

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 57,8 mg σορβιτόλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για τη θεραπεία μη του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (nmHSPC) με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (BCR) σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με enzalutamide και η επίβλεψη αυτής πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς έμπειρους στην ιατρική θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Δοσολογία

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

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

Οι ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με Xtandi με ή χωρίς ανάλογο LHRH. Για ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi με ή χωρίς ανάλογο LHRH, η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί εφόσον δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του PSA ($< 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά όταν το PSA έχει αυξηθεί σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως ριζική προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία πρώτης γραμμής. Εάν το PSA είναι ανιχνεύσιμο ($\geq 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της enzalutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του CRPC, του mHSPC, ή του nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου αφορά σε ενήλικες άνδρες.

Δυσκολίες στην κατάποση/ιστορικό δυσφαγίας πληθυσμού

Η enzalutamide διατίθεται επίσης ως δισκία (40 mg και 80 mg) για ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπίνουν καψάκια μεγάλου μεγέθους ή για ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας.

Τρόπος χορήγησης

Το Xtandi προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα μαλακά καψάκια δεν πρέπει να μασώνται, να διαλύονται ή να ανοίγονται, αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού, και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.6 και 6.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων

Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

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

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

Δευτερογενείς Κύριες Κακοήθειες

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοηθειών σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και κακοήθες μελάνωμα (0,2%).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, μακροσκοπική αιματοουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

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

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

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

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

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

Χρήση με χημειοθεραπεία

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

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Με τη θεραπεία με enzalutamide, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Εάν εκδηλωθούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, η enzalutamide θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Το Xtandi ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου

Τα αποτελέσματα της μελέτης EMBARK συνιστούν ότι το Xtandi ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με θεραπεία στέρισης ανδρογόνων δεν είναι ισοδύναμες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με nmHSPC με υψηλού κινδύνου BCR (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Το Xtandi σε συνδυασμό με θεραπεία στέρισης ανδρογόνων θεωρείται η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή εκτός από τις περιπτώσεις στις οποίες η προσθήκη θεραπείας στέρισης ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε μη αποδεκτή τοξικότητα ή κίνδυνο.

Δυσφαγία που σχετίζεται με τη μορφή του σκευάσματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση του Xtandi, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση και τα επεισόδια πνιγμού αναφέρθηκαν κυρίως για τη μορφή του καψακίου, η οποία σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Σε ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπιούν καψάκια μεγάλου μεγέθους ή σε ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας, συνιστάται η χρήση σκευασμάτων δισκίων enzalutamide.

Έκδοχα

Το Xtandi περιέχει 57,8 mg σορβιτόλης (E420) ανά μαλακό καψάκιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide

Αναστολείς του CYP2C8

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

Αναστολείς του CYP3A4

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

Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4

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

Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγή ενζύμων

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

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

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

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

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

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

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

Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8

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

Υποστρώματα της P-gr

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gr. Μια ήπια ανασταλτική δράση της enzalutamide, σε σταθερή κατάσταση, στην P-gr παρατηρήθηκε σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόση διγοξίνης που περιέχει ανιχνευτή με υπόστρωμα της P-gr πριν και ταυτόχρονα με την enzalutamide (η συγχωρήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg enzalutamide). Τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας υγρής χρωματογραφίας-δίδυμης φασματομετρίας μάζας. Η AUC και η C_{max} της διγοξίνης αυξήθηκαν κατά 33% και 17%, αντίστοιχα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gr (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Επίδραση στις εργαστηριακές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με διγοξίνη, έχουν διαπιστωθεί ψευδώς αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα με τη δοκιμή ανοσοπροσδιορισμού μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (CMIA). Συνεπώς, τα αποτελέσματα των επιπέδων διγοξίνης στο πλάσμα που προκύπτουν από τη CMIA πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με άλλον τύπο δοκιμής πριν από οποιαδήποτε ενέργεια σχετικά με τις δόσεις διγοξίνης.

Υποστρώματα της BCRP

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η enzalutamide δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στο υπόστρωμα του ανιχνευτή πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) rosuvastatin σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόση rosuvastatin πριν και ταυτόχρονα με enzalutamide (η συγχορήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg enzalutamide). Η AUC της rosuvastatin μειώθηκε κατά 14%, ενώ η C_{max} αυξήθηκε κατά 6%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν υπόστρωμα της BCRP συγχορηγείται με το Xtandi.

Υποστρώματα των MRP2, OAT3 και OCT1

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

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

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για τη χρήση του Xtandi κατά την εγκυμοσύνη και το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

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

Κύηση

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Η enzalutamide αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xtandi ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς έχουν αναφερθεί ψυχιατρικά και νευρολογικά συμβάντα συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους να εκδηλώσουν ένα ψυχιατρικό ή νευρολογικό συμβάν κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της enzalutamide στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο και επιληπτικές κρίσεις.

Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη.

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

Έχει αναφερθεί σύνδρομο Stevens Johnson με τη θεραπεία με enzalutamide (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστής συχνότητας*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας*: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας*: μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, δυσγευσία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, νοητική διαταραχή Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις [‡] Μη γνωστής συχνότητας*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης

	εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχαιμική καρδιακή νόσος [†] Μη γνωστής συχνότητας*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας*: δυσφαγία [∞] , ναυτία, έμετος, διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ξηροδερμία, κνησμός Μη γνωστής συχνότητας*: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα [‡] Μη γνωστής συχνότητας*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναιοκομαστία, άλγος θηλής μαστού [#] , ευαισθησία του μαστού [#]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάντληση, κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.

‡ Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσο», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στηθάγχη, στεφανιαία νόσο, εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρυνση στεφανιαίας αρτηρίας.

‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

[#] Ανεπιθύμητες ενέργειες της enzalutamide ως μονοθεραπεία.

[∞] Έχουν υπάρξει αναφορές για δυσφαγία, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Και τα δύο επεισόδια αναφέρθηκαν κυρίως με τη μορφή του καψακίου, το οποίο σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτική κρίση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 31 (0,6%) από τους 5.110 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τέσσερις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης.

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

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

Ισχαιμική καρδιακή νόσος

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκατέσσερις (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και ADT και 3 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Στη μελέτη EMBARK, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 9% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Κανένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide δεν εμφάνισε συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο, ενώ το εμφάνισε ένας (0,3%) ασθενής που έλαβε μονοθεραπεία με enzalutamide.

Γυναικομαστία

Στη μελέτη EMBARK, γυναικομαστία (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 29 από τους 353 ασθενείς (8,2%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 159 από τους 354 ασθενείς (44,9%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide δεν παρατηρήθηκε γυναικομαστία 3ου βαθμού ή ανώτερου, ενώ παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (0,8%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide.

Άλγος θηλής μαστού

Στη μελέτη EMBARK, άλγος θηλής μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 11 από τους 353 ασθενείς (3,1%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 54 από τους 354 ασθενείς (15,3%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide, ή μονοθεραπεία με enzalutamide, δεν παρατηρήθηκε άλγος θηλής μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Ευαισθησία του μαστού

Στη μελέτη EMBARK, ευαισθησία του μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 5 από τους 353 ασθενείς (1,4%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 51 από τους 354 ασθενείς (14,4%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide, ή μονοθεραπεία με enzalutamide, δεν παρατηρήθηκε ευαισθησία του μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-09 (STRIVE) μη μεταστατικού και μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο συνολικό ποσοστό επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης PSA (οριζόμενο ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν βικαλουταμίδη, 81,3% έναντι 31,3% (διαφορά = 50,0%, $p < 0,0001$).

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-14 (PROSPER) μη μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν enzalutamide κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβεβαιωμένης απόκρισης PSA (οριζόμενο ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 76,3% έναντι 2,4% (διαφορά = 73,9%, $p < 0,0001$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της enzalutamide τεκμηριώθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] που διεξήχθησαν σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό εξέλιξη, οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπόθεραπεία στέρησης ανδρογόνων [ανάλογο LHRH ή έπειτα από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή]. Στη μελέτη PREVAIL εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, ενώ στη μελέτη AFFIRM εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως ντοσεταξέλη και στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν ασθενείς με μη μεταστατικό CRPC. Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με mHSPC τεκμηριώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] κατέδειξε την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει ένα ανάλογο της LHRH ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

Στα σκέλη ενεργού θεραπείας, το Xtandi χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg ημερησίως. Στις πέντε κλινικές μελέτες (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM και PREVAIL), οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο σκέλος ελέγχου και δεν χρειάστηκε να λαμβάνουν πρεδνιζόνη.

