

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg enzalutamid lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

57,8 mg szorbitol lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Xtandi javallott:

- sikertelen androgéndepprivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban (CRPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont)
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progresszív.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Adagolás

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

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

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

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

### *Erős CYP2C8 inhibitorokkal való együttadás*

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

### *Idősek*

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

### *Májkárosodás*

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

### *Vesekárosodás*

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

### *Gyermekek és serdülők*

Az enzalutamidnak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása a metasztatizáló, felnőtt férfiaknál előforduló CRPC-ben.

### Az alkalmazás módja

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

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

Terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Görcsrohamok kockázata

A Xtandi adagolása során elővigyázatosság ajánlott olyan betegek esetében, akiknek korábban voltak már görcsrohamai, illetve más hajlamosító tényezőjük van, beleértve, de nem kizárólag, az alábbiakat: agysérülés, stroke, primer agytumor vagy agyi metasztázis és alkoholizmus. A görcsök kialakulásának kockázata nagyobb lehet azokban a betegeknél is, akik a görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szednek. Görcsök kialakulásakor a kezelés folytatásáról esetenként kell dönteni.

### Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

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

### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

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

adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával.

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

#### Vesekárosodás

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

#### Súlyos fokú májkárosodás

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

#### Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

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

#### Az androgen deprivációs kezelés meghosszabíthatja a QT-intervallumot

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

#### Alkalmazás kemoterápiával

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

#### Segédanyagok

A Xtandi szorbitolt tartalmaz (E420). Ritkán előforduló, öröklött fruktóz-intolerancia esetén ez a gyógyszer nem szedhető.

#### Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag nyelvödéma, ajaködéma és garatödéma – figyelték meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

#### *CYP2C8 gátlók*

A CYP2C8 enzimrendszer fontos szerepet játszik az enzalutamid eliminációjában és az aktív metabolit létrehozásában. Az erős CYP2C8 inhibitor gemfibrozil (600 mg naponta kétszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 326%-kal nőtt, míg a  $C_{max}$  18%-kal csökkent. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 77%-kal nőtt, a  $C_{max}$  pedig 19%-kal csökkent. A CYP2C8 enzimrendszer erős inhibitorai

(pl. gemfibrozil) az enzalutamid-kezelés során kerülendők, illetve elővigyázatossággal alkalmazandók. Amennyiben az erős CYP2C8 inhibitorok együtt adása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

#### *CYP3A4 gátlók*

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

#### *CYP2C8 és CYP3A4 induktorok*

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

#### Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

##### *Enzimindukció*

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

*In vivo* vizsgálatok szerint az enzalutamid a CYP3A4 erős és a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora. Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) érzékeny CYP szubsztrátok egyszeri *per os* adagjaival történő együttes adása prosztatarákos betegekben a midazolám (CYP3A4 szubsztrát) AUC-jának 86%-os csökkenését, az S-warfarin (CYP2C9 szubsztrát) AUC-jának 56%-os csökkenését és az omeprazol (CYP2C19 szubsztrát) AUC-jának 70%-os csökkenését okozta. Az UGT1A1 enzimet is indukálhatta. Egy metasztatizáló kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban a Xtandi (160 mg naponta egyszer) nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást az intravénásan alkalmazott docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> 3 hetente adott infúzióban) farmakokinetikájára. A docetaxel AUC-je 12%-kal [mértani középárány (GMR) = 0,882 (90%-os CI: 0,767, 1,02)], míg a  $C_{max}$ -érték 4%-kal [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)] csökkent.

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

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

- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Daganatellenes gyógyszerek (pl. kabazitaxel)
- Antikoagulánsok (pl. acenokumarol, warfarin)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Antipszichotikumok (pl. haloperidol)

- Béta-blokkolók (pl. bizoprolol, propranolol)
- Kalcium-csatorna blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Szívglükozidok (pl. digoxin)
- Kortikoszteroidok (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV vírusellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Altató-nyugtató szerek (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- A CYP3A4 enzimrendszeren metabolizált sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)
- Pajzsmirigyre ható szerek (pl. levotiroxin)

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

#### *CYP1A2 és CYP2C8 szubsztrátok*

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

#### *P-gp szubsztrátok*

*In vitro* adatok alapján az enzalutamid az efflux transzporter P-gp gátlója lehet. Az enzalutamid P-gp szubsztrátokra kifejtett hatását nem vizsgálták *in vivo*; azonban a klinikai alkalmazási feltételek mellett az enzalutamid a P-gp induktora lehet a pregnán X-receptor (PXR) aktiválásán keresztül. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerek, amelyek a P-gp szubsztrátjai, pl. kolhicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, elővigyázatossággal alkalmazandóak Xtandi-val történő együttes adagolás esetén, illetve esetükben adagmódosítás lehet szükséges az optimális plazmakoncentráció fenntartása érdekében.

#### *BCRP, MRP2, OAT3 és OCT1 szubsztrátok*

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

#### *Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT-intervallumot*

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

#### Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

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

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

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

### Termékenység

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

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

Az enzalutamid mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre, ugyanis pszichiátriai és neurológiai eseteket, beleértve görcsrohamot jelentettek (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknél korábban már előfordultak görcsrohamok, vagy akiknél jelen vannak más hajlamosító tényezők (lásd 4.4 pont), tájékoztatni kell a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos kockázatokra. Nem végeztek vizsgálatokat az enzalutamid gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásának igazolására.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az aszténia/fáradtság, hőhullám, fejfájás, illetve hipertónia. További fontos mellékhatások: esések, nem patológiás csonttörések, kognitív zavar, illetve neutropenia.

Görcsroham az enzalutamidot szedő betegek 0,5%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál, valamint a bicalutamiddal kezelt betegek 0,3%-ánál fordult elő.

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

<b>MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás</b>	<b>Mellékhatás és gyakoriság</b>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: leukopenia, neutropenia Nem ismert*: thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: nyelvödéma, ajaködéma, garatödéma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: szorongás Nem gyakori: vizuális hallucinációk
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: fejfájás Gyakori: memóriazavar, amnesia, figyelemzavar, nyugtalan láb szindróma Nem gyakori: kognitív zavar, görcsök Nem ismert*: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem ismert*: QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hőhullám, magas vérnyomás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: hányinger, hányás, hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: bőrszárazság, viszketés Nem ismert*: bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: törések** Nem ismert*: izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori: gynecomastia
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: asthenia/fáradtság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori: esések

\* Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó

\*\* Beleértve minden törést, kivéve a patológiás töréseket

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Görcsrohamok*

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 2051 betegből 11 betegnél (0,5%), míg a placebót kapó betegek közül egynél (<0,1%) és a bicalutamidet kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

Az AFFIRM vizsgálatban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 800 betegből hét beteg (0,9%) tapasztalt görcsrohamot, míg a placebóval kezelt betegeknél egyszer sem fordult elő görcsroham. Ezen betegek közül egyes betegeknél olyan potenciális járulékos tényezők is jelen voltak, amelyek függetlenül növelhették a roham kialakulásának kockázatát. A PREVAIL vizsgálatban a 871, korábban kemoterápiában nem részesített, naponta 160 mg enzalutamiddal kezelt beteg közül egy (0,1%), míg a placebót kapó betegek közül egy (0,1%) tapasztalt görcsrohamot. A bicalutamiddal



végzett kontrollos vizsgálatokban a 380, kemoterápia naiv, enzalutamiddel kezelt beteg közül 3 betegnél (0,8%) és a 387 bicalutamidet kapó beteg közül 1 betegnél (0,3%) észleltek görcsrohamot.

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

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

### **4.9 Túladagolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: hormon antagonisták és hasonló készítmények, anti-androgének, ATC kód: L02BB04

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

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

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegknél végzett másik fázis III klinikai vizsgálatban (PREVAIL) az enzalutamiddel kezelt betegknél a teljes PSA válaszára (amit a kiinduláshoz viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az enzalutamid hatásosságát két randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus fázis III klinikai vizsgálatban igazolták [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], amelyeket olyan progresszív metasztatizáló prosztatarákban szenvedő betegeken végeztek, akik számára az androgén deprivációs kezelés [LHRH analóg vagy kétoldali orchidectomia utáni állapot] sikertelen volt. A PREVAIL vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesített betegek vettek részt, míg az AFFIRM vizsgálatba korábban docetaxel kezelésben részesített betegeket választottak be. Minden beteg folytatta a kezelést az LHRH analóggal, vagy kétoldali orchidectomián esett át. Az aktív kezelési karon a Xtandi-t orálisan, napi 160 mg-os dózisban alkalmazták. Mindkét klinikai vizsgálat kontroll csoportjában a betegek placebót kaptak, valamint a betegeknél engedélyezték, de nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását (a megengedett legnagyobb napi dózis 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens szer volt).

A szérumban PSA szint változások önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Ezért mindkét vizsgálatban azt ajánlották, hogy a betegek addig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg teljesülnek a kezelés megszakítására vonatkozó kritériumok, amelyeket az alábbi rész tartalmaz külön-külön a két vizsgálatra.

#### **MDV3100-03 (PREVAIL) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)**

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

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

A primer hatásossági összetett végpontok a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A primer végpontok mellett az előnyt a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, a legjobb összes légyszövetremisszió, a csontrendszeret érintő első esemény, a PSA-válasz (minimum

50%-os csökkenés a kiinduláshoz képest), a PSA-progresszióig eltelt idő és a FACT-P összpontszám csökkenéséig eltelt idő alapján is értékelték.

