Το επίπεδο απόδοσης κατά ECOG ήταν 0-1 στο 91,5% των ασθενών και 2 στο 8,5% των ασθενών. Το 28% είχε μέση βαθμολογία με βάση την Κλίμακα Μέτρησης Πόνου Brief Pain Inventory ≥ 4 (ο μέσος αναφερόμενος χειρότερος πόνος του ασθενούς κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών υπολογίστηκε για επτά ημέρες πριν την τυχαιοποίηση). Οι περισσότεροι ασθενείς (91%) είχαν μεταστάσεις στα οστά και το 23% είχε σπλαγγχικά ευρήματα στον πνεύμονα και/ή στο ήπαρ. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 41% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε μόνο εξέλιξη στο PSA, ενώ το 59% των ασθενών είχε ακτινολογική εξέλιξη. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ασθενών λάμβανε θεραπεία με διφωσφονικά κατά την έναρξη.

Στη μελέτη AFFIRM αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8) και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως μη ελεγχόμενη υπέρταση, πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association (εκτός εάν το κλάσμα εξώθησης ήταν $\geq 45\%$), κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός (χωρίς μόνιμο βηματοδότη).

Η προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο ενδιάμεση ανάλυση μετά από 520 θανάτους έδειξε μία στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3 και Εικόνες 4 και 5).

Πίνακας 3: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν είτε Enzalutamide είτε εικονικό φάρμακο στη μελέτη AFFIRM (Ανάλυση Πρόθεσης για Θεραπεία (intent-to-treat))

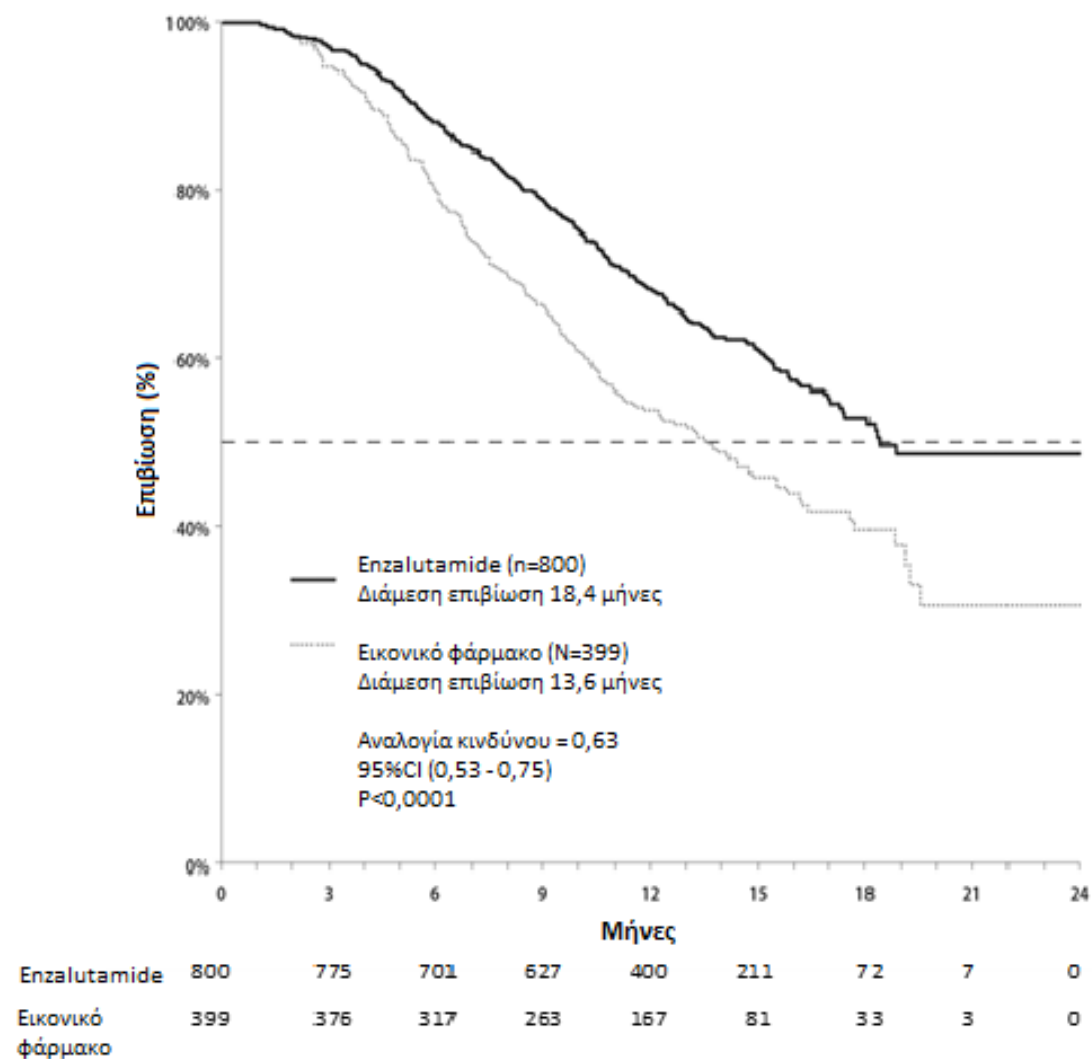
	Enzalutamide (N = 800)	Εικονικό φάρμακο (N = 399)
Θάνατοι (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	18,4 (17,3, Δ/Ε)	13,6 (11,3, 15,8)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,631 (0,529, 0,752)	