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

Μελέτη MDV3100-13 (EMBARC) (ασθενείς με μη μεταστατικό HSPC με BCR υψηλού κινδύνου)

Στη μελέτη EMBARC εντάχθηκαν 1.068 ασθενείς με nmHSPC με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν θεραπεία με από του στόματος enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 355), από του στόματος enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία ανοικτής επισήμανσης (N = 355) ή από του στόματος εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 358) (ADT οριζόμενο ως λευπρολίδη). Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) ή και τα δύο, με θεραπευτικό σκοπό. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιβεβαιωμένη μη μεταστατική νόσο με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR), σε συνδυασμό με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (οριζόμενη από χρόνο διπλασιασμού του PSA ≤ 9 μήνες). Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν τιμές PSA ≥ 1 ng/ml εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ριζική προστατεκτομή (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο του προστάτη ή τιμές PSA τουλάχιστον 2 ng/ml πάνω από το ναδίρ εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία μόνο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή και ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν βάσει του PSA κατά τη διαλογή (≤ 10 ng/ml έναντι > 10 ng/ml), του χρόνου διπλασιασμού του PSA (≤ 3 μήνες έναντι > 3 μήνες έως ≤ 9 μήνες) και της προηγούμενης ορμονοθεραπείας (προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι μη προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν μη ανιχνεύσιμες ($< 0,2$ ng/ml) την εβδομάδα 36, η θεραπεία ανεστάλη την εβδομάδα 37 και, στη συνέχεια, ξεκίνησε ξανά όταν οι τιμές του PSA αυξήθηκαν σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή. Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), η θεραπεία συνεχίστηκε χωρίς αναστολή μέχρι την επίτευξη των κριτηρίων οριστικής διακοπής της θεραπείας. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά όταν επιβεβαιώθηκε ακτινολογική εξέλιξη με κεντρική αξιολόγηση κατόπιν της αρχικής τοπικής ανάγνωσης.

Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Η συνολική διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 69 έτη (εύρος: 49,0 – 93,0). Οι περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Λευκοί (83,2%), ενώ 7,3% ήταν Ασιάτες και 4,4% ήταν Μαύροι. Ο διάμεσος χρόνος διπλασιασμού του PSA ήταν 4,9 μήνες. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών

είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή, το 75% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) και το 49% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως και στις δύο θεραπείες. Το τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν βαθμολογία Gleason ≥ 8 . Η βαθμολογία Κατάστασης Απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) ήταν 0 για το 92% των ασθενών και 1 για το 8% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν enzalutamide και ADT σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT. Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο στη μελέτη, όποιο συνέβαινε πρώτο.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα και αξιολογήθηκαν ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος έως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλαστικής θεραπείας και η συνολική επιβίωση. Επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ελέγχθηκε για πολλαπλότητα ήταν η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν enzalutamide ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT.

Ο συνδυασμός enzalutamide και ADT καθώς και ως μονοθεραπεία κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις σε σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT. Τα κύρια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

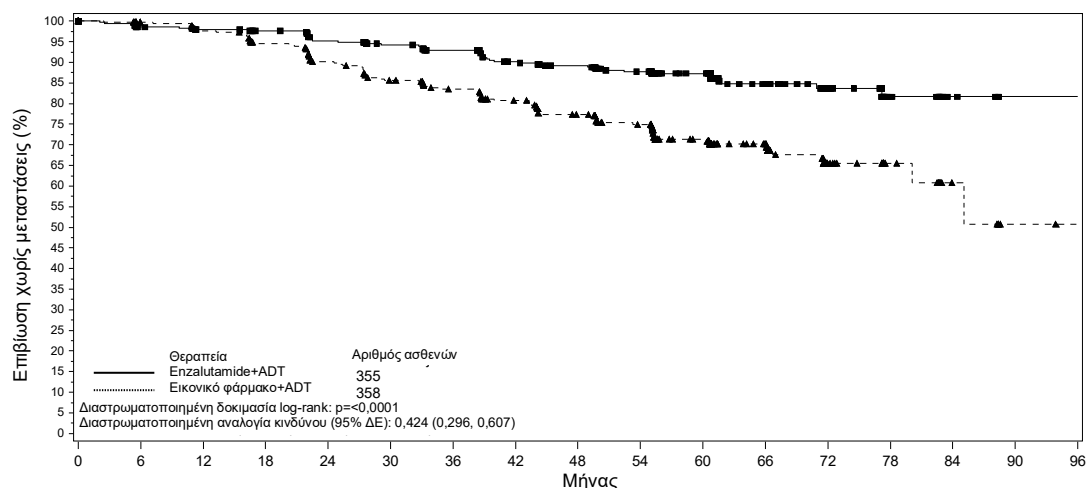
Πίνακας 2: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και ADT, εικονικό φάρμακο και ADT ή enzalutamide ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
Επιβίωση χωρίς μεταστάσεις¹			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (85,1; Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Διάστημα έως την εξέλιξη του PSA⁶			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Διάστημα έως την έναρξη νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας			
Αριθμός συμβάντων (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	76,2 (71,3; Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)

	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
ΔΕ) ³			
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Συνολική επιβίωση⁸			
Αριθμός συμβάντων (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

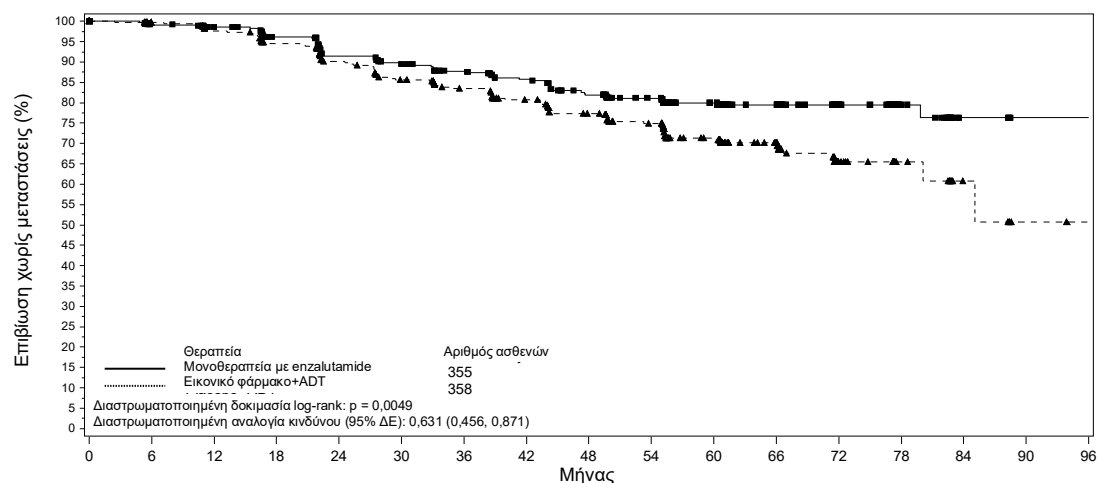
Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

1. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 61 μηνών.
2. Με βάση το πρώιμο συμβάλλον συμβάν (ακτινολογική εξέλιξη ή θάνατος).
3. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier.
4. Η αναλογία κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
5. Η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται σε μια δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
6. Με βάση την εξέλιξη του PSA σε συμμόρφωση με τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας 2 για τις κλινικές δοκιμές καρκίνου του προστάτη.
7. Με βάση την πρώτη χρήση της αντινεοπλασματικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη μετά την αρχική αξιολόγηση.
8. Με βάση μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 31 Ιαν 2023 και διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 65 μηνών.
9. Το αποτέλεσμα δεν πληρούσε το προκαθορισμένο αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 0,0001$.



Enzalutamide+ADT:	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Ασθενείς σε κίνδυνο																	
Εικονικό φάρμακο+ADT:	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0
Patients at Risk																	

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με enzalutamide και ADT έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)



Μονοθεραπεία με enzalutamide:																
Ασθενείς σε κίνδυνο	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0
Εικονικό φάρμακο+ADT:																
Ασθενείς σε κίνδυνο	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με enzalutamide ως μονοθεραπείας έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

Μετά τη χορήγηση ADT ως enzalutamide και ADT ή ως εικονικό φάρμακο και ADT, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν γρήγορα σε επίπεδα ευνουχισμού και παρέμειναν χαμηλά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας στις 37 εβδομάδες. Μετά τη διακοπή, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν σταδιακά σχεδόν στα αρχικά επίπεδα. Με την επανέναρξη της θεραπείας, έπεσαν ξανά σε επίπεδα ευνουχισμού. Στο σκέλος της μονοθεραπείας με enzalutamide, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας και επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της. Αυξήθηκαν για άλλη μια φορά μετά την επανέναρξη της θεραπείας με enzalutamide.