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

A teljes túlélés előzetesen meghatározott időközi elemzésekor, amikor 540 halálesetet észleltek, az enzalutamid kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebo kezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 29,4%-os csökkenésével járt együtt [Hazard Ratio HR=0,706, (95%-os KI: 0,596-0,837),  $p < 0,0001$ ]. 784 haláleset észlelése után egy aktualizált túlélés analízist végeztek. Az elemzés eredményei összhangban voltak az időközi elemzés megállapításaival (2. táblázat, 1. ábra). Az ismételt elemzés alapján az enzalutamiddal kezelt betegek 52%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 81%-a részesült további, áttétes CRPC elleni terápiában, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

## 2. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)

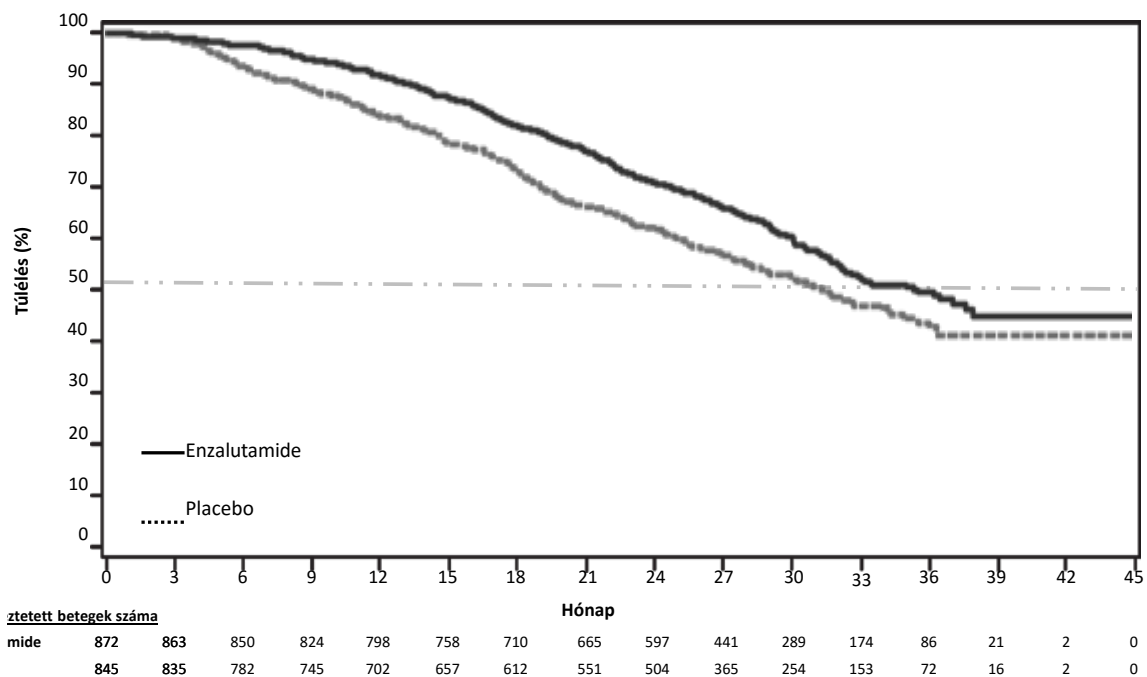
	<b>Enzalutamid (n = 872)</b>	<b>Placebó (n = 845)</b>
<b>Előre meghatározott időközi elemzés</b>		
Halálozások száma (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián túlélés, hónap (95%-os KI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
P-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív házárd (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,71 (0,60, 0,84)	
<b>Frissített túlélés elemzés</b>		
Halálozások száma (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián túlélés, hónap (95%-os KI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p-érték <sup>a</sup>	0,0002	
Relatív házárd (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,77 (0,67, 0,88)	

<sup>a)</sup> A p-értéket a nem rétegzett log-rank teszt alapján határozták meg.

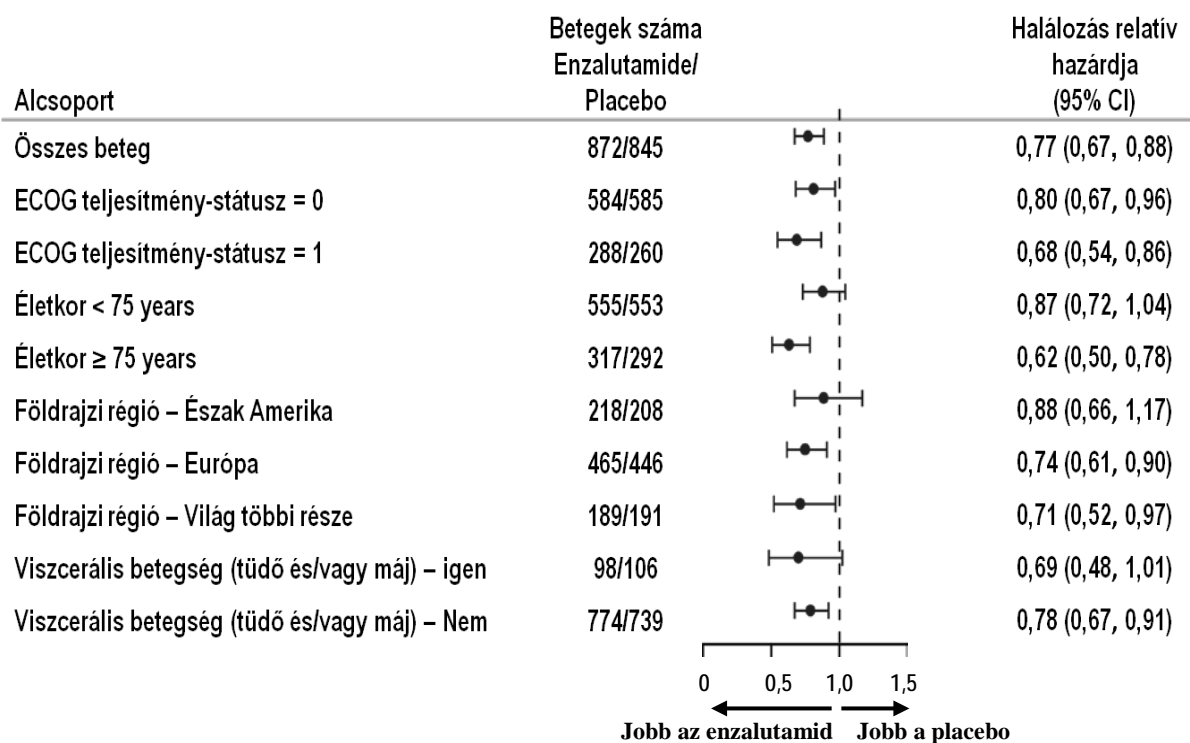
<sup>b)</sup> A relatív házárd értékét a nem rétegzett arányos házárd modell alapján határozták meg. Az <1 relatív házárd az enzalutamid előnyét mutatja.

NR – nem érték el.

**1. ábra: Kaplan-Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat frissített túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti elemzés)**

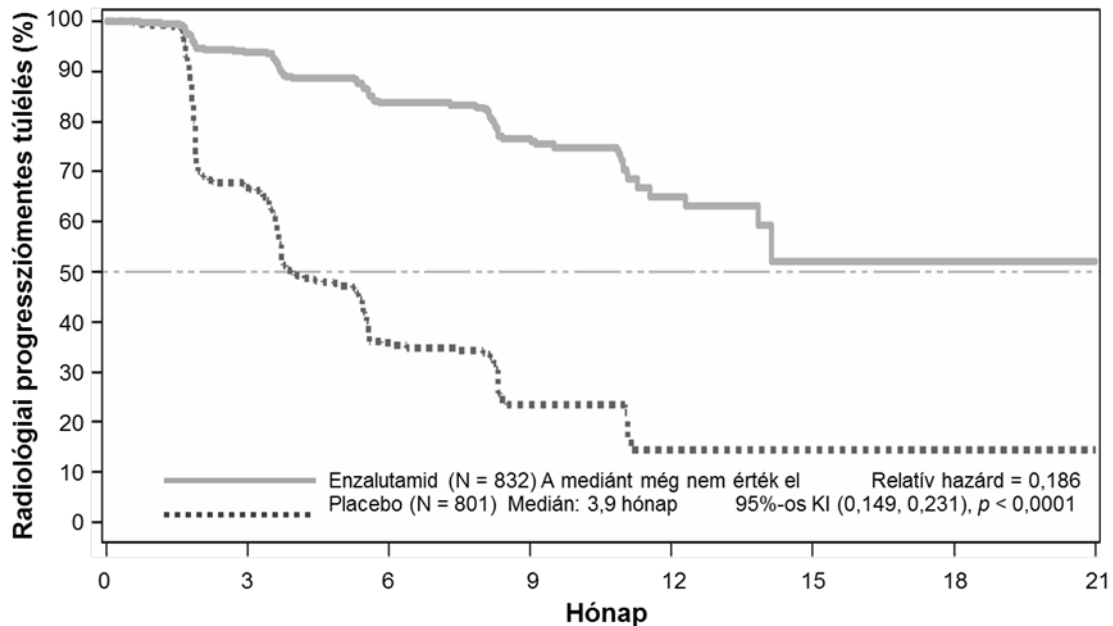


**2. ábra: Frissített teljes túlélési analízis alcsoportonként: Relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**



Az előre meghatározott rPFS elemzésnél a kezelési csoportok között statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, mivel a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 81,4%-kal csökkent [HR = 0,186 (95%-os KI: 0,149, 0,231),  $p < 0,0001$ ]. 118, (14%) enzalutamiddal kezelt betegnél, illetve 321, (40%) placebóval kezelt betegnél fordult elő egy esemény. A medián rPFS értéket az enzalutamiddal kezelt csoportban még nem érték el (95%-os KI: 13,8; nem érték el), a placebóval kezelt csoportban pedig 3,9 hónap volt (95%-os KI: 3,7; 5,4) (3. ábra). Az előre meghatározott beteg alcsoportokban (pl. életkor, kiindulási ECOG teljesítmény, kiindulási PSA és LDH érték, Gleason pontszám a diagnóziskor, viszcerális elváltozás a szűrővizit idején) konzisztens rPFS előny volt megfigyelhető. Az előre meghatározott kontrollvizsgálati rPFS elemzés, mely a vizsgálonak a radiológiai progresszióra vonatkozó értékelésén alapult, statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezelési csoportok között, mivel a radiológiai progresszió vagy halálozás kockázata 69,3%-kal csökkent [HR = 0,307 (95%-os KI: 0,267, 0,353),  $p < 0,0001$ ]. A medián rPFS az enzalutamiddal kezelt csoportban 19,7 hónap, míg a placebóval kezelt csoportban 5,4 hónap volt.