^α η τιμή p προκύπτει από μια δοκιμασία log-rank με διαστρωμάτωση από το επίπεδο απόδοσης βαθμολογίας κατά ECOG (0-1 έναντι 2) και το μέσο όρο βαθμολογίας του πόνου (< 4 έναντι ≥ 4)

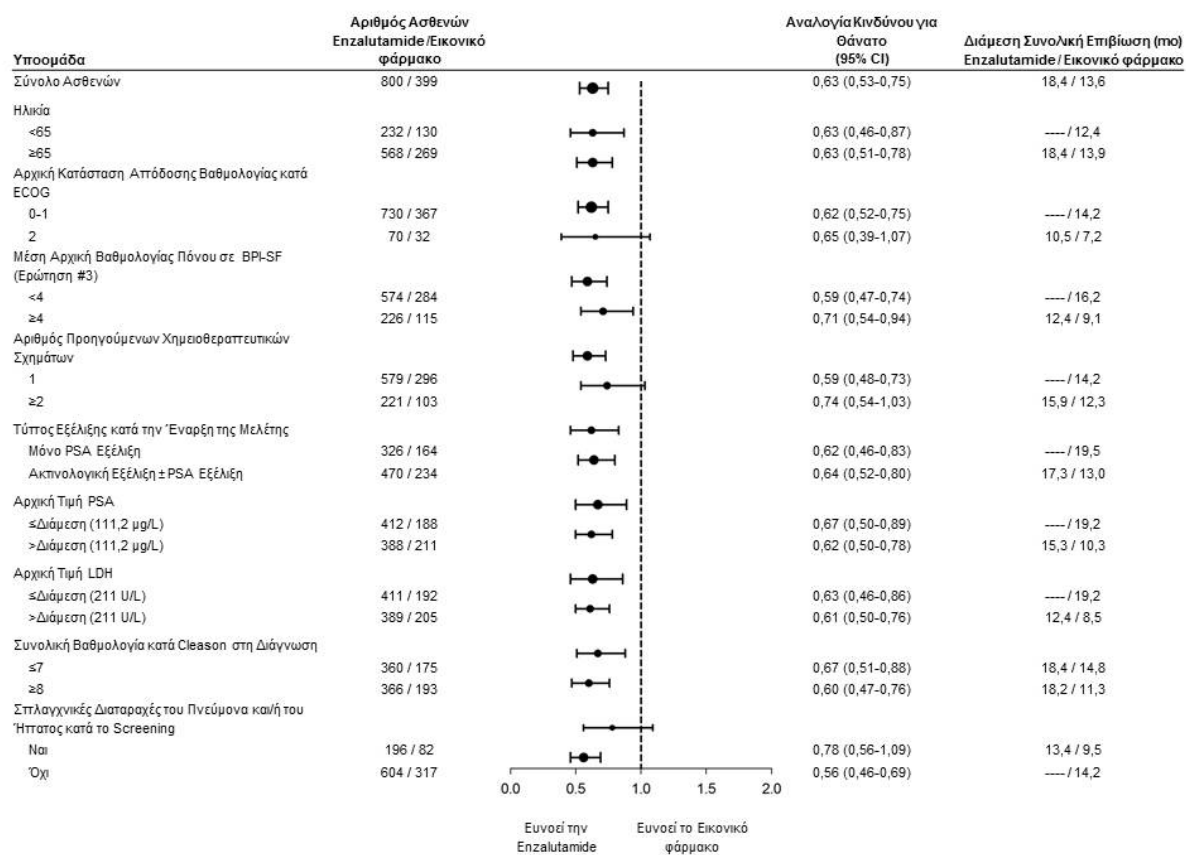
^β η αναλογία κινδύνου προέρχεται από ένα διαστρωματικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide

Δ/Ε, Δεν επιτεύχθηκε

Εικόνα 4: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat))



Εικόνα 5: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα στη μελέτη AFFIRM - αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BPI-SF: κλίμακα Brief Pain Inventory-Short Form, PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο

Εκτός από την παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση, τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εξέλιξη PSA, ακτινολογική επιβίωση χωρίς εξέλιξη, και ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα) ευνόησαν την enzalutamide και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά την προσαρμογή για πολλαπλές δοκιμές.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 για μαλακά μόρια και εμφάνιση 2 ή περισσότερων βλαβών στα οστά σε σπινθηρογράφημα οστών ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,404, 95% CI: [0,350, 0,466], $p < 0,0001$). Η ανάλυση αφορούσε 216 θανάτους χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη και 645 τεκμηριωμένα συμβάντα εξέλιξης, εκ των οποίων 303 (47%) οφείλονταν στην εξέλιξη μαλακών μορίων, 268 (42%) οφείλονταν στην εξέλιξη της οστικής βλάβης και 74 (11%) οφείλονταν τόσο στα μαλακά μόρια όσο και στις οστικές αλλοιώσεις.