Μελέτη 9785-CL-0335 (ARCHES) (ασθενείς με μεταστατικό HSPC)

Στη μελέτη ARCHES εντάχθηκαν 1.150 ασθενείς με mHSPC, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη enzalutamide μαζί με ADT ή εικονικού φαρμάκου μαζί με ADT (η ADT ορίζεται ως ανάλογο LHRH ή αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή). Οι ασθενείς έλαβαν enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 574) ή εικονικό φάρμακο (N = 576).

Κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, τεκμηριωμένο με θετικό σπινθηρογράφημα οστών (για οστική νόσο) ή μεταστατικές εστίες σε CT ή MRI (για νόσο μαλακών μορίων). Οι ασθενείς στους οποίους η εξάπλωση της νόσου περιοριζόταν στους επιχώριους πυελικούς λεμφαδένες δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς επιτρεπόταν να έχουν λάβει έως 6 κύκλους θεραπείας με ντοσεταξέλη, με την τελευταία χορήγηση της θεραπείας να έχει ολοκληρωθεί εντός 2 μηνών πριν από την ημέρα 1, χωρίς να έχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ντοσεταξέλη.

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη εγκεφαλική μετάσταση ή ενεργή νόσο στην αραχνοειδή μήνιγγα ή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή οποιαδήποτε κατάσταση που μπορεί να δημιουργήσει προδιάθεση για επιληπτική κρίση.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία στην τυχαιοποίηση ήταν 70 έτη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι

περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Καυκάσιοι (80,5%), το 13,5% ήταν Ασιάτες και το 1,4% ήταν Μαύροι. Η βαθμολογία του επιπέδου απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ήταν 0 για το 78% των ασθενών και 1 για το 22% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σε χαμηλού έναντι υψηλού φορτίου νόσου και προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη για καρκίνο του προστάτη. Τριάντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε νόσο χαμηλής κατανομής και 63% των ασθενών είχε νόσο υψηλής κατανομής. Ογδόντα δύο τοις εκατό των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη, το 2% έλαβε 1-5 κύκλους και το 16% έλαβε 6 προηγούμενους κύκλους. Δεν επιτράπη η ταυτόχρονη θεραπεία με ντοσεταξέλη.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (rPFS), βάσει ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης, ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου ή τον θάνατο (οποιασδήποτε αιτιολογίας από τη στιγμή της τυχαιοποίησης έως τις 24 εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης), όποιο συνέβαινε πρώτο.

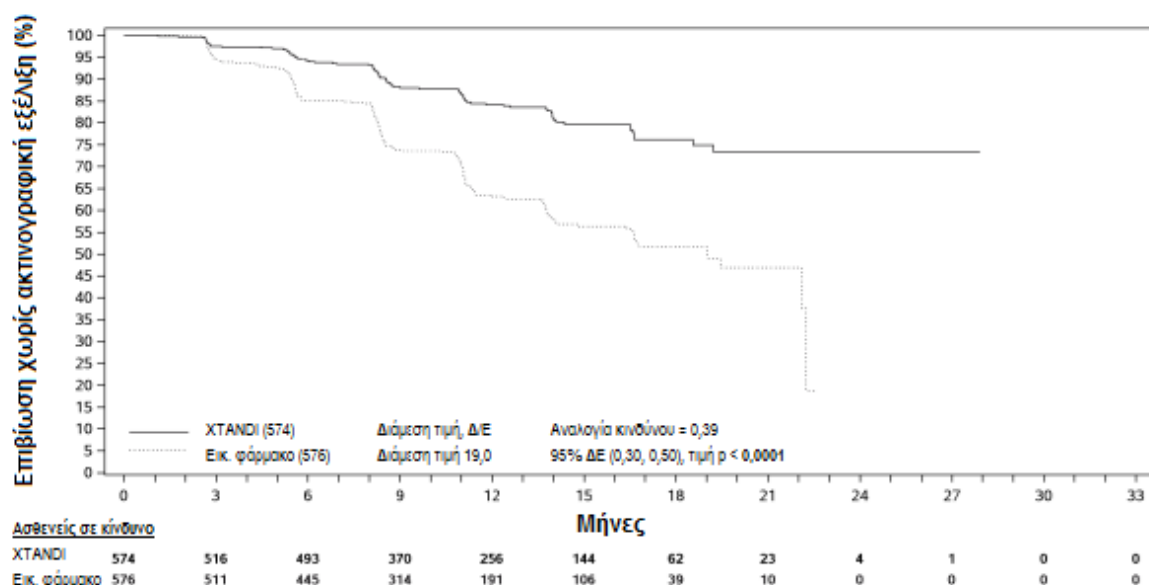
Η enzalutamide επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 61% στον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντος rPFS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,39 (95% ΔΕ: 0,30, 0,50), $p < 0,0001$]. Ανάλογα αποτελέσματα για την rPFS παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με νόσο υψηλού φορτίου ή νόσο χαμηλού φορτίου και σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάντος rPFS δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος της enzalutamide, ενώ ήταν 19,0 μήνες (95% ΔΕ: 16,6, 22,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 3: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide μαζί με ADT (N = 574)	Εικονικό φάρμακο μαζί με ADT (N = 576)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη		
Αριθμός συμβάντων (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	Δ/Ε	19,0 (16,6, 22,2)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Τιμή p^2	$p < 0,0001$	

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

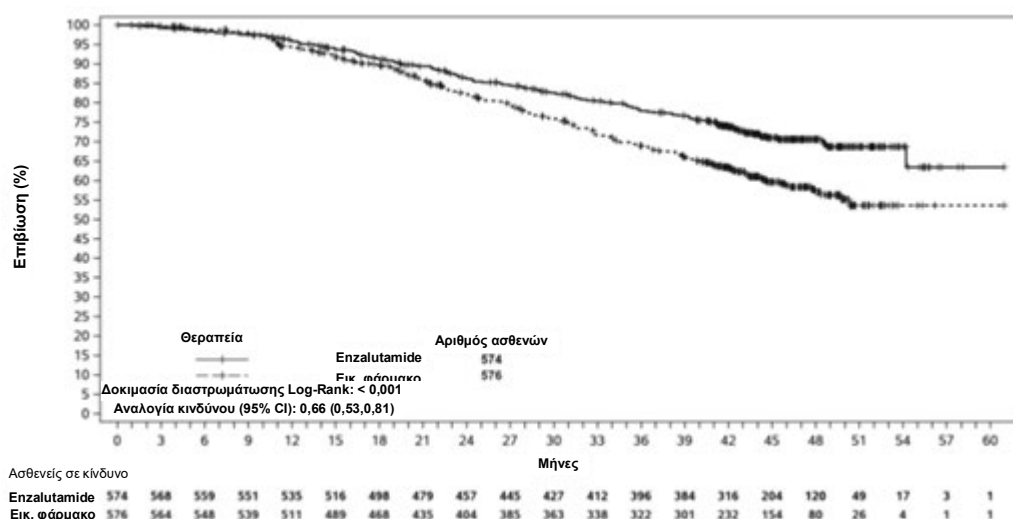
1. Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Brookmeyer και Crowley.
2. Διαστρωμάτωση με βάση το φορτίο της νόσου (χαμηλό έναντι υψηλού) και την προηγούμενη χρήση ντοσεταξέλης (ναι ή όχι).



Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της rPFS στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στη μελέτη συμπεριλάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA, το χρόνο έναρξης της νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας, το ποσοστό ασθενών με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο PSA (μείωση σε $< 0,2 \mu\text{g} / \text{L}$), και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (RECIST 1.1 με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση). Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν για όλα αυτά τα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Ένα άλλο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκε στη μελέτη ήταν η συνολική επιβίωση. Στην προκαθορισμένη τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση, που διεξήχθη όταν παρατηρήθηκαν 356 θάνατοι, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε να λάβει enzalutamide σε σύγκριση με την ομάδα που τυχαιοποιήθηκε για να λάβει εικονικό φάρμακο [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος για τη συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς ήταν 44,6 μήνες (βλέπε Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη MDV3100-14 (PROSPER) (ασθενείς με μη μεταστατικό CRPC)

Στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν 1.401 ασθενείς με ασυμπτωματικό, υψηλού κινδύνου μη-μεταστατικό CRPC που συνέχισαν τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT, οριζόμενο ως ανάλογο LHRH ή προηγούμενη διμερής ορχεκτομή). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν χρόνο διπλασιασμού PSA ≤ 10 μήνες, PSA ≥ 2 ng / mL, και επιβεβαίωση μη μεταστατικής νόσου από τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση (Blinded Independent Central Review, BICR).