**3. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**



**Veszélyeztetett betegek száma**

<b>Enzalutamid</b>	832	514	256	128	34	5	1	0
<b>Placebo</b>	801	305	79	20	5	0	0	0

Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

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

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő az enzalutamiddal kezelt betegek esetében 28,0 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 10,8 hónap volt (HR=0,350, 95%-os KI: [0,303, 0,403],  $p < 0,0001$ ).

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

Az enzalutamid szignifikánsan, 28%-kal [HR = 0,718 (95%-os KI: 0,610, 0,844)  $p$ -érték < 0,0001] csökkentette a csontrendszerrel érintő első esemény kockázatát. A csontrendszerrel érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy műtétje prosztaták miatt, patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió, illetve a daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése céljából. Az elemzés 587, csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 389 esemény (66,3%) csontbesugárzás, 79 esemény (13,5%) gerincvelő kompresszió, 70 esemény (11,9%) patológiás csonttörés, 45 esemény (7,6%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 22 esemény (3,7%) csontműtét volt.

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

A PCWG2 kritériumok szerinti PSA progresszióig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,2 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 2,8 hónap volt [HR=0,169, (95%-os KI: 0,147, 0,195), p<0,0001].

Az enzalutamid kezelés 37,5%-kal csökkentette a FACT-P összpontszám romlásának kockázatát a placebóhoz képest (p<0,001). A FACT-P összpontszám romlásáig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,3 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 5,6 hónap volt.

### **9785-CL-0222 (TERRAIN) vizsgálat (kemoterápia naiv betegek)**

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

### **CRPC2 (AFFIRM) vizsgálat (korábban kemoterápiában részesült betegek)**

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

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

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

A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelte az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (3. táblázat és 4. és 5. ábra).

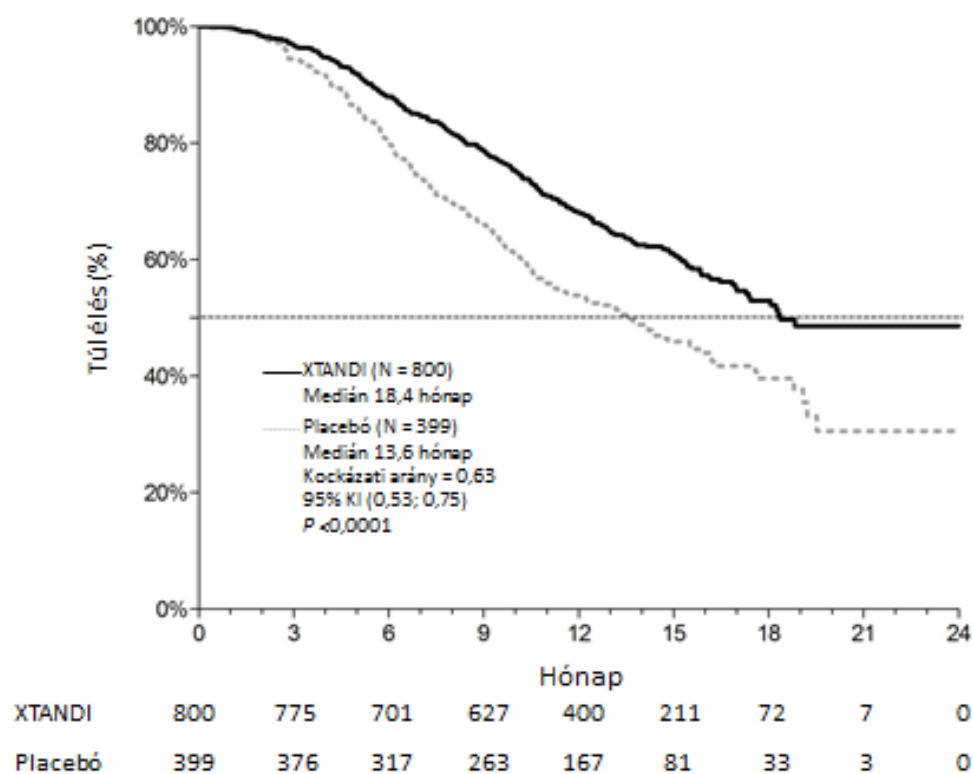
**3. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**

	<b>Enzalutamid (n = 800)</b>	<b>Placebo (n = 399)</b>
Halál (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os KI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,631 (0,529; 0,752)	

a A p-értéket az ECOG teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2) és az átlagos fájdalom pontszám (< 4% vs. ≥ 4%) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

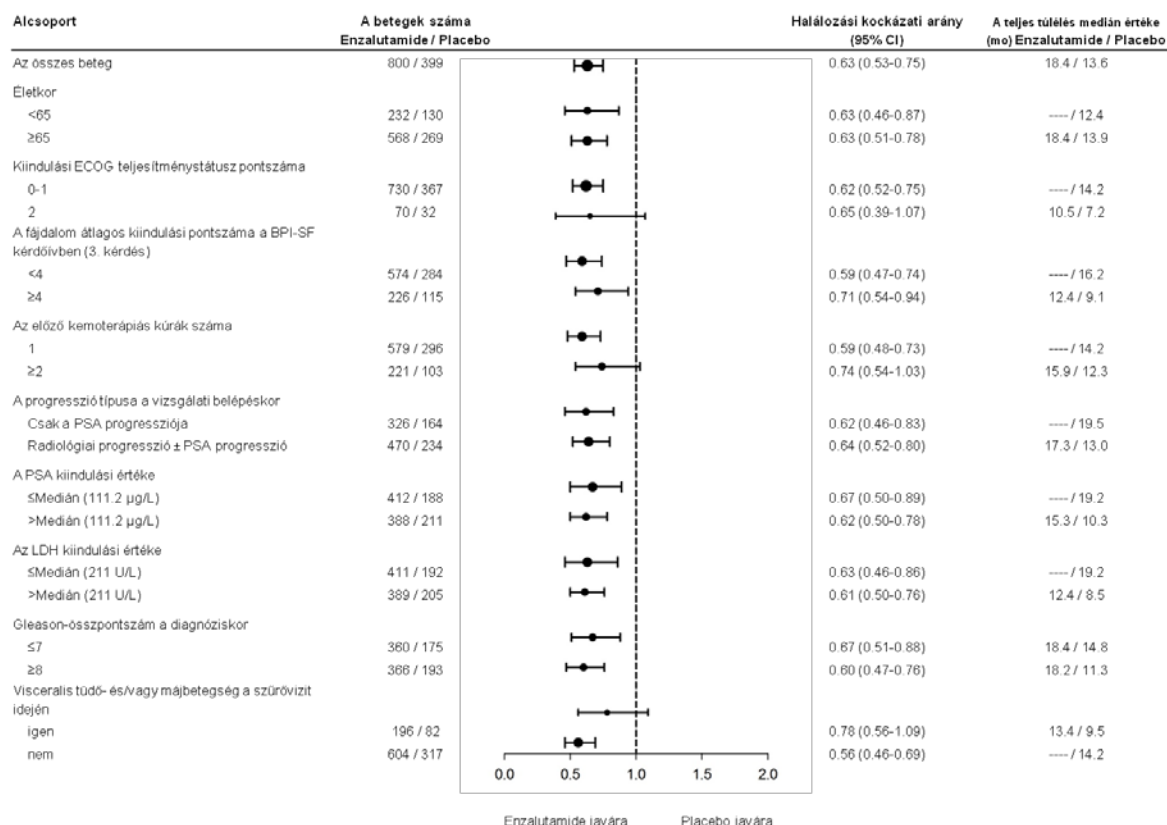
b A relatív hazardot a rétegzett arányos hazard modell alapján határozták meg. A < 1 relatív hazard az enzalutamid előnyét jelenti. NR, not reached = nem érték el.

**4. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbe az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**





## 5. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban - relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum



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

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

A radiológiai progressziómentes túlélés, amelyet a vizsgálatvezető értékelt RECIST 1.1-es verzió használatával, a lágyrész és a csontfelvételen 2 vagy több csontelváltozások megjelenése esetében 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 2,9 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,404, KI: 95%: [0,350, 0,466];  $p < 0,0001$ ). Az elemzés 216 progressziómentes és 645 progresszióval járó halálesetet foglalt magában, amelyből 303 (47%) lágyrész-progresszió, 268 (42%) csontot érintő-progresszió és 74 (11%) lágyrészt és csontot érintő-progresszió miatt következett be.