Η επιβεβαιωμένη μείωση του PSA κατά 50% ή 90% ήταν 54,0% και 24,8%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 1,5% και 0,9%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 3,0 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,248, 95% CI: [0,204, 0,303], $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ήταν 16,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 13,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,688, 95% CI: [0,566, 0,835], $p < 0,0001$). Ένα σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα ορίστηκε ως ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση σε οστό, παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση περιλάμβανε

448 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα, εκ των οποίων 277 συμβάματα (62%) που οφείλονταν σε ακτινοβολία στα οστά, 95 συμβάματα (21%) που οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 47 συμβάματα (10%) που οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 36 συμβάματα (8%) που οφείλονταν σε αλλαγή στην αντινεοπλασματική θεραπεία για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 7 συμβάματα (2%) που οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Μελέτη 9785-CL-0410 (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που έλαβαν enzalutamide μετά από αγωγή με αμπιρατερόνη)

Η μελέτη 9785-CL-0410 ήταν μονού σκέλους σε 214 ασθενείς με μεταστατικό CRPC υπό εξέλιξη που έλαβαν enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με οξική αμπιρατερόνη συν προεδνιζόνη. Η διάμεση rPFS (ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης) ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 6,1 - 8,3). Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση PSA (ορίστηκε ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) ήταν 22,4% (95% CI: 17,0 - 28,6).

Για τους 145 ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 7,9 μήνες (95% CI: 5,5 - 10,8). Η ανταπόκριση PSA ήταν 23,2% (95% CI: 13,9 - 34,9).

Για τους 69 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 5,7 - 8,3). Η ανταπόκριση PSA ήταν 22,1% (95% CI: 15,6 - 29,7).

Υπήρξε περιορισμένη ανταπόκριση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide μετά από θεραπεία με αμπιρατερόνη. Ο λόγος για αυτό το εύρημα είναι προς το παρόν άγνωστος. Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν μπορούσε ούτε να προσδιορίσει τους ασθενείς που πιθανόν θα επωφελούνταν, ούτε την αλληλουχία με την οποία η enzalutamide και η αμπιρατερόνη έπρεπε να χορηγηθούν για το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Εκ των 1.671 ασθενών στις δοκιμές φάσης 3 οι οποίοι έλαβαν enzalutamide, οι 1.261 ασθενείς (75%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 516 ασθενείς (31%) ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ηλικιωμένων ασθενών και μικρότερης ηλικίας ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την enzalutamide σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η enzalutamide είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή. Η διαλυτότητα της enzalutamide αυξάνεται από τους καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης που δρουν ως γαλακτωματοποιητές/τασιενεργές ουσίες. Σε προκλινικές μελέτες, η απορρόφηση της enzalutamide αυξήθηκε όταν διαλύθηκε σε καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης.

Η φαρμακοκινητική της enzalutamide έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σε υγιείς άνδρες. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) για την enzalutamide σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από τουστόματος δόση είναι 5,8 ημέρες (εύρος 2,8 έως 10,2 ημέρες), και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε ένα μήνα περίπου. Με καθημερινή από του στόματος χορήγηση, η enzalutamide συσσωρεύεται περίπου 8,3 φορές σε σχέση με μία εφάπαξ δόση. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι χαμηλές (μέγιστη έως ελάχιστη αναλογία 1,25). Η κάθαρση της enzalutamide γίνεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, παράγοντας ένα ενεργό μεταβολίτη που είναι εξίσου δραστικός όπως η enzalutamide και κυκλοφορεί σε περίπου στην ίδια συγκέντρωση στο πλάσμα όπως η enzalutamide.

Απορρόφηση

Η από του στόματος απορρόφηση των δισκίων enzalutamide αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες εθελοντές μετά από μια εφάπαξ δόση 160 mg Xtandi – επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και η προσομοίωση χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη του φαρμακευτικού προφίλ σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Με βάση αυτές τις προβλέψεις καθώς και άλλα υποστηρικτικά δεδομένα, ο μέσος χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων της enzalutamide στο πλάσμα (C_{max}) είναι 2 ώρες (εύρος 0,5 έως 6 ώρες), και τα φαρμακοκινητικά προφίλ της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη της σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοια με τα δισκία και τη σύνθεση των μαλακών καψακίων Xtandi. Μετά την από του στόματος χορήγηση των καψακίων (Xtandi 160 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, οι μέσες τιμές της C_{max} της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι 16,6 µg/ml (23% CV) και 12,7µg/mL (30% CV) αντίστοιχα.