Επετράπη η ένταξη ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I ή II κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με ένα προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης, ή με κάποια πάθηση που θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης ή με συγκεκριμένες προηγούμενες θεραπείες για καρκίνο του προστάτη (δηλ. χημειοθεραπεία, κετοκοναζόλη, οξική αμπιρατερόνη, αμινογλουτεθιμίδη ή/και enzalutamide).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στη λήψη είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 933) είτε εικονικού φαρμάκου (N = 468). Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) (PSADT) (<6 μήνες ή ≥ 6 μήνες) και τη χρήση παραγόντων στόχευσης οστών (ναι ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 74 έτη στο σκέλος της enzalutamide και τα 73 έτη στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη οι περισσότεροι ασθενείς (71% περίπου) ήταν Καυκάσιοι, 16% ήταν Ασιάτες και 2% ήταν Μαύροι. Το 81% των ασθενών εμφάνισε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG 0% και το 19% των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης ECOG 1.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο εντός 112 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας χωρίς την καταγραφή της ακτινολογικής εξέλιξης, όποιο συνέβαινε πρώτο. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλαστικής θεραπείας (TTA), η συνολική επιβίωση (OS). Επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και επιβίωσης χωρίς χημειοθεραπεία. Δείτε τα αποτελέσματα παρακάτω (Πίνακας 4).

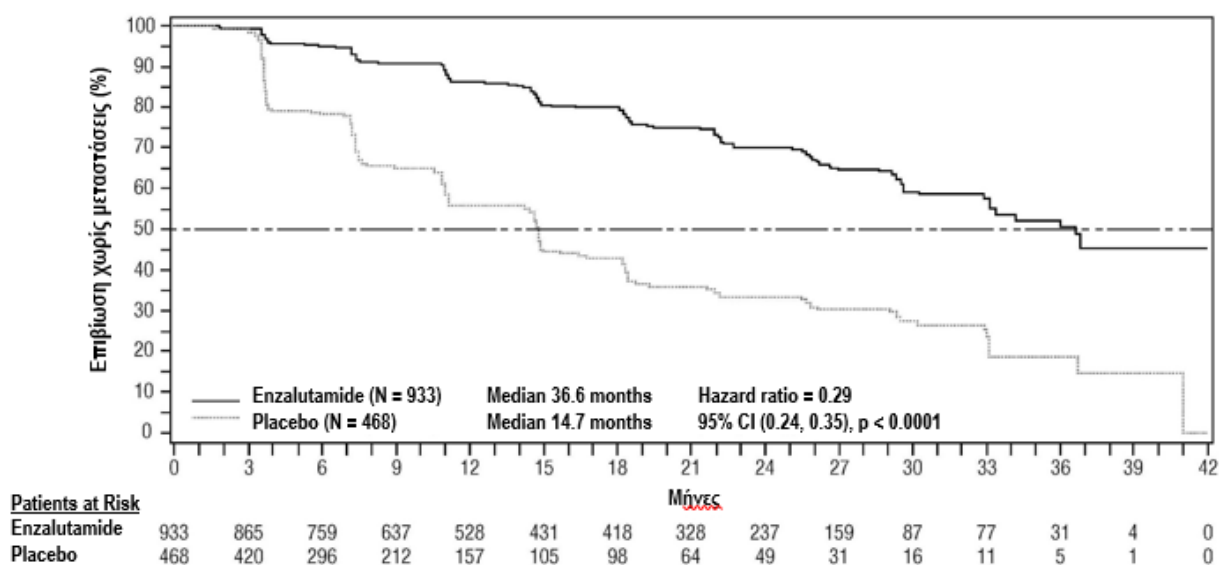
Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 71% στο σχετικό κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,29 (95% ΔΕ: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση τιμή MFS ήταν 36,6 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, Δ/Ε) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 14,7 μηνών (95% ΔΕ: 14,2, 15,0) στο σκέλος με το εικονικό φάρμακο. Συνεπή αποτελέσματα MFS παρατηρήθηκαν επίσης σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των PSADT (<6 μηνών ή ≥ 6 μηνών), της δημογραφικής περιοχής (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, υπόλοιπος κόσμος), της ηλικίας (<75 ή ≥ 75), της χρήσης ενός προηγούμενου παράγοντα στόχευσης οστών (ναι ή όχι) (βλέπε Εικόνα 5).

Πίνακας 4: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 933)	Εικονικό φάρμακο (N = 468)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς μεταστάσεις		
Αριθμός συμβάντων (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	36,6 (33,1, Δ/Ε)	14,7 (14,2, 15,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση ⁴		
Αριθμός συμβάντων (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	67,0 (64,0, Δ/Ε)	56,3 (54,4, 63,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
Τιμή p ³	p = 0,0011	
Διάστημα ως την εξέλιξη του PSA		
Αριθμός συμβάντων (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	37,2 (33,1, Δ/Ε)	3,9 (3,8, 4,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας		
Αριθμός συμβάντων (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	39,6 (37,7, Δ/Ε)	17,7 (16,2, 19,7)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	

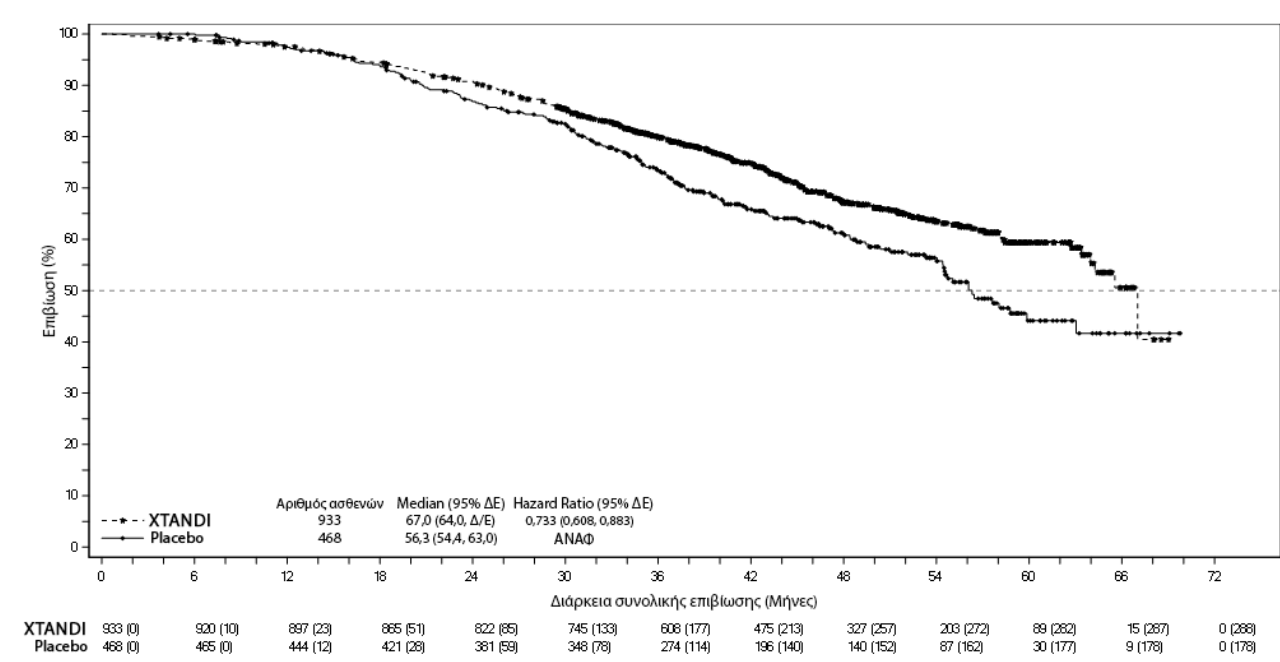
Δ/Ε= Δεν επιτεύχθηκε

1. Με βάση τα αποτελέσματα της καμπύλης Kaplan-Meier.
2. Η αναλογία κινδύνου που προέρχεται από ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox (με τη θεραπεία ως τη μόνη συμμεταβλητή), διαστρωματώθηκε με βάση το χρόνο διπλασιασμού του PSA και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών. Αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.
3. Η τιμή p προέρχεται από μία διαστρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank test) από το χρόνο διπλασιασμού PSA (< 6 μηνών, ≥ 6 μηνών) και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών (ναι, όχι).
4. Με βάση μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 15 Οκτ 2019.