Az 50%-os és 90%-os bizonyított PSA csökkenés 54,0%, illetve 24,8% volt az enzalutamiddal és 1,5%, illetve 0,9% volt a placebóval kezelt betegek esetében ( $p < 0,0001$ ). A PSA progresszió medián időtartama 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 3,0 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,248, KI: 95%: [0,204, 0,303];  $p < 0,0001$ ).

Az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt medián idő 16,7 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 13,3 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,688, KI: 95%: [0,566, 0,835];  $p < 0,0001$ ). A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: sugárkezelés vagy műtét csont, patológiás csonttörés, gerincoszlop kompresszió miatt, illetve daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése érdekében. Az elemzés 448 csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 277 esemény (62%) csont

besugárzása, 95 esemény (21%) gerincoszlop kompresszió, 47 esemény (10%) patológiás csonttörés, 36 esemény (8%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 7 esemény (2%) csontműtét volt.

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

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

Annál a 145 betegnél, aki korábban már részesült kemoterápiában, a medián rPFS 7,9 hónap volt (95%-os KI: 5,5, 10,8). A PSA-válasz 23,2%-os volt (95%-os KI: 13,9, 34,9).

Annál a 69 betegnél, aki korábban nem részesült kemoterápiában, a medián rPFS 8,1 hónap volt (95%-os KI: 5,7, 8,3). A PSA-válasz 22,1%-os volt (95%-os KI: 15,6, 29,7).

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

#### Idősek

A fázis III vizsgálatokban az enzalutammal kezelt 1671 beteg közül 1261 beteg (75%) 65 éves és ennél idősebb, míg 516 beteg (31%) 75 éves és ennél idősebb volt. A biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az enzalutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően prosztatarák esetében (lásd 4.2 pont, gyermekekre vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

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

#### Felszívódás

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

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

### Eloszlás

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

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

### Biotranszformáció

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

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

### Elimináció

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

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

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

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

### Linearitás

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

### Vesekárosodás

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

### Májkárosodás

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

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

### Rassz

A klinikai vizsgálatokban részt vett betegek nagy része (> 84%) fehér bőrű volt. Egy japán, prosztatárakos betegeken végzett vizsgálat farmakokinetikai adatainak alapján nincsenek klinikailag jelentős különbségek a japán és a fehér bőrű betegek között. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait illetően előforduló lehetséges különbségek megítélésére más rasszokban.

### Idősek

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

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

Szoptató patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe. 30 mg/kg radioaktív  $^{14}\text{C}$ -enzalutamid (a maximális humán adag közel 1,9-szeresének) szájon át történő alkalmazását követően szoptató patkányokban a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki, és 3,54-szer nagyobb volt, mint az anyai

plazmáé. A vizsgálatok eredményei azt is mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai az anyatejjel átjutnak az újszülött patkány szöveteibe, majd kiürülnek.

Az enzalutamid nem indukált mutációkat a mikrobiológiai mutagenézis (Ames) vizsgálatban és nem volt klasztogén sem az egér limphoma sejteken végzett *in vitro* citogenetikai vizsgálatban, sem az *in vivo* egér micronucleus vizsgálatban. Hosszútávú állatkísérleteket nem végeztek az enzalutamid carcinogén hatásának értékelésére. Az enzalutamid *in vitro* nem volt fototoxikus.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula összetétele:

Kapril-kaproil makrogol-8-gliceridek

Butil-hidroxi-anizol (E320)

Butil-hidroxi-toluol (E321)

#### Kapszulahéj:

Zselatin

Szorbitol-szorbitán-oldat

Glicerín

Titán-dioxid (E171)

Tisztított víz

#### Jelölőfesték:

Fekete vas-oxid (E172)

Polivinil-acetát-ftalát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

Hollandia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/846/001

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xtandi 40 mg filmtabletta

Xtandi 80 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xtandi 40 mg filmtabletta

40 mg enzalutamid filmtablettánként

Xtandi 80 mg filmtabletta

80 mg enzalutamid filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Xtandi 40 mg filmtabletta

Sárga, kerek filmtabletta, „E 40” mélynyomással.

Xtandi 80 mg filmtabletta

Sárga, ovális filmtabletta, „E 80” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Xtandi javallott:

- sikertelen androgéndepivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban (CRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont);
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegségére docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progrediált.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

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

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

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

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

#### *Erős CYP2C8 inhibitorokkal való együttadás*

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

#### *Idősek*

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

#### *Májkárosodás*

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Gyermekek és serdülők*

Az enzalutamidnak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása a metasztatizáló, felnőtt férfiaknál előforduló CRPC-ben.

#### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

Terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Görcsrohamok kockázata

A Xtandi adagolása során elővigyázatosság ajánlott olyan betegek esetében, akiknek korábban voltak már görcsrohamai, illetve más hajlamosító tényezőjük van, beleértve, de nem kizárólag, az alábbiakat: agysérülés, stroke, primer agytumor vagy agyi metasztázis és alkoholizmus. A görcsök kialakulásának kockázata nagyobb lehet azokban a betegeknél is, akik a görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szednek. Görcsök kialakulásakor a kezelés folytatásáról esetenként kell dönteni.

#### Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

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



### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

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

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

### Vesekárosodás

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

### Súlyos fokú májkárosodás

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

### Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

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

### Az androgen deprivációs kezelés meghosszabíthatja a QT-intervallumot

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

### Alkalmazás kemoterápiával

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

### Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag nyelvödéma, ajaködéma és garatödéma – figyelték meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

#### *CYP2C8 gátlók*

A CYP2C8 enzimrendszer fontos szerepet játszik az enzalutamid eliminációjában és az aktív metabolit létrehozásában. Az erős CYP2C8 inhibitor gemfibrozil (600 mg naponta kétszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 326%-kal nőtt, míg a  $C_{max}$

18%-kal csökkent. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 77%-kal nőtt, a  $C_{max}$  pedig 19%-kal csökkent. A CYP2C8 enzimrendszer erős inhibitorai (pl. gemfibrozil) az enzalutamid-kezelés során kerülendők, illetve elővigyázatossággal alkalmazandók. Amennyiben az erős CYP2C8 inhibitorok együtt adása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózist napi 80 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

#### *CYP3A4 gátlók*

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

#### *CYP2C8 és CYP3A4 induktorok*

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

#### Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

##### *Enzimindukció*

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

*In vivo* vizsgálatok szerint az enzalutamid a CYP3A4 erős és a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora. Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) érzékeny CYP szubsztrátok egyszeri *per os* adagjaival történő együttes adása prosztatarákos betegekben a midazolám (CYP3A4 szubsztrát) AUC-jának 86%-os csökkenését, az S-warfarin (CYP2C9 szubsztrát) AUC-jának 56%-os csökkenését és az omeprazol (CYP2C19 szubsztrát) AUC-jának 70%-os csökkenését okozta. Az UGT1A1 enzimet is indukálhatta. Egy metasztatizáló kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban a Xtandi (160 mg naponta egyszer) nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást az intravénásan alkalmazott docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> 3 hetente adott infúzióban) farmakokinetikájára. A docetaxel AUC-je 12%-kal [mértani középárány (GMR) = 0,882 (90%-os CI: 0,767, 1,02)], míg a  $C_{max}$ -érték 4%-kal [GMR = 0,963 (90% CI : 0,834, 1,11)] csökkent.

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

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

- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Daganatellenes gyógyszerek (pl. kabazitaxel)
- Antikoagulánsok (pl. acenokumarol, warfarin)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproesav)

- Antipszichotikumok (pl. haloperidol)
- Béta-blokkolók (pl. bizoprolol, propranolol)
- Kalcium-csatorna blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Szívglükozidok (pl. digoxin)
- Kortikoszteroidok (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV vírusellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Altató-nyugtató szerek (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- A CYP3A4 enzimrendszeren metabolizált sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)
- Pajzsmirigyre ható szerek (pl. levotiroxin)

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

#### *CYP1A2 és CYP2C8 szubsztrátok*

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

#### *P-gp szubsztrátok*

*In vitro* adatok alapján az enzalutamid az efflux transzporter P-gp gátlója lehet. Az enzalutamid P-gp szubsztrátokra kifejtett hatását nem vizsgálták *in vivo*; azonban a klinikai alkalmazási feltételek mellett az enzalutamid a P-gp induktora lehet a pregnán X-receptor (PXR) aktiválásán keresztül. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerek, amelyek a P-gp szubsztrátjai, pl. kolchicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, elővigyázatossággal alkalmazandóak Xtandi-val történő együttes adagolás esetén, illetve esetükben adagmódosítás lehet szükséges az optimális plazmakoncentráció fenntartása érdekében.

#### *BCRP, MRP2, OAT3 és OCT1 szubsztrátok*

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

#### *Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT-intervallumot*

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

#### Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

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

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

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

### Termékenység

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

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

Az enzalutamid mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, ugyanis pszichiátriai és neurológiai eseteket, beleértve görcsrohamot jelentettek (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknél korábban már előfordultak görcsrohamok, vagy akiknél jelen vannak más hajlamosító tényezők (lásd 4.4 pont), tájékoztatni kell a gépjárművezetéssel és gépek kezelésével kapcsolatos kockázatokra. Nem végeztek vizsgálatokat az enzalutamid gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásának igazolására.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az aszténia/fáradtság, hőhullám, fejfájás, illetve hipertónia. További fontos mellékhatások: esések, nem patológiás csonttörések, kognitív zavar, illetve neutropenia.