Με βάση μια μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους, η από του στόματος απορρόφηση της enzalutamide εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 84,2%. Η enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής P-gr ή BCPR.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό απορρόφησης. Σε κλινικές δοκιμές, το Xtandi χορηγήθηκε ανεξαρτήτως της λήψης τροφής.

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) της enzalutamide σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση είναι 110 L (29% CV). Ο όγκος κατανομής της enzalutamide είναι μεγαλύτερος από τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος, ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής. Μελέτες σε τρωκτικά υποδεικνύουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

Η enzalutamide είναι συνδεδεμένη 97% έως 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι συνδεδεμένος 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν υπήρξε εκτόπιση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της enzalutamide και άλλων φαρμάκων που δεσμεύονται ισχυρά σε αυτές (βαρφαρίνη, ιβουπροφαίνη και σαλικυλικό οξύ) *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η enzalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα. Υπάρχουν δύο κύριοι μεταβολίτες στο ανθρώπινο πλάσμα: η N-διμεθυλωμένη enzalutamide (ενεργή) και ένα παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (αδρανές). Η enzalutamide μεταβολίζεται από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5), τα οποία αμφότερα διαδραματίζουν ρόλο στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη. *In vitro*, η N-διμεθυλωμένη enzalutamide μετατρέπεται στον παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος από την καρβοξυλεστεράση 1, η οποία επίσης διαδραματίζει έναν μικρό ρόλο στη μετατροπή της enzalutamide στο παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος. Η N-διμεθυλωμένη enzalutamide δεν μεταβολίστηκε από τα CYP *in vitro*.

Κάτω από συνθήκες κλινικής χρήσης, η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, ένας μέτριος επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP2C19, και δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της enzalutamide σε ασθενείς κυμαίνεται από 0,520 και 0,564 l/h.

Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης ¹⁴C-enzalutamide, το 84,6% της ραδιενεργούς ουσίας ανακτάται σε 77 ημέρες μετά τη δόση. Το 71,0% ανακτάται στα ούρα (κυρίως ως τον ανενεργό μεταβολίτη, με ίχνη ποσοτήτων της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη), και το 13,6% ανακτάται στα κόπρανα (0,39% της δόσης ως αμετάβλητη enzalutamide).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3, ή OCT1, ενώ η N-διμεθυλωμένη enzalutamide δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-gr ή την BCPR.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η enzalutamide και οι κυριότεροι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τους ακόλουθους μεταφορείς σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, ή OAT1.

Γραμμικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις από την αναλογικότητα της δόσης σε εύρος δόσης 40 έως 160 mg. Οι τιμές σταθεροποιημένης κατάστασης C_{min} της enzalutamide και του ενεργού μεταβολίτη σε μεμονωμένους ασθενείς παρέμειναν σταθερές σε διάρκεια πέραν του ενός έτους χρόνιας θεραπείας, αποδεικνύοντας τη χρόνο-γραμμική φαρμακοκινητική μόλις επιτυγχάνεται η σταθερή κατάσταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει ολοκληρωθεί επίσημη μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας για την enzalutamide. Ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με υπολογιζόμενες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) ≥ 30 ml/min (όπως υπολογίζεται από τον τύπο Cockcroft και Gault). Η enzalutamide δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, και συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Δεν είναι πιθανό η enzalutamide να απομακρύνεται σημαντικά μετά από διαλείπουσα αιμοδιύλιση ή μετά από συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε έντονη επίδραση στη συνολική έκθεση σε enzalutamide ή στον ενεργό μεταβολίτη της. Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της enzalutamide διπλασιάστηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου (10,4 ημέρες σε σύγκριση με 4,7 ημέρες), που πιθανόν να συσχετίζεται με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς.

Η φαρμακοκινητική της enzalutamide εξετάστηκε σε άτομα με ήπια ($N = 6$), μέτρια ($N = 8$), ή σοβαρή ($N = 8$) ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A,B ή Γ κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε 22 εξομοιωμένα άτομα, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 160 mg enzalutamide, οι AUC και C_{max} για την enzalutamide σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και 24%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{max} της enzalutamide σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 29% και μειώθηκαν κατά 11%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{max} της enzalutamide σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και μειώθηκαν κατά 41%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου. Για το σύνολο της αδέσμευτης enzalutamide με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, οι AUC και C_{max} σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και 19%, αντίστοιχα, και η AUC και η C_{max} σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και μειώθηκαν κατά 17%, αντίστοιχα, και οι AUC και C_{max} σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 34% και μειώθηκαν κατά 27%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου.