Εικόνα 5: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μετάσταση στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

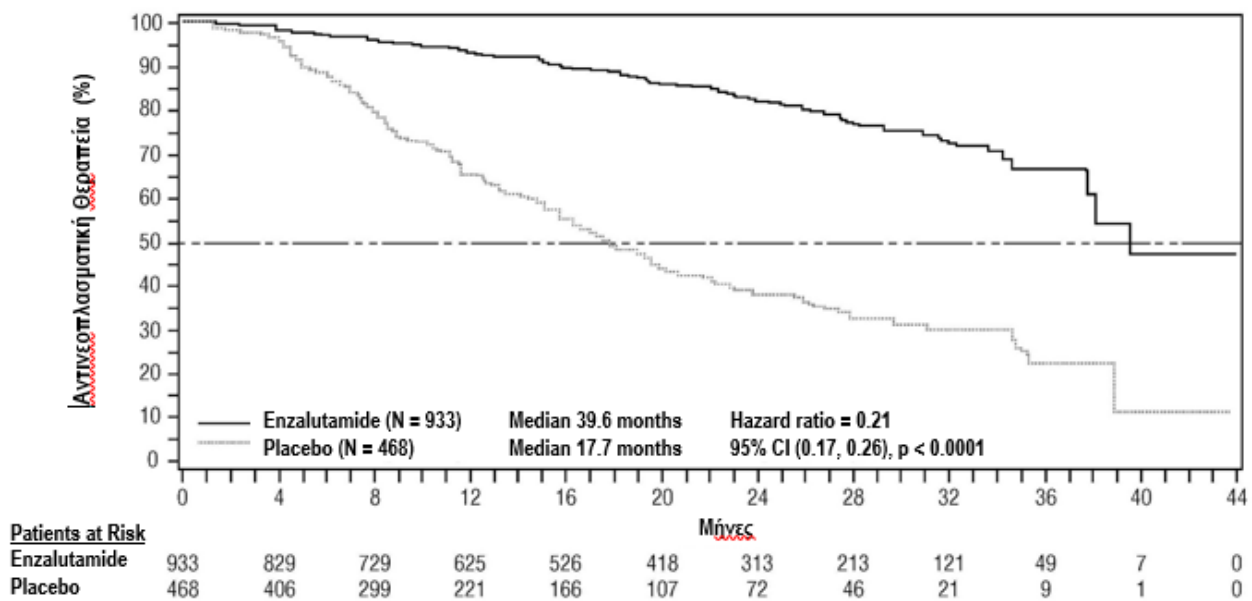
Κατά την τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 466 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 26,6% [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,734, (95% ΔΕ: 0,608, 0,885), $p = 0,0011$] (βλέπε Εικόνα 6). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 48,6 και 47,2 μήνες, αντίστοιχα. Τριαντατρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν enzalutamide-και 65% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο έλαβαν τουλάχιστον μία επόμενη αντινεοπλασματική θεραπεία η οποία μπορεί να αυξήσει τη συνολική επιβίωση.



Εικόνα 6: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 93% του σχετικού κινδύνου εξέλιξης του PSA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,07 (95% ΔΕ: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρόοδο του PSA ήταν 37,2 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, Δ/Ε) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 3,9 μηνών (95% ΔΕ: 3,8, 4,0) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

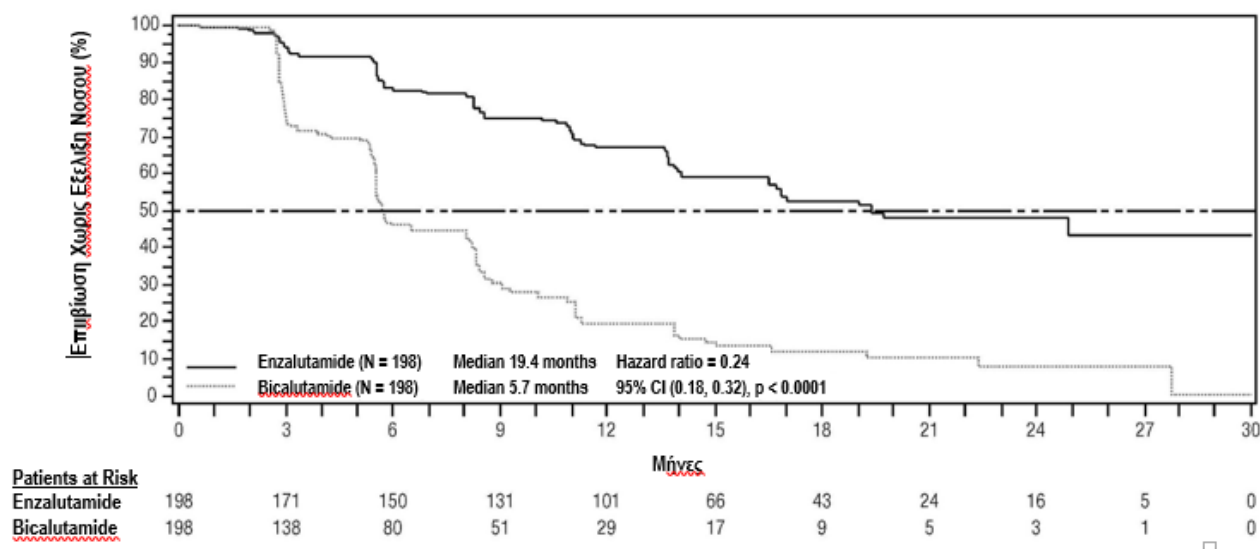
Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση στο διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,21 (95% ΔΕ: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας ήταν 39,6 μήνες (95% ΔΕ: 37,7, ΔΕ) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 17,7 μηνών (95% ΔΕ: 16,2, 19,7) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου για την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη MDV3100-09 (STRIVE) (ασθενείς με μη μεταστατικό/μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη STRIVE εντάχθηκαν 396 ασθενείς με μη μεταστατικό ή μεταστατικό CRPC που είχαν βιοχημική ή ακτινολογική εξέλιξη της νόσου παρά την πρωταρχική θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 198) είτε βικαλουταμίδα σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 198). Η ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (PFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τις πρώτες αντικειμενικές ενδείξεις ακτινολογικής εξέλιξης, την εξέλιξη του PSA ή το θάνατο στη μελέτη. Η διάμεση τιμή PFS ήταν 19,4 μήνες (95% ΔΕ: 16,5, μη επιτευχθείσα) στην ομάδα της enzalutamide έναντι 5,7 μηνών (95% ΔΕ: 5,6,8,1) στην ομάδα βικαλουταμίδης [HR = 0,24 (95% ΔΕ: 0,18, 0,32) <0,0001]. Σταθερό όφελος της enzalutamide έναντι της βικαλουταμίδης στην PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών. Για τη μη μεταστατική υποομάδα (N = 139) συνολικά 19 από τους 70 (27,1%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 49 από τους 69 (71,0%) ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδα είχαν συμβάντα PFS (68 συνολικά συμβάντα). Η αναλογία κινδύνου ήταν 0,24 (95% ΔΕ: 0,14, 0,42) και ο διάμεσος χρόνος σε ένα συμβάν PFS δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα της enzalutamide έναντι 8,6 μηνών στην ομάδα της βικαλουταμίδης (βλέπε Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη STRIVE (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

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

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

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

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

ήταν 0-1 (ασυμπτωματικοί) στο 67% των ασθενών και 2-3 (με ήπια συμπτώματα) στο 32% των ασθενών όπως ορίζεται από το Συνοπτική Κλίμακα Μέτρησης Πόνου (Brief Pain Inventory Short Form) (ο χειρότερος πόνος εντός των τελευταίων 24 ωρών σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10). Περίπου το 45% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων κατά την ένταξη στη μελέτη και το 12% των ασθενών είχε σπλαγχνικές μεταστάσεις (πνεύμονας και/ή ήπαρ).

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

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

Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 540 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 29,4% [HR]=0,706, (95% ΔΕ: 0,60, 0,84), $p < 0,0001$]. Μία επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μετά την παρατήρηση 784 θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης συμφωνούσαν με αυτά της ενδιάμεσης ανάλυσης (Πίνακας 5). Στην επικαιροποιημένη ανάλυση το 52% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και το 81% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε μεταγενέστερες θεραπείες για μεταστατικό CRPC οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση.