Görcsroham az enzalutamidot szedő betegek 0,5%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál, valamint a bicalutamiddal kezelt betegek 0,3%-ánál fordult elő.

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

<b>MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás</b>	<b>Mellékhatás és gyakoriság</b>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: leukopenia, neutropenia Nem ismert*: thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: nyelvödéma, ajaködéma, garatödéma
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: szorongás Nem gyakori: vizuális hallucinációk
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: fejfájás Gyakori: memóriazavar, amnesia, figyelemzavar, nyugtalan láb szindróma Nem gyakori: kognitív zavar, görcsök Nem ismert*: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem ismert*: QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hőhullám, magas vérnyomás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: hányinger, hányás, hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: bőrszárazság, viszketés Nem ismert*: bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: törések** Nem ismert*: izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori: gynaecomastia
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: asthenia/fáradtság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori: esések

\* Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó

\*\* Beleértve minden törést, kivéve a patológiás töréseket

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Görcsrohamok*

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 2051 betegből 11 betegnél (0,5%), míg a placebót kapó betegek közül egynél (< 0,1%) és a bicalutamidet kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

Az AFFIRM vizsgálatban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 800 betegből hét beteg (0,9%) tapasztalt görcsrohamot, míg a placebóval kezelt betegeknél egyszer sem fordult elő görcsroham. Ezen betegek közül egyes betegeknél olyan potenciális járulékos tényezők is jelen voltak, amelyek függetlenül növelhették a roham kialakulásának kockázatát. A PREVAIL vizsgálatban a 871, korábban kemoterápiában nem részesített, naponta 160 mg enzalutamiddal kezelt beteg közül egy (0,1%), míg a placebót kapó betegek közül egy (0,1%) tapasztalt görcsrohamot. A bicalutamiddal

végzett kontrollos vizsgálatokban a 380, kemoterápia naiv, enzalutamiddel kezelt beteg közül 3 betegnél (0,8%) és a 387 bikalutamidet kapó beteg közül 1 betegnél (0,3%) észleltek görcsrohamot.

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

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

### **4.9 Túladagolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: hormon antagonisták és hasonló készítmények, anti-androgének, ATC kód: L02BB04

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

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

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegknél végzett másik fázis III klinikai vizsgálatban (PREVAIL) az enzalutamiddel kezelt betegknél a teljes PSA válaszára (amit a kiinduláshoz viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az enzalutamid hatásosságát két randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus fázis III klinikai vizsgálatban igazolták [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], amelyeket olyan progresszív metasztatizáló prosztatarákban szenvedő betegeken végeztek, akik számára az androgén deprivációs kezelés [LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia utáni állapot] sikertelen volt. A PREVAIL vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesített betegek vettek részt, míg az AFFIRM vizsgálatba korábban docetaxel kezelésben részesített betegeket választottak be. Minden beteg folytatta a kezelést az LHRH analóggal, vagy kétoldali orchidectomián esett át. Az aktív kezelési karon a Xtandi-t orálisan, napi 160 mg-os dózisban alkalmazták. Mindkét klinikai vizsgálat kontroll csoportjában a betegek placebót kaptak, valamint a betegeknél engedélyezték, de nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását (a megengedett legnagyobb napi dózis 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens szer volt).

A szérumban PSA szint változások önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Ezért mindkét vizsgálatban azt ajánlották, hogy a betegek addig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg teljesülnek a kezelés megszakítására vonatkozó kritériumok, amelyeket az alábbi rész tartalmaz külön-külön a két vizsgálatra.

#### **MDV3100-03 (PREVAIL) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)**

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

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

A primer hatásossági összetett végpontok a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A primer végpontok mellett az előnyt a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, a legjobb összes lágyszövetremisszió, a csontrendszeret érintő első esemény, a PSA-válasz (minimum

50%-os csökkenés a kiinduláshoz képest), a PSA-progresszióig eltelt idő és a FACT-P összpontszám csökkenéséig eltelt idő alapján is értékelték.

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

A teljes túlélés előzetesen meghatározott időközi elemzésekor, amikor 540 halálesetet észleltek, az enzalutamid kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebo kezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 29,4%-os csökkenésével járt együtt [Hazard Ratio (HR) = 0,706, (95%-os KI: 0,596-0,837),  $p < 0,0001$ ]. 784 haláleset észlelése után egy aktualizált túlélés analízist végeztek. Az elemzés eredményei összhangban voltak az időközi elemzés megállapításaival (2. táblázat, 1. ábra). Az ismételt elemzés alapján a enzalutamiddal kezelt betegek 52%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 81%-a részesült további, áttétes CRPC elleni terápiában, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

## 2. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)

	<b>Enzalutamid (n = 872)</b>	<b>Placebó (n = 845)</b>
<b>Előre meghatározott időközi elemzés</b>		
Halálozások száma (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián túlélés, hónap (95%-os KI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
P-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív házárd (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,71 (0,60, 0,84)	
<b>Frissített túlélés elemzés</b>		
Halálozások száma (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián túlélés, hónap (95%-os KI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p-érték <sup>a</sup>	0,0002	
Relatív házárd (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,77 (0,67, 0,88)	

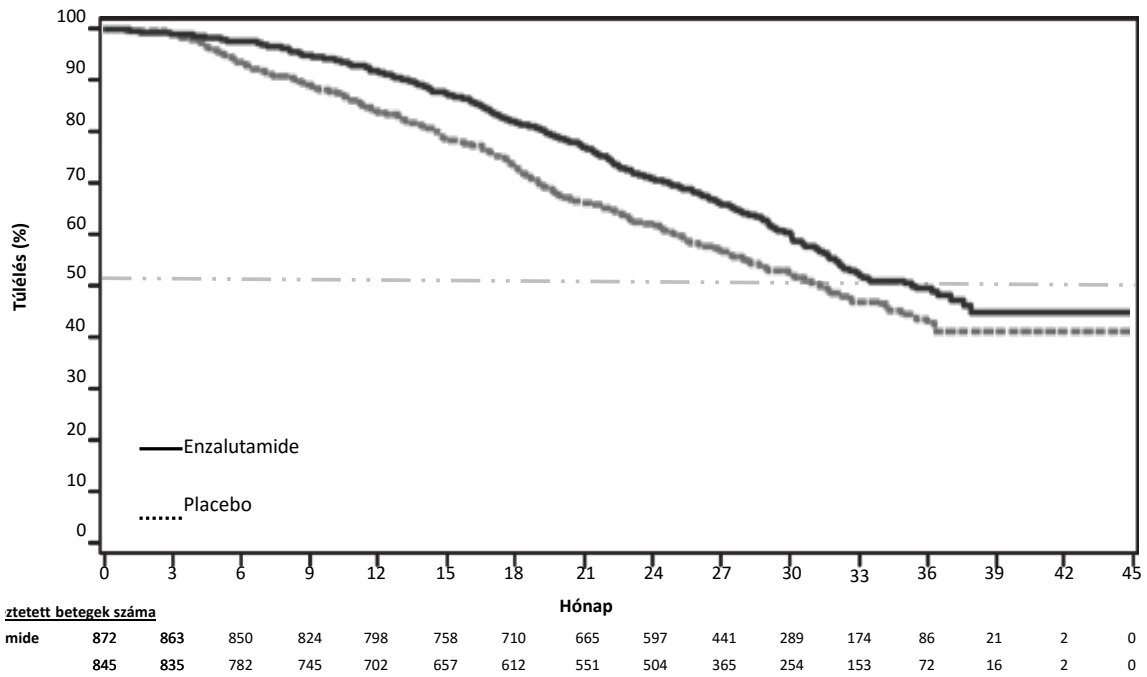
<sup>a</sup>) A p-értéket a nem rétegzett log-rank teszt alapján határozták meg.

<sup>b</sup>) A relatív házárd értékét a nem rétegzett arányos házárd modell alapján határozták meg. Az <1 relatív házárd az enzalutamid előnyét mutatja.

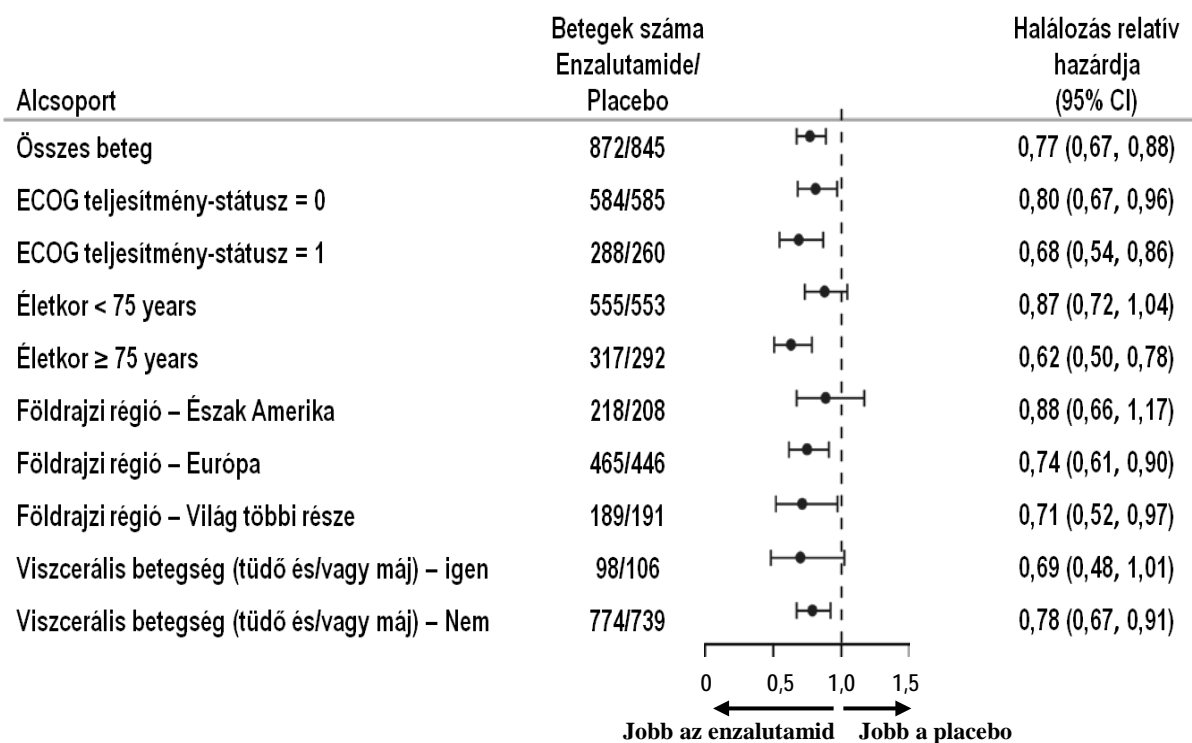
NR – nem érték el.