Φυλή

Οι περισσότεροι ασθενείς στις κλινικές δοκιμές (> 84%) ήταν Καυκάσιοι. Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μιας μελέτης που διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των Ιαπώνων και των Καυκάσιων ασθενών. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση δυνητικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της enzalutamide σε άλλες φυλές είναι ανεπαρκή..

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της enzalutamide στη φαρμακοκινητική ανάλυση των ηλικιωμένων ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η θεραπεία με enzalutamide σε κυοφορούντες ποντικούς οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εμβρυϊκών θανάτων και εξωτερικών και σκελετικών μεταβολών. Δε διεξήχθησαν μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με enzalutamide, αλλά σε μελέτες σε αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), παρατηρήθηκαν ατροφία, ασπερμία/υποσπερμία, και υπερτροφία/υπερπλασία στο αναπαραγωγικό σύστημα, ως συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της enzalutamide. Σε μελέτες σε ποντικούς (4 εβδομάδων), αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αναπαραγωγικά όργανα που σχετίζονται με την enzalutamide, ήταν μειώσεις στο βάρος του οργάνου, με ατροφία του προστάτη και της επιδιδυμίδας. Υπερτροφία και/ή υπερπλασία των κυττάρων Leydig παρατηρήθηκε σε ποντικούς (4 εβδομάδων) και σε σκύλους

(39 εβδομάδων). Επιπρόσθετες μεταβολές στους αναπαραγωγικούς ιστούς περιελάμβαναν υπερτροφία/υπερπλασία της υπόφυσης και ατροφία των σπερματοδόχων κύστεων σε αρουραίους και υποσπερμία των όρχεων και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε σκύλους. Οι διαφορές στο φύλο παρατηρήθηκαν στους μαστικούς αδένες των αρουραίων (ατροφία στα αρσενικά και λοβώδης υπερπλασία στα θηλυκά). Οι αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα και στα δύο είδη ήταν συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της enzalutamide και αναστρέψιμες ή σε μερική αποδρομή μετά από μια περίοδο ανάκτησης 8 εβδομάδων. Δεν υπήρχαν άλλες σημαντικές αλλαγές στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία σε οποιοδήποτε άλλο σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, και στα δυο είδη.

Μελέτες σε έγκυους αρουραίους έδειξαν ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στα έμβρυα. Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ^{14}C -enzalutamide σε αρουραίους την ημέρα 14 της εγκυμοσύνης σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο έμβρυο επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν χαμηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα με αναλογία ιστού/πλάσματος 0,27. Η ραδιενέργεια στο έμβρυο μειώθηκε έως 0,08 φορές της μέγιστης συγκέντρωσης στις 72 ώρες μετά τη χορήγηση.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ^{14}C -enzalutamide σε θηλάζοντες αρουραίους σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο γάλα επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν έως 3,54 φορές υψηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν επίσης ότι η enzalutamide και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στους ιστούς του νεογνού αρουραίου μέσω του γάλακτος και κατά συνέπεια αποβάλλονται.

Η enzalutamide δεν επάγει μεταλλάξεις στη δοκιμασία μικροβιακής μεταλλαξιογένεσης (Ames) και δεν ήταν κλαστογόνο είτε στην *in vitro* κυτταρογενετική δοκιμασία με κύτταρα λεμφώματος ποντικού είτε στην *in vivo* δοκιμασία με μικροπυρήνες ποντικού. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της enzalutamide. Η enzalutamide δεν ήταν φωτοτοξική *in vitro*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (8000)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Αναδιπλούμενη θήκη από χαρτόνι με ενσωματωμένη κυψέλη PVC/PCTFE/αλουμινίου που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 θήκες).

80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Αναδιπλούμενη θήκη από χαρτόνι με ενσωματωμένη κυψέλη PVC/PCTFE/αλουμινίου που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 θήκες)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/002 (40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/13/846/003 (80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΕ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χtandi 40 mg καψάκια, μαλακά
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 καψάκια, μαλακά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/001 112 καψάκια, μαλακά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χtandi 40 mg καψάκια, μαλακά
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σορβιτόλη (E420).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 καψάκια, μαλακά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΕ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΜΕ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xtandi
80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 80 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά enzalutamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xtandi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Xtandi
3. Πώς να πάρετε το Xtandi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xtandi και ποια είναι η χρήση του

Το Xtandi περιέχει τη δραστική ουσία enzalutamide. Το Xtandi χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος.