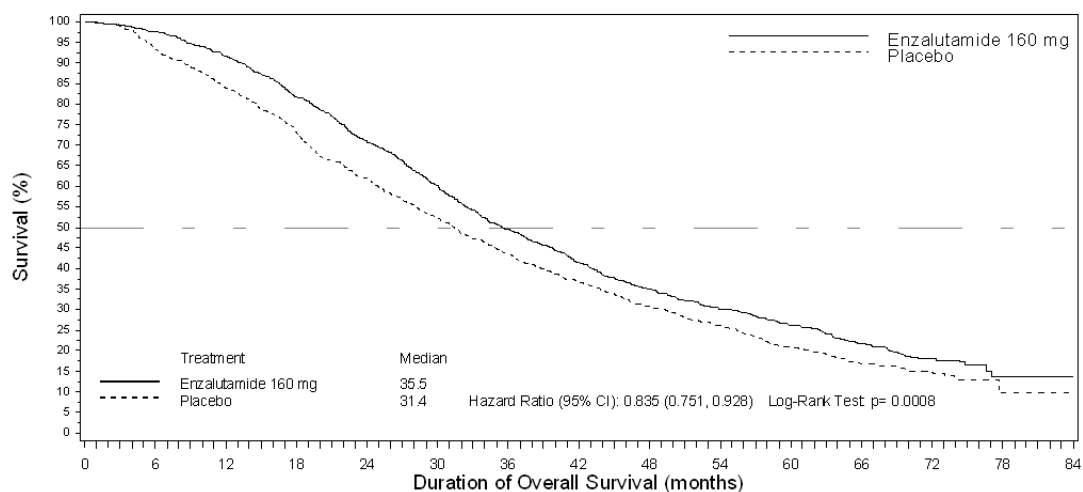
Η τελική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης PREVAIL στα 5 έτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης, η οποία διατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,835, (95% ΔΕ: 0,75, 0,93), τιμή $p = 0,0008$] παρά το γεγονός ότι το 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε θεραπεία με enzalutamide. Το ποσοστό της OS στα 5 έτη ήταν 26% για το σκέλος της enzalutamide σε σύγκριση με 21% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 5: Συνολική επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με enzalutamide είτε με εικονικό φάρμακο στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση		
Αριθμός θανάτων (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	32,4 (30,1, Δ/Ε)	30,2 (28,0, Δ/Ε)
Τιμή p ¹	p< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης		
Αριθμός θανάτων (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,3 (32,2, Δ/Ε)	31,3 (28,8, 34,2)
Τιμή p ¹	p=0,0002	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Ανάλυση της επιβίωσης στα 5 έτη		
Αριθμός θανάτων (%)	689 (79)	693 (82)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Τιμή p ¹	p = 0,0008	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

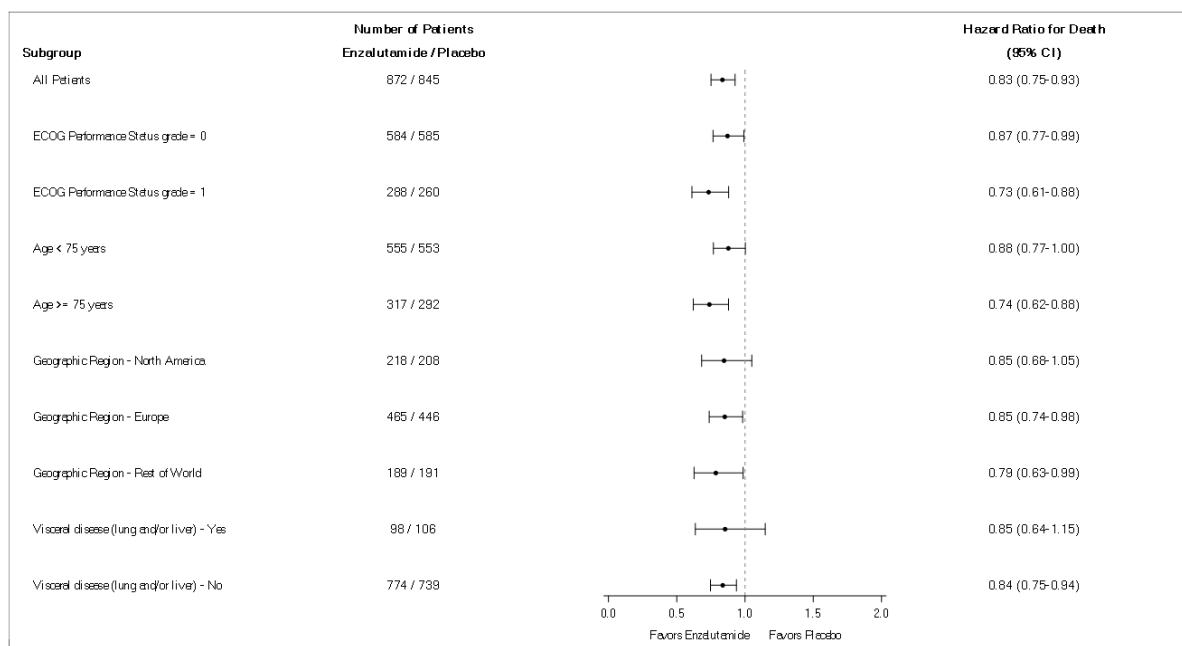
ΔΕ= Δεν επιτεύχθηκε

1. Η τιμή p προκύπτει από μια μη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (long-rank test)
2. Η αναλογία κινδύνου προκύπτει από ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide



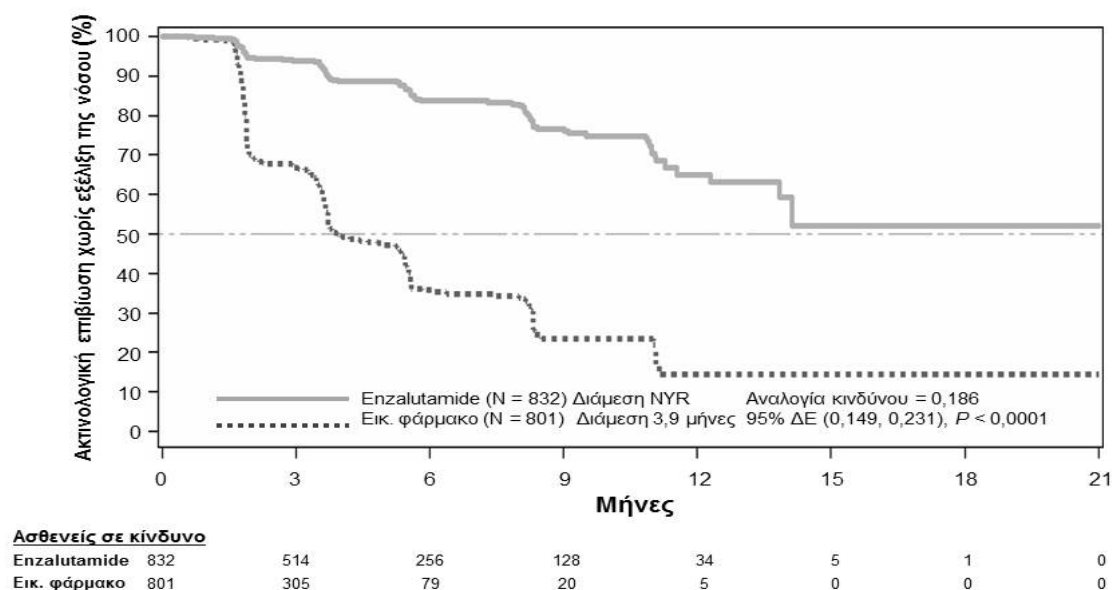
Enzalutamide 160 mg: Patients at Risk	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Patients at Risk	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Εικόνα 9: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης με βάση τα δεδομένα επιβίωσης στα 5 έτη στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



Εικόνα 10: Ανάλυση συνολικής επιβίωσης στα 5 έτη ανά υποομάδα: Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Κατά την προκαθορισμένη ανάλυση της rPFS, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 81,4% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,19 (95% ΔΕ: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Εκατόν δεκαοκτώ (14%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 321 (40%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποιο συμβάν. Η διάμεση rPFS δεν επετεύχθη (95% ΔΕ: 13,8, δεν επετεύχθη) στην ομάδα θεραπείας με enzalutamide, ενώ ήταν 3,9 μήνες (95% ΔΕ: 3,7, 5,4) στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 11). Σταθερό όφελος επί της rPFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. ηλικία, απόδοση κατά ECOG κατά την έναρξη, PSA και LDH κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση και σπλαγχνική νόσος κατά τη διαλογή). Μια προκαθορισμένη ανάλυση παρακολούθησης της rPFS που βασίστηκε στην αξιολόγηση της ακτινολογικής εξέλιξης από τον ερευνητή κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 69,3% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,31 (95% ΔΕ: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση rPFS ήταν 19,7 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.