**1. ábra: Kaplan-Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat frissített túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti elemzés)**

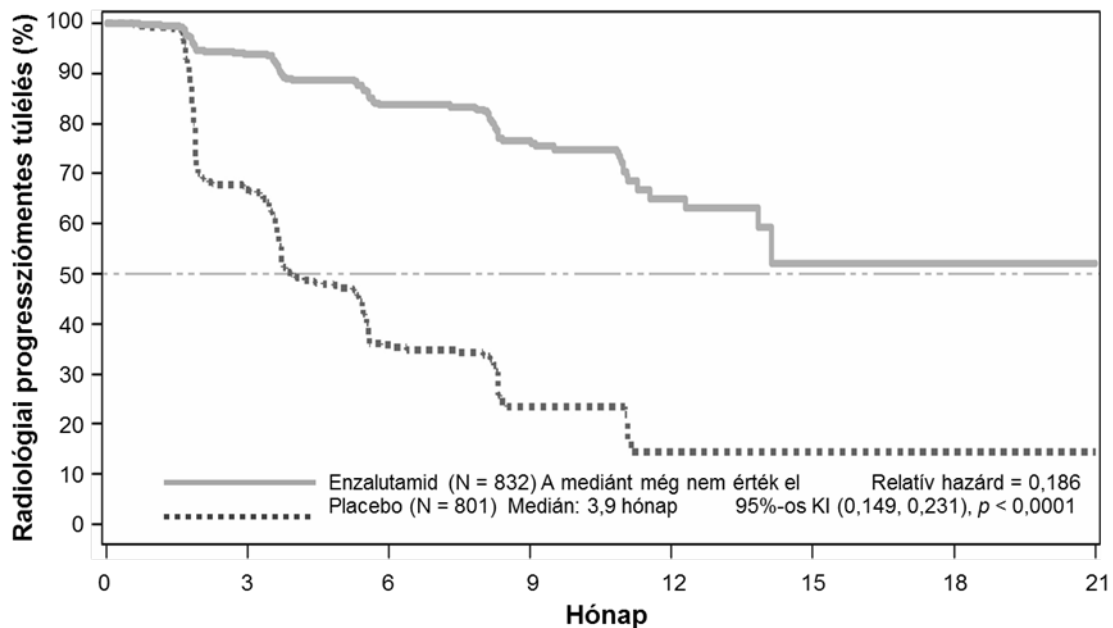


**2. ábra: Frissített teljes túlélési analízis alcsoportonként: Relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**



Az előre meghatározott rPFS elemzésnél a kezelési csoportok között statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, mivel a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 81,4%-kal csökkent [HR = 0,186 (95%-os KI: 0,149, 0,231),  $p < 0,0001$ ]. 118, (14%) enzalutamiddal kezelt betegnél, illetve 321, (40%) placebóval kezelt betegnél fordult elő egy esemény. A medián rPFS értéket az enzalutamiddal kezelt csoportban még nem érték el (95%-os KI: 13,8; nem érték el), a placebóval kezelt csoportban pedig 3,9 hónap volt (95%-os KI: 3,7; 5,4) (3. ábra). Az előre meghatározott beteg alcsoportokban (pl. életkor, kiindulási ECOG teljesítmény, kiindulási PSA és LDH érték, Gleason pontszám a diagnóziskor, viszcerális elváltozás a szűrővizit idején) konzisztens rPFS előny volt megfigyelhető. Az előre meghatározott kontrollvizsgálati rPFS elemzés, mely a vizsgálonak a radiológiai progresszióra vonatkozó értékelésén alapult, statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezelési csoportok között, mivel a radiológiai progresszió vagy halálozás kockázata 69,3%-kal csökkent [HR = 0,307 (95%-os KI: 0,267, 0,353),  $p < 0,0001$ ]. A medián rPFS az enzalutamiddal kezelt csoportban 19,7 hónap, míg a placebóval kezelt csoportban 5,4 hónap volt.

**3. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéi a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**



**Veszélyeztetett betegek száma**

<b>Enzalutamid</b>	832	514	256	128	34	5	1	0
<b>Placebo</b>	801	305	79	20	5	0	0	0

Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

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

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő az enzalutamiddal kezelt betegek esetében 28,0 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 10,8 hónap volt (HR = 0,350, 95%-os KI: [0,303, 0,403], p<0,0001).

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

Az enzalutamid szignifikánsan, 28%-kal [HR = 0,718 (95%-os KI: 0,610, 0,844) p-érték< 0,0001] csökkentette a csontrendszeret érintő első esemény kockázatát. A csontrendszeret érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy műtétje prosztaták miatt, patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió, illetve a daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése céljából. Az elemzés 587, csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 389 esemény (66,3%) csontbesugárzás, 79 esemény (13,5%) gerincvelő kompresszió, 70 esemény (11,9%) patológiás csonttörés, 45 esemény (7,6%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 22 esemény (3,7%) csontműtét volt.

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

A PCWG2 kritériumok szerinti PSA progresszióig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,2 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 2,8 hónap volt [HR=0,169, (95%-os KI: 0,147, 0,195), p<0,0001].

Az enzalutamid kezelés 37,5%-kal csökkentette a FACT-P összpontszám romlásának kockázatát a placebóhoz képest (p<0,001). A FACT-P összpontszám romlásáig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegekénél 11,3 hónap, míg a placebóval kezelt betegekénél 5,6 hónap volt.

### **9785-CL-0222 (TERRAIN) vizsgálat (kemoterápia naiv betegek)**

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

### **CRPC2 (AFFIRM) vizsgálat (korábban kemoterápiában részesült betegek)**

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

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

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

A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelte az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (3. táblázat és 4. és 5. ábra).

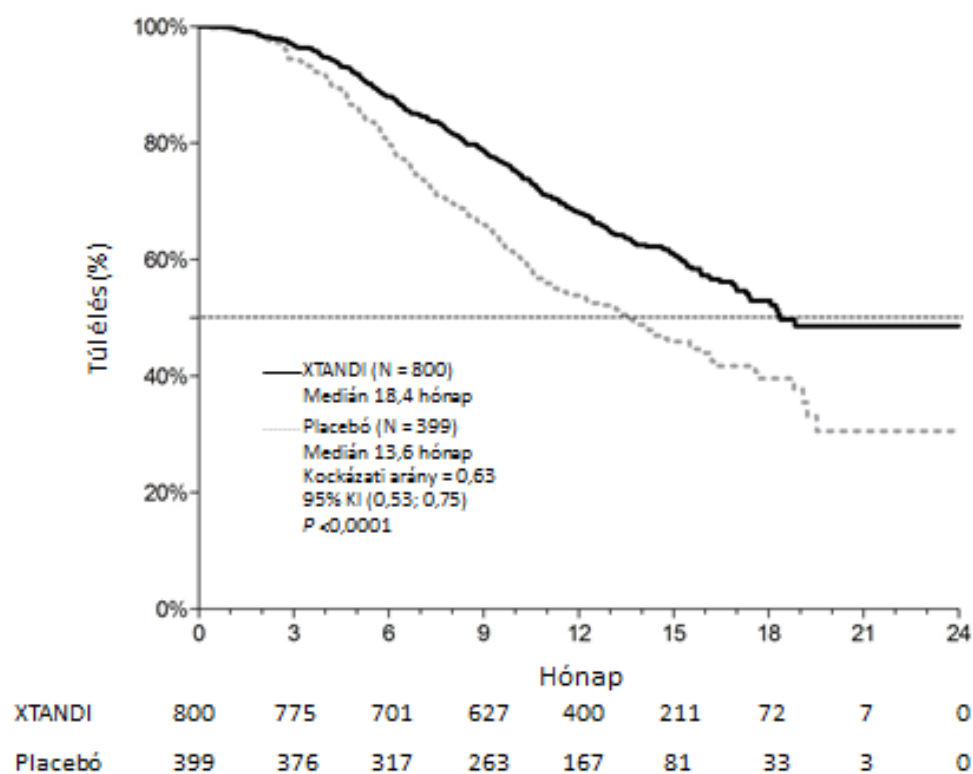
**3. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**

	<b>Enzalutamid (n = 800)</b>	<b>Placebo (n = 399)</b>
Halál (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os KI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív hazárd (95%-os KI) <sup>b</sup>	0,631 (0,529; 0,752)	