Πώς δρα το Xtandi

Το Xtandi είναι ένα φάρμακο που δρα αναστέλλοντας τη δράση ορμονών που ονομάζονται ανδρογόνα (όπως η τεστοστερόνη). Με τον αποκλεισμό των ανδρογόνων, η enzalutamide σταματά την ανάπτυξη και τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Xtandi

Μην πάρετε το Xtandi:

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην enzalutamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που είστε έγκυος ή που μπορεί να μείνετε έγκυος (βλέπε 'Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα')

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επιληπτική κρίση

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε 5 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερο από ένα άτομο για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (βλέπε επίσης, 'Άλλα φάρμακα και Xtandi' σε αυτήν την παράγραφο και την παράγραφο 4 'Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες').

Ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικής κρίσης περιλαμβάνουν:

- Εάν είχατε προηγούμενο επεισόδιο επιληπτικής κρίσης

- Εάν είχατε στο παρελθόν ένα σοβαρό τραυματισμό στο κεφάλι ή ιστορικό τραύματος στο κεφάλι
- Εάν είχατε στο παρελθόν ορισμένα είδη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Εάν είχατε όγκο στον εγκέφαλο ή καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο
- Εάν πίνετε πολύ μεγάλες ποσότητες αλκοόλ είτε τακτικά είτε από καιρό σε καιρό
- Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για επιληπτικές κρίσεις (βλέπε 'Άλλα φάρμακα και Xtandi' παρακάτω)

Εάν παρουσιάσετε επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Σταματήστε να παίρνετε το Xtandi και μην πάρετε άλλα καυγάκια. Επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES, μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με XTANDI. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό (Βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Xtandi

- Εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη)
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας
- Εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

Οποιοσδήποτε καταστάσεις της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις καταστάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με τον καρδιακό ρυθμό μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείτε το Xtandi.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xtandi

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Πρέπει να γνωρίζετε τα ονόματα των φαρμάκων που παίρνετε. Κρατήστε μία λίστα από αυτά για να τα δείχνετε στο γιατρό σας όταν σας συνταγογραφούν ένα νέο φάρμακο. Δεν πρέπει να αρχίσετε ή να σταματήσετε να λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο προτού επικοινωνήσετε με το γιατρό που σας συνταγογράφησε το Xtandi.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα. Όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Xtandi, αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων:

- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων πνευμονοπαθειών (π.χ. αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη, βουπροπιόνη, λίθιο, χλωροπρομαζίνη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, αμιτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη, δοξεπίνη, ιμιπραμίνη, μαπροτιλίνη, μιλταζαπίνη)
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του πόνου (π.χ. πεθιδίνη)

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Xtandi, ή το Xtandi μπορεί να επηρεάσει τη δράση αυτών των φαρμάκων:

Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για:

- Μείωση της χοληστερόλης (π.χ. γεμφιβροζίλη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)

- Θεραπεία του πόνου (π.χ. φαιντανόλη, τραμαδόλη)
- Θεραπεία του καρκίνου (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως σοβαρό άγχος ή σχιζοφρένεια (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, αλοπεριδόλη)
- Θεραπεία των διαταραχών ύπνου (π.χ. ζολπιδέμη)
- Αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων ή μείωση της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βισοπρολόλη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπρανολόλη, βεραπαμίλη)
- Θεραπεία σοβαρών νόσων που σχετίζονται με φλεγμονή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Θεραπεία της HIV λοίμωξης (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Θεραπεία των διαταραχών του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)
- Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. κολχικίνη)
- Πρόληψη καρδιακών παθήσεων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ετεξελική δαβιγατράνη)

Το Xtandi ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη) ή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού όταν χρησιμοποιείται με ορισμένα άλλα φάρμακα [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και για την αποτοξίνωση από ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω. Η δόση του Xtandi ή των άλλων φαρμάκων που παίρνετε μπορεί να χρειαστεί να αλλάξουν.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Το Xtandi δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.** Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες, που μπορεί να μείνουν έγκυες, ή που θηλάζουν.
- Το φάρμακο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και μία επιπλέον αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για την προστασία του αγέννητου παιδιού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το Xtandi περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις. Εάν έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 2) επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει σορβιτόλη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Xtandi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (τέσσερα καψάκια) που λαμβάνεται την ίδια ώρα μία φορά την ημέρα.

Λήψη του Xtandi

- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό.
- Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια πριν την κατάποση.
- Το Xtandi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενώ παίρνετε το Xtandi.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xtandi από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από αυτά που σας έχουν συνταγογραφηθεί, σταματήστε να παίρνετε το Xtandi και επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Μπορείτε να έχετε αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi για ολόκληρη την ημέρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας την επόμενη ημέρα.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi για περισσότερο από μία ημέρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.
- **Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε περίπου 5 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερο από ένα άτομο για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι πιο πιθανές, εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου, εάν παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα, ή εάν έχετε υψηλότερο του συνήθους κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικής κρίσης (βλέπε παράγραφο 2).