Κατά το χρόνο πραγματοποίησης της αρχικής ανάλυσης οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς ήταν 1.633.

Εικόνα 11: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης ακτινολογικής εξέλιξης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

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

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας ήταν 28,0 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide και 10,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο [HR = 0,35, (95% ΔΕ: 0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

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

Η enzalutamide μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος κατά 28% [HR = 0,718 (95% ΔΕ: 0,61, 0,84), $p < 0,0001$]. Ως σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση σε οστό για τον καρκίνο του προστάτη, το παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε 587 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάντα, εκ των οποίων τα 389 συμβάντα (66,3%) οφείλονταν σε ακτινοθεραπεία στα οστά, 79 συμβάντα (13,5%) οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 70 συμβάντα (11,9%) οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 45 συμβάντα (7,6%) οφείλονταν σε αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 22 συμβάντα (3,7%) οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

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

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG2 ήταν 11,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,17, (95% ΔΕ: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Η θεραπεία με enzalutamide μείωσε τον κίνδυνο επιδείνωσης της βαθμολογίας FACT-P κατά 37,5% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Ο μέσος χρόνος έως την επιδείνωση της βαθμολογίας FACT-P ήταν 11,3 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,6 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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

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

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

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

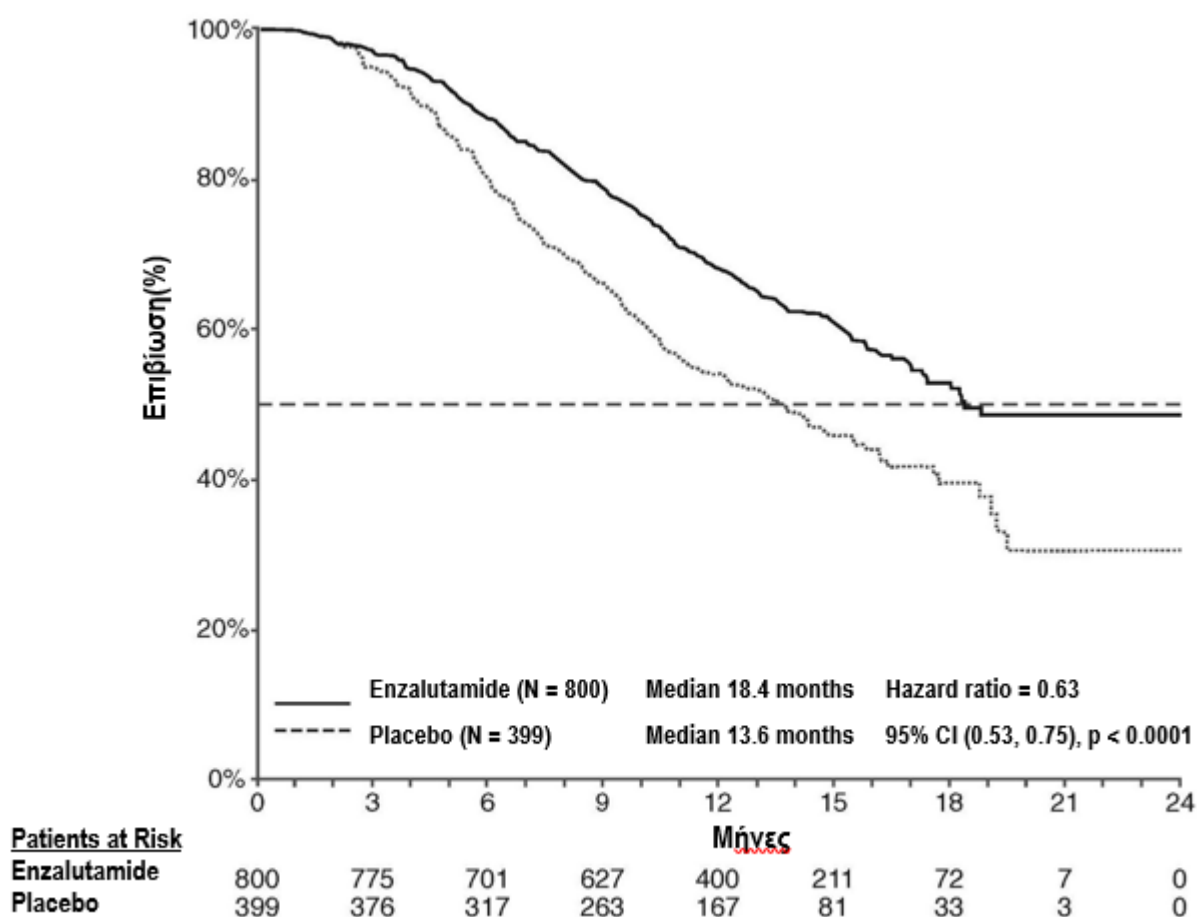
Η προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο ενδιάμεση ανάλυση μετά από 520 θανάτους έδειξε μία στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6 και Εικόνες 12 και 13).

Πίνακας 6: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν είτε enzalutamide είτε εικονικό φάρμακο στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

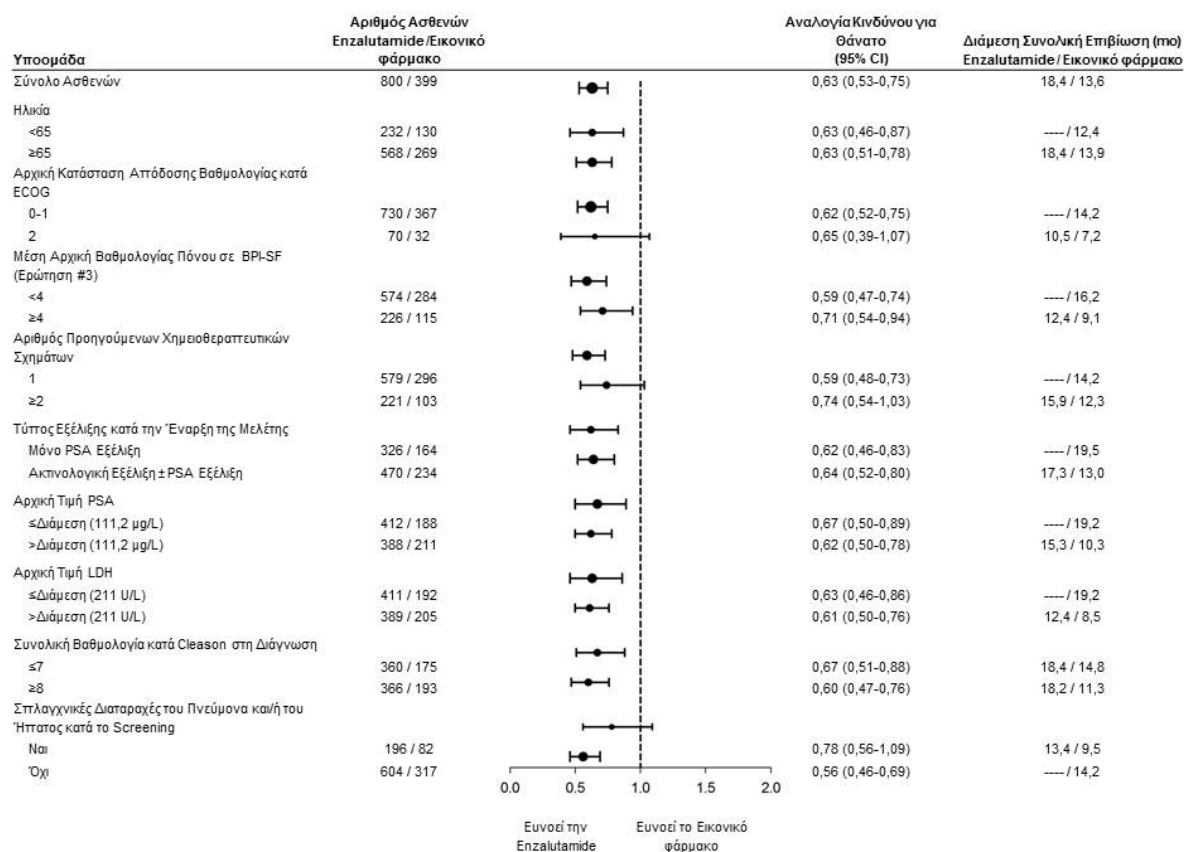
	Enzalutamide (N = 800)	Εικονικό φάρμακο (N = 399)
Θάνατοι (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	18,4 (17,3, Δ/Ε)	13,6 (11,3, 15,8)
Τιμή P ¹	p< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε