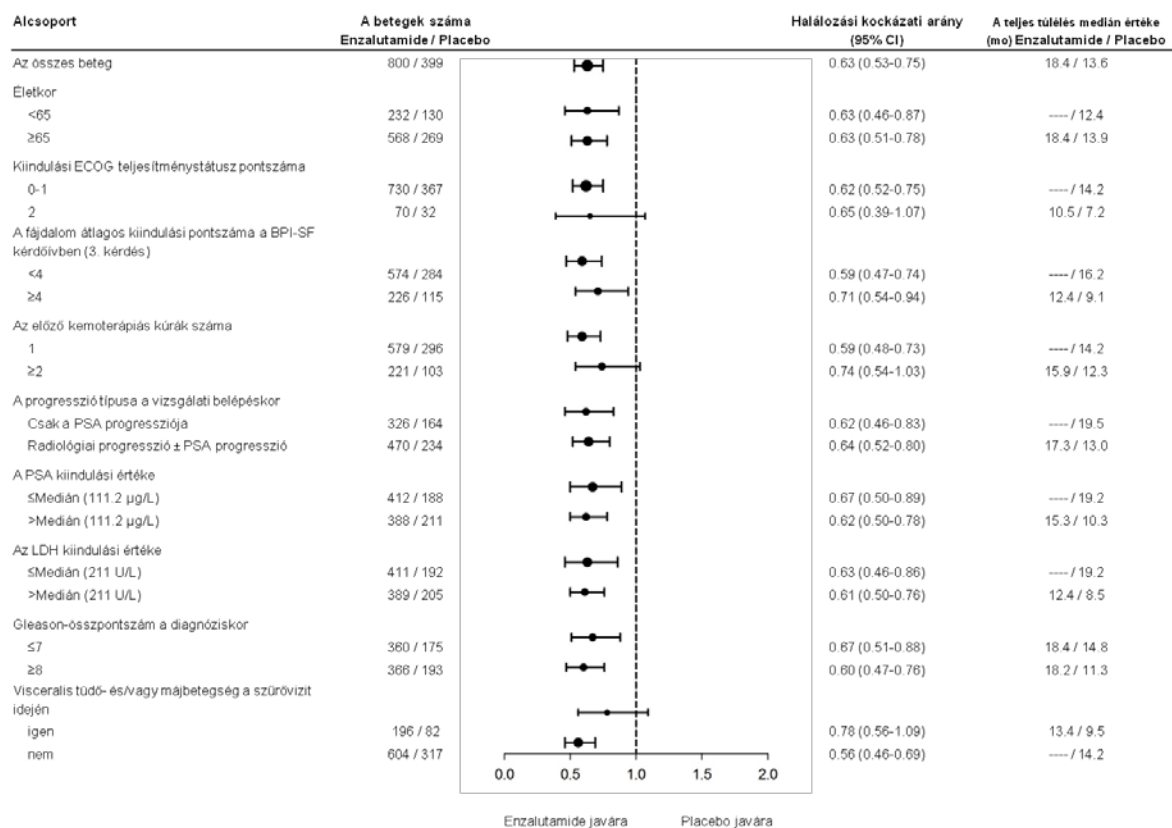
a A p-értéket az ECOG teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2) és az átlagos fájdalom pontszám (< 4% vs. ≥ 4%) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

b A relatív hazárdot a rétegzett arányos hazárd modell alapján határozták meg. A < 1 relatív hazárd az enzalutamid előnyét jelenti. NR, not reached = nem érték el.

**4. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbe az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti elemzés)**



## 5. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban - relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum



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

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

A radiológiai progressziómentes túlélés, amelyet a vizsgálatvezető értékelt RECIST 1.1-es verzió használatával, a lágyrész és a csontfelvételen 2 vagy több csontelváltozások megjelenése esetében 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 2,9 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,404, KI: 95%: [0,350, 0,466];  $p < 0,0001$ ). Az elemzés 216 progressziómentes és 645 progresszióval járó halálesetet foglalt magában, amelyből 303 (47%) lágyrész-progresszió, 268 (42%) csontot érintő-progresszió és 74 (11%) lágyrészt és csontot érintő-progresszió miatt következett be.

Az 50%-os és 90%-os bizonyított PSA csökkenés 54,0%, illetve 24,8% volt az enzalutamiddal és 1,5%, illetve 0,9% volt a placebóval kezelt betegek esetében ( $p < 0,0001$ ). A PSA progresszió medián időtartama 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 3,0 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,248, KI: 95%: [0,204, 0,303];  $p < 0,0001$ ).

Az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt medián idő 16,7 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 13,3 hónap a placebóval kezelt betegek esetében (HR = 0,688, KI: 95%: [0,566, 0,835];  $p < 0,0001$ ). A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: sugárkezelés vagy műtét csont, patológiás csonttörés, gerincoszlop kompresszió miatt, illetve daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése érdekében. Az elemzés 448 csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 277 esemény (62%) csont

besugárzása, 95 esemény (21%) gerincoszlop kompresszió, 47 esemény (10%) patológiás csonttörés, 36 esemény (8%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 7 esemény (2%) csontműtét volt.

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

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

Annál a 145 betegnél, aki korábban már részesült kemoterápiában, a medián rPFS 7,9 hónap volt (95%-os KI: 5,5, 10,8). A PSA-válasz 23,2%-os volt (95%-os KI: 13,9, 34,9).

Annál a 69 betegnél, aki korábban nem részesült kemoterápiában, a medián rPFS 8,1 hónap volt (95%-os KI: 5,7, 8,3). A PSA-válasz 22,1%-os volt (95%-os KI: 15,6, 29,7).

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

#### Idősek

A fázis III vizsgálatokban az enzalutammal kezelt 1671 beteg közül 1261 beteg (75%) 65 éves és ennél idősebb, míg 516 beteg (31%) 75 éves és ennél idősebb volt. A biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az enzalutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően prosztaták esetében (lásd 4.2 pont, gyermekekre vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

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

#### Felszívódás

Az enzalutamid filmtabletta orális felszívódását egészséges férfi önkénteseknél, a Xtandi filmtabletta egyszeri 160 mg-os adagja után értékelték, és farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval jelezték előre a dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai profilt. Ezeknek az előrejelzéseknek, valamint más, alátámasztó adatok alapján az enzalutamid maximális plazmakoncentrációjának ( $C_{max}$ ) eléréséig eltelt medián időtartam 2 óra (0,5–6 óra), és az enzalutamid és aktív metabolitja farmakokinetikai profiljai dinamikus egyensúlyi állapotban hasonlóak a filmtabletta és a Xtandi lágycapszula gyógyszerforma esetén. A lágycapszula gyógyszerforma (Xtandi 160 mg naponta) áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél történő orális alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú

átlagos  $C_{max}$ -érték a plazmában az enzalutamid és aktív metabolitja esetén sorrendben 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23% CV), illetve 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30% CV).

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

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

#### Eloszlás

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

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

#### Biotranszformáció

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

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

#### Elimináció

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

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

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

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

#### Linearitás

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

#### Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos vizsgálatot az enzalutamid esetében vesekárosodásban szenvedő betegekben. A  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) kreatinin-szinttel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján nem szükséges dózismódosítás a  $\geq 30 \text{ ml/min}$  számolt kreatinin-clearance (CrCL) esetén (a Cockcroft-Gault egyenlet segítségével becsülve). Az enzalutamidot nem értékelték súlyos fokú vesekárosodásban (CrCL  $< 30 \text{ ml/min}$ ) vagy végstádiumú



vesebetegségben szenvedőknél, ezen betegek kezelésekor elővigyázatosság ajánlott. Kevésbé valószínű, hogy az időszakos hemodialízis vagy folyamatos ambuláns peritoneális dialízis szignifikáns mértékben eltávolítaná az enzalutamidot.

### Májkárosodás

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

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

### Rassz

A klinikai vizsgálatokban részt vett betegek nagy része (> 84%) fehér bőrű volt. Egy japán, prosztatarákos betegeken végzett vizsgálat farmakokinetikai adatainak alapján nincsenek klinikailag jelentős különbségek a japán és a fehér bőrű betegek között. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait illetően előforduló lehetséges különbségek megítélésére más rasszokban.

### Idősek

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

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai átjutnak a magzatokba. 30 mg/kg radioaktív  $^{14}\text{C}$ -enzalutamid (a maximális javallott humán adag közel 1,9-szerese) a vemhesség 14. napján szájon át történő alkalmazását követően patkányoknál, a

maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki a magzatban, mely 0,27 szövet/plazma aránnyal kisebb volt, mint az anyai plazmában. 72 órával az alkalmazást követően a magzati radioaktivitás a maximális koncentráció 0,08-szorosára csökkent.

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

Az enzalutamid nem indukált mutációkat a mikrobiológiai mutagenézis (Ames) vizsgálatban és nem volt klasztogén sem az eger limphoma sejteken végzett *in vitro* citogenetikai vizsgálatban, sem az *in vivo* eger micronucleus vizsgálatban. Hosszútávú állatkísérleteket nem végeztek az enzalutamid carcinogén hatásának értékelésére. Az enzalutamid *in vitro* nem volt fototoxikus.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

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

#### Tablettabevonat

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

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### 40 mg filmtabletta

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

#### 80 mg filmtabletta

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

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

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

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

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

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

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

Xtandi 40 mg lágy kapszula  
enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamid lágy kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szorbitolt tartalmaz (E420).  
Lásd a betegtájékoztatót további információért.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 lágy kapszula

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/846/001 112 lágy kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg lágy kapszula  
enzalutamid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamid lágy kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szorbitolt tartalmaz (E420).  
Lásd a betegtájékoztatót további információért.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 lágy kapszula

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

Xtandi 40 mg filmtabletta  
enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamid filmtablettánként.