Εάν έχετε μία επιληπτική κρίση, επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην πάρετε άλλο το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα), μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με XTANDI. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στα 10 άτομα)

Κούραση, πονοκέφαλος, εξάψεις, υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Πτώσεις, σπασίματα των οστών, αίσθημα ανησυχίας, ξηροδερμία, κνησμός, δυσκολία στην απομνημόνευση, μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναικομαστία), σύμπτωμα συνδρόμου ανήσυχων ποδών (μια ανεξέλεγκτη ανάγκη κίνησης μέρους του σώματος, συνήθως του ποδιού), ελαττωμένη συγκέντρωση, επηρεασμένη μνήμη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Ψευδαισθήσεις, δυσκολία στην ικανότητα να σκέφτεστε καθαρά, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), εξάνθημα, αδιαθεσία (έμετος), οίδημα των χειλέων, της γλώσσας και/ή του λαιμού, μείωση των αιμοπεταλίων (η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων), διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην αναδιπλούμενη θήκη από χαρτόνι και το εξωτερικό κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μην παίρνετε οποιοδήποτε καψάκιο στάζει, είναι κατεστραμμένο, ή εμφανίζει σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xtandi

- Η δραστική ουσία είναι η enzalutamide. Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.
- Τα άλλα συστατικά καψακίου είναι καπρυλικό καπρικό εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης-8, βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320) και βουτυλοϋδροξυτολουένιο (E321).
- Τα συστατικά της επικάλυψης του καψακίου είναι ζελατίνη, σορβιτόλης σορβιτάνης διάλυμα (βλέπε παράγραφο 2), γλυκερόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171) και κεκαθαρισμένο ύδωρ.
- Τα συστατικά της μελάνης είναι: Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και φθαλικός οξικός πολυβινυλεστέρας.

Εμφάνιση του Xtandi και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα καψάκια Xtandi είναι λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm επί 9 mm), με τυπωμένο το “ENZ” στη μία πλευρά.
- Κάθε κουτί περιέχει 112 καψάκια σε 4 αναδιπλούμενες θήκες σε κυψέλες των 28 καψακίων έκαστη.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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 4401320

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xtandi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xtandi
3. Πώς να πάρετε το Xtandi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xtandi και ποια είναι η χρήση του

Το Xtandi περιέχει τη δραστική ουσία enzalutamide. Το Xtandi χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος.

Πώς δρα το Xtandi

Το Xtandi είναι ένα φάρμακο που δρα αναστέλλοντας τη δράση ορμονών που ονομάζονται ανδρογόνα (όπως η τεστοστερόνη). Με τον αποκλεισμό των ανδρογόνων, η enzalutamide σταματά την ανάπτυξη και τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Xtandi

Μην πάρετε το Xtandi:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην enzalutamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που είστε έγκυος ή που μπορεί να μείνετε έγκυος (βλέπε «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε 5 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερο από ένα άτομο για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (βλέπε επίσης, «Άλλα φάρμακα και Xtandi» πιο κάτω και την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Ορισμένες περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικής κρίσης περιλαμβάνουν:

- Εάν είχατε προηγούμενο επεισόδιο επιληπτικής κρίσης
- Εάν είχατε στο παρελθόν ένα σοβαρό τραυματισμό στο κεφάλι ή ιστορικό τραύματος στο κεφάλι
- Εάν είχατε στο παρελθόν ορισμένα είδη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
- Εάν είχατε όγκο στον εγκέφαλο ή καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο
- Εάν πίνετε πολύ μεγάλες ποσότητες αλκοόλ είτε τακτικά είτε από καιρό σε καιρό
- Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για επιληπτικές κρίσεις (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Xtandi» παρακάτω)

Εάν παρουσιάσετε επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Σταματήστε να παίρνετε το Xtandi και μην πάρετε άλλα δισκία. Επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES, μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xtandi. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό (Βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Xtandi

- Εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη)
- Εάν λαμβάνετε χημειοθεραπεία όπως ντοσεταξέλη
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας
- Εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

Οποιοσδήποτε καταστάσεις της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις καταστάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με τον καρδιακό ρυθμό μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείτε το Xtandi.