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

112 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/846/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

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

Xtandi 80 mg filmtabletta  
enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

80 mg enzalutamid filmtablettánként.

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

56 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

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

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/846/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 80 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmtabletta  
enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamid filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg filmtabletta  
enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

80 mg enzalutamid filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Hétfő  
Kedd  
Szerda  
Csütörtök  
Péntek  
Szombat  
Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi  
80 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Xtandi 40 mg lágy kapszula enzalutamid

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Xtandi hatóanyaga az enzalutamid. A Xtandi-t felnőtt férfi betegek prosztatata daganatának kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is áttérjedt.

#### Hogyan hat a Xtandi

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

#### 2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

##### Ne szedje a Xtandi-t

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

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

##### Görcsroham

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 5-nél), a placebó-t szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint egynél (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi” alább, és a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).

Az alábbi esetekben nagyobb kockázata lehet a görcsroham kialakulásának:

- Ha korábban tapasztalt már görcsrohamot
- Ha korábban volt súlyos fejsérülése
- Ha korábban volt már bizonyos típusú agyvérzése
- Ha agydaganata vagy agyba terjedő rosszindulatú daganata volt.
- Ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt akár rendszeresen, akár időközönként
- Ha olyan gyógyszert szed, amely görcsöket okozhat, vagy amely fokozhatja a görcsökre való hajlamot (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi”)



Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

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

#### Posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES)

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

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önnél:

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

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

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

#### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Xtandi**

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

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

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

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

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

- Koleszterinszint csökkentők (pl. gemfibrozil, atorvasztatin, szimvasztatin)
- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Egyes pszichiátriai betegségek, így súlyos szorongás vagy skizofrénia kezelésére használt szerek (pl. diazepam, midazolám, haloperidol)

- Alvási problémák kezelésére használt szerek (pl. zolpidem)
- Szívbetegségek kezelésére használt szerek és vérnyomáscsökkentők (pl. bizoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Súlyos gyulladásoos betegségek kezelésére használt szerek (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV vírusellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt szerek (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Pajzsmirigybetegségek kezelésére használt szerek (pl. levotiroxin)
- Köszvényellenes szerek (pl. kolchicin)
- Szívbetegség és agyvérzés megelőzésére használt szerek (pl. dabigatrán, etexilát)

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

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

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire, ugyanis a Xtandi mellékhatásaként görcsöket is megfigyeltek. Amennyiben Önnek nagyobb kockázata van a görcsök kialakulására (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”), beszéljen kezelőorvosával.

### **A Xtandi szorbitolt tartalmaz**

Ez a gyógyszer 57,8 mg szorbitolt (a cukor egyik fajtája) tartalmaz lágy kapszulánként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?**

A Xtandi-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

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

### **A Xtandi bevétele**

- A lágy kapszulákat vízzel, egészben nyelje le.
- Ne rágja össze, oldja fel vagy nyissa ki a lágy kapszulákat lenyelés előtt.
- A Xtandi étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

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

### **Ha az előírtnál több Xtandi-t vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t**

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

### **Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

### **Görcsrohamok**

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 5-nél), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint egynél. A görcsroham kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha az előírtnál nagyobb mennyiségű gyógyszert vett be; ha bizonyos más gyógyszereket is szed; illetve, ha Önnél nagyobb a görcsroham kockázata a szokásosnál (lásd 2. pont).

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

### **Posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES)**

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

### **További lehetséges mellékhatások:**

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

Fáradtság, fejfájás, hőhullámok, magasvérnyomás

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Esések, csonttörések, szorongás, bőrszárazság, viszketés, memóriazavar, mellmagnagyobbodás férfiaknál (ginekomasztia), nyugtalan láb szindróma tünetei (kontrollálatlan késztetés egy testrész, általában a láb mozgására), csökkent koncentrációképesség, feledékenység

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, gondolkodási nehezítettség, alacsony fehérvérsejtszám

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

Izomfájdalom, Izomgörcsök, Izomgyengeség, Hátfájás, EKG-eltérések (QT-szakasz megnyúlása), hasi panaszok, például hányinger, kiütések, hányás, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés.

## **Mellékhatások bejelentése**

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

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

## **5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Xtandi?**

- A készítmény hatóanyaga az enzalutamid. Egy lágy kapszula 40 mg enzalutamidot tartalmaz.
- A lágy kapszula egyéb összetevői: kapril-kaproil-makrogol-8-gliceridek, butil-hidroxi-anizol (E320) és butil-hidroxi-toluol (E321).
- A kapszulahéj összetevői: zselatin, szorbitol-szorbitán-oldat (lásd 2. pont), glicerin, titán-dioxid (E171) és tisztított víz.
- A festék összetevői fekete vas-oxid (E172) és polivinil-acetát-ftalát.

### **Milyen a Xtandi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

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

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

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0)203 379 8700

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

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

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Xtandi 40 mg filmtabletta**

**Xtandi 80 mg filmtabletta**

enzalutamid

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

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

### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Xtandi hatóanyaga az enzalutamid. A Xtandi-t felnőtt férfi betegek prosztatata daganatának kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is áttérjedt.

#### Hogyan hat a Xtandi

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

#### 2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

##### Ne szedje a Xtandi-t

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

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

##### Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 5-nél), a placebo-t szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb, mint egynél (lásd még „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi” alább, és a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).

Az alábbi esetekben nagyobb kockázata lehet a görcsroham kialakulásának:

- Ha korábban tapasztalt már görcsrohamot
- Ha korábban volt súlyos fejsérülése
- Ha korábban volt már bizonyos típusú agyvérzése
- Ha agydaganata vagy agyba terjedő rosszindulatú daganata volt.
- Ha nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt akár rendszeresen, akár időközönként
- Ha olyan gyógyszert szed, amely görcsöket okozhat, vagy amely fokozhatja a görcsökre való hajlamot (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és a Xtandi”)

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

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

#### Posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES)

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

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önnél:

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

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

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

#### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Xtandi**

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

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

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

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

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

- Koleszterinszint csökkentők (pl. gemfibrozil, atorvasztatin, szimvasztatin)
- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproesav)
- Egyes pszichiátriai betegségek, így súlyos szorongás vagy skizofrénia kezelésére használt szerek (pl. diazepam, midazolám, haloperidol)



- Alvási problémák kezelésére használt szerek (pl. zolpidem)
- Szívbetegségek kezelésére használt szerek és vérnyomáscsökkentők (pl. bizoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Súlyos gyulladásoos betegségek kezelésére használt szerek (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV vírusellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt szerek (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Pajzsmirigybetegségek kezelésére használt szerek (pl. levotiroxin)
- Köszvényellenes szerek (pl. kolchicin)
- Szívbetegség és agyvérzés megelőzésére használt szerek (pl. dabigatrán, etexilát)

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

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

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer mérsékelt hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeire, ugyanis a Xtandi mellékhatásaként görcsöket is megfigyeltek. Amennyiben Önnek nagyobb kockázata van a görcsök kialakulására (lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”), beszéljen kezelőorvosával.

## **3. Hogyan kell szedni a Xtandi-t?**

A Xtandi-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

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

### **A Xtandi bevétele**

- A tablettákat vízzel, egészben nyelje le.
- Ne rágja össze vagy oldja fel a tablettákat lenyelés előtt.
- A Xtandi étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

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

### **Ha az előírtnál több Xtandi-t vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni a Xtandi-t**

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

### **Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

### **Görcsrohamok**

Görcsrohamokat figyeltek meg a Xtandi-t szedőknél (1000 beteg közül 5-nél), a placebó-t szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb, mint egynél. A görcsroham kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha az előírtnál nagyobb mennyiségű gyógyszert vett be; ha bizonyos más gyógyszereket is szed; illetve, ha Önnél nagyobb a görcsroham kockázata a szokásosnál (lásd 2. pont).

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

### **Posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES)**

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

### **További lehetséges mellékhatások:**

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

Fáradtság, fejfájás, hőhullámok, magasvérnyomás

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Esések, csonttörések, szorongás, bőrszárazság, viszketés, memóriazavar, mellmagnagyobbodás férfiaknál (ginekomasztia), nyugtalan láb szindróma tünetei (kontrollálatlan késztetés egy testrész, általában a láb mozgására), csökkent koncentrációképesség, feledékenység

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, gondolkodási nehezítettség, alacsony fehérvérsejtszám

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

Izomfájdalom, Izomgörcsök, Izomgyengeség, Hátfájás, EKG-elváltozások (QT-szakasz megnyúlása), hasi panaszok, például hányinger, kiütések, hányás, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezkék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés.

### **Mellékhatások bejelentése**

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

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

## 5. Hogyan kell a Xtandi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Xtandi?

- A készítmény hatóanyaga az enzalutamid.  
Egy Xtandi 40 mg filmtabletta 40 mg enzalutamidot tartalmaz.  
Egy Xtandi 80 mg filmtabletta 80 mg enzalutamidot tartalmaz.
- A filmtabletták egyéb összetevői:
  - Tablettamag: hipromellóz-acetát-szukcinát, mikrokristályos cellulóz, vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát
  - Tablettabevonat: hipromellóz, talkum, makrogol 8000, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172)

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

### Milyen a Xtandi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

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

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

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0)203 379 8700

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

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