Εάν είστε αλλεργικός στην enzalutamide, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη διόγκωση της γλώσσας, του χείλους ή του λαιμού. Εάν είστε αλλεργικός στην enzalutamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου, μην πάρετε το Xtandi.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xtandi

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Πρέπει να γνωρίζετε τα ονόματα των φαρμάκων που παίρνετε. Κρατήστε μία λίστα από αυτά για να τα δείχνετε στο γιατρό σας όταν σας συνταγογραφούν ένα νέο φάρμακο. Δεν πρέπει να αρχίσετε ή να σταματήσετε να λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο προτού επικοινωνήσετε με το γιατρό που σας συνταγογράφησε το Xtandi.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα. Όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Xtandi, αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων:

- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων πνευμονοπαθειών (π.χ. αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη, βουπροπιόνη, λίθιο, χλωροπρομαζίνη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, αμιτριπυλίνη, δεσιπραμίνη, δοξεπίνη, μιπραμίνη, μαπροτιλίνη, μιρταζαπίνη)
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του πόνου (π.χ. πεθιδίνη)

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Xtandi, ή το Xtandi μπορεί να επηρεάσει τη δράση αυτών των φαρμάκων:

Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για:

- Μείωση της χοληστερόλης (π.χ. γεμφιβροζίλη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Θεραπεία του πόνου (π.χ. φαιντανύλη, τραμαδόλη)
- Θεραπεία του καρκίνου (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως σοβαρό άγχος ή σχιζοφρένεια (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, αλοπεριδόλη)
- Θεραπεία των διαταραχών ύπνου (π.χ. ζολπιδέμη)
- Αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων ή μείωση της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βισοπρολόλη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπρανολόλη, βεραπαμίλη)
- Θεραπεία σοβαρών νόσων που σχετίζονται με φλεγμονή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Θεραπεία της HIV λοίμωξης (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Θεραπεία των διαταραχών του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)
- Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. κολχικίνη)
- Πρόληψη καρδιακών παθήσεων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ετεξελική δαβιγατράνη)

Το Xtandi ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη) ή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού όταν χρησιμοποιείται με ορισμένα άλλα φάρμακα [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και για την αποτοξίνωση από ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω. Η δόση του Xtandi ή των άλλων φαρμάκων που παίρνετε μπορεί να χρειαστεί να αλλάξουν.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Το Xtandi δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.** Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες, που μπορεί να μείνουν έγκυες, ή που θηλάζουν.
- Το φάρμακο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και μία επιπλέον αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για την προστασία του αγέννητου παιδιού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το Xtandi περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις. Εάν έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων (βλέπε παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις») επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

3. Πώς να πάρετε το Xtandi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40 mg ή δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80 mg) που λαμβάνεται την ίδια ώρα μία φορά την ημέρα.

Λήψη του Xtandi

- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό.

- Μη μασάτε ή διαλύετε τα δισκία πριν την κατάποση.
- Το Xtandi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενώ παίρνετε το Xtandi.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xtandi από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που σας έχουν συνταγογραφηθεί, σταματήστε να παίρνετε το Xtandi και επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Μπορείτε να έχετε αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi για ολόκληρη την ημέρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας την επόμενη ημέρα.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi για περισσότερο από μία ημέρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.
- **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε περίπου 5 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερο από ένα άτομο για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι πιο πιθανές, εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου, εάν παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα, ή εάν έχετε υψηλότερο του συνήθους κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικής κρίσης (βλέπε παράγραφο 2).

Εάν έχετε μία επιληπτική κρίση, επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Μην πάρετε άλλο το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα), μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xtandi. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στα 10 άτομα)

Κούραση, πονοκέφαλος, εξάψεις, υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Πτώσεις, σπασίματα των οστών, αίσθημα ανησυχίας, ξηροδερμία, κνησμός, δυσκολία στην απομνημόνευση, μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναικομαστία), σύμπτωμα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ανεξέλεγκτη ανάγκη κίνησης μέρους του σώματος, συνήθως του ποδιού), ελαττωμένη συγκέντρωση, επηρεασμένη μνήμη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Ψευδαισθήσεις, δυσκολία στην ικανότητα να σκέφτεστε καθαρά, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), εξάνθημα, αδιαθεσία (έμετος), οίδημα των χειλέων, της γλώσσας και/ή του λαιμού, μείωση των αιμοπεταλίων (η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων), διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην αναδιπλούμενη θήκη από χαρτόνι και το εξωτερικό κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xtandi

Η δραστική ουσία είναι η enzalutamide.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Xtandi 40 mg περιέχει 40 mg enzalutamide.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Xtandi 80 mg περιέχει 80 mg enzalutamide.

Τα άλλα συστατικά των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι:

- Πυρήνας δισκίου: Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κολλοειδές άνδρο οξειδίου του πυριτίου, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό
- Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο E172

Εμφάνιση του Xtandi και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Xtandi 40 mg είναι κίτρινα στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα με το E 40. Κάθε κουτί περιέχει 112 δισκία σε 4 αναδιπλούμενες θήκες, σε κυψέλες των 28 δισκίων έκαστη.

Τα δισκία Xtandi 80 mg είναι κίτρινα οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα με το E 80. Κάθε κουτί περιέχει 56 δισκία σε 4 αναδιπλούμενες θήκες, σε κυψέλες των 14 δισκίων έκαστη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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 4401320

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.