1. η τιμή p προκύπτει από μια δοκιμασία log-rank με διαστρωμάτωση από το επίπεδο απόδοσης βαθμολογίας κατά ECOG (0-1 έναντι 2) και το μέσο όρο βαθμολογίας του πόνου (< 4 έναντι ≥ 4)
2. η αναλογία κινδύνου προέρχεται από ένα διαστρωματικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide



Εικόνα 12: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



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

Εικόνα 13: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα στη μελέτη AFFIRM - Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης

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

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 για μαλακά μόρια και εμφάνιση 2 ή περισσότερων βλαβών στα οστά σε σπινθηρογράφημα οστών ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,40, (95% CI: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. Η ανάλυση αφορούσε 216 θανάτους χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη και 645 τεκμηριωμένα συμβάντα εξέλιξης, εκ των οποίων 303 (47%) οφείλονταν στην εξέλιξη μαλακών μορίων, 268 (42%) οφείλονταν στην εξέλιξη της οστικής βλάβης και 74 (11%) οφείλονταν τόσο στα μαλακά μόρια όσο και στις οστικές αλλοιώσεις.

Η επιβεβαιωμένη μείωση του PSA κατά 50% ή 90% ήταν 54,0% και 24,8%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 1,5% και 0,9%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 3,0 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,25, (95% CI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ήταν 16,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 13,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,69, (95% CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Ένα σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε ως ακτινοθεραπεία ή χειρουργική

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

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

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

Για τους 69 ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 7,9 μήνες (95% CI: 5,5 - 10,8). Η ανταπόκριση PSA ήταν 23,2% (95% CI: 13,9 - 34,9).

Για τους 145 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 5,7 - 8,3). Η ανταπόκριση PSA ήταν 22,1% (95% CI: 15,6 - 29,7).

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Εκ των 5.110 ασθενών στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίοι έλαβαν enzalutamide, οι 3.988 ασθενείς (78%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 1.703 ασθενείς (33%) ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ηλικιωμένων ασθενών και μικρότερης ηλικίας ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

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

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

Κατανομή

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

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

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

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

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

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

Γραμμικότητα

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Φυλή

Οι περισσότεροι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ($> 75\%$) ήταν Καυκάσιοι. Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μελετών που διεξήχθησαν σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των πληθυσμών. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση δυνητικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της enzalutamide σε άλλες φυλές είναι ανεπαρκή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

Η enzalutamide ήταν αρνητική για γονοτοξικότητα σε μια τυποποιημένη σειρά δοκιμών *in vitro* και *in vivo*. Σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2, η enzalutamide δεν έδειξε δυναμικό καρκινογένεσης (απουσία νεοπλασματικών ευρημάτων) σε δόσεις μέχρι 20 mg / kg ημερησίως ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h} / \text{mL}$), οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα παρόμοια με την κλινική έκθεση ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h} / \text{mL}$) σε ασθενείς με mCRPC που έλαβαν 160 mg ημερησίως.

Η ημερήσια χορήγηση enzalutamide σε αρουραίους για δύο χρόνια προκάλεσε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών ευρημάτων. Αυτά συμπεριλάμβαναν ινοαδένωμα των μαστικών αδένων και καλοήγη θύμο, καλοήγη όγκους κυττάρων Leydig στους όρχεις, θήλωμα ουροθηλίου και καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης στους άνδρες, καλοήγη κυτταρικούς όγκους ωοθηκών στις γυναίκες και αδένωμα της υπόφυσης pars distalis και στα δύο φύλα. Η συσχέτιση του θύμου στον άνθρωπο, του αδενώματος της υπόφυσης και του ινοαδενώματος των μαστικών αδένων καθώς και του θηλώματος ουροθηλίου και του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η enzalutamide δεν ήταν φωτοτοξική *in vitro*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Καπρυλικοί καπρικοί εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης-8

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Βουτυλοϋδροξυτολουένιο (E321)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Σορβιτόλης σορβιτάνης διάλυμα

Γλυκερόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

Μελάνι εκτύπωσης

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Φθαλκικός οξικός πολυβινυλεστέρας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Xtandi δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός του ασθενούς ή των φροντιστών του. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και την τοξικότητα εμβρύου-κυήματος που παρατηρήθηκε σε ποντίκια, το Xtandi ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα καψάκια Xtandi που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς προστασία, π.χ., γάντια. Βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xtandi ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (nmHSPC) με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (BCR) σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με enzalutamide και η επίβλεψη αυτής πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς έμπειρους στην ιατρική θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Δοσολογία

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

Ο φαρμακευτικός ευνοουχισμός με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών με CRPC ή mHSPC, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνοουχισμό.

Οι ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με Xtandi με ή χωρίς ανάλογο LHRH. Για ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi με ή χωρίς ανάλογο LHRH, η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί εφόσον δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του PSA ($< 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά όταν το PSA έχει αυξηθεί σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως ριζική προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία πρώτης γραμμής. Εάν το PSA είναι ανιχνεύσιμο ($\geq 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της enzalutamide στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του CRPC, του mHSPC ή του nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου αφορά σε ενήλικες άνδρες.

Τρόπος χορήγησης

Το Xtandi προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να συνθλίβονται ή να μασώνονται αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού, και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη (στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.6 και 6.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων

Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

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

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

Δευτερογενείς Κύριες Κακοήθειες

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοηθειών σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και κακοήθες μελάνωμα (0,2%).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επιτακτική ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

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

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

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

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT.

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

Χρήση με χημειοθεραπεία

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

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Με τη θεραπεία με enzalutamide, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Εάν εκδηλωθούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, η enzalutamide θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Το Xtandi ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου

Τα αποτελέσματα της μελέτης EMBARK συνιστούν ότι το Xtandi ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων δεν είναι ισοδύναμες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με nmHSPC με υψηλού κινδύνου BCR (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Το Xtandi σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων θεωρείται η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή εκτός από τις περιπτώσεις στις οποίες η προσθήκη θεραπείας στέρησης ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε μη αποδεκτή τοξικότητα ή κίνδυνο.

Δυσφαγία που σχετίζεται με τη μορφή του σκευάσματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση του Xtandi, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση και τα επεισόδια πνιγμού αναφέρθηκαν κυρίως για τη μορφή του καψακίου, η οποία σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide

Αναστολείς του CYP2C8

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

Αναστολείς του CYP3A4

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

Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4

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

Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγή ενζύμων

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

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

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

να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων.

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

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

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

Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8

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

Υποστρώματα της P-gp

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Μια ήπια ανασταλτική δράση της enzalutamide, σε σταθερή κατάσταση, στην P-gp παρατηρήθηκε σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από το στόματος δόση διγοξίνης που περιέχει ανιχνευτή με υποστρώμα της P-gp πριν και ταυτόχρονα με την enzalutamide (η συγχωρήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg enzalutamide). Τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας υγρής χρωματογραφίας-δίδυμης φασματομετρίας μάζας. Η AUC και η C_{max} της διγοξίνης αυξήθηκαν κατά 33% και 17%, αντίστοιχα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Επίδραση στις εργαστηριακές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με διγοξίνη, έχουν διαπιστωθεί ψευδώς αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα με τη δοκιμή ανοσοπροσδιορισμού μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (CMIA). Συνεπώς, τα αποτελέσματα των επιπέδων διγοξίνης στο πλάσμα που προκύπτουν από τη CMIA πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με άλλον τύπο δοκιμής πριν από οποιαδήποτε ενέργεια σχετικά με τις δόσεις διγοξίνης.

Υποστρώματα της BCRP

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η enzalutamide δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στο υπόστρωμα του ανιχνευτή πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) rosuvastatin σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόση rosuvastatin πριν και ταυτόχρονα με enzalutamide (η συγχορήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg enzalutamide). Η AUC της rosuvastatin μειώθηκε κατά 14%, ενώ η C_{max} αυξήθηκε κατά 6%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν υπόστρωμα της BCRP συγχορηγείται με το Xtandi.

Υποστρώματα των MRP2, OAT3 και OCT1

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

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

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για τη χρήση του Xtandi κατά την εγκυμοσύνη και το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

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

Κύηση

Η enzalutamide δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Η enzalutamide αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Xtandi ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς έχουν αναφερθεί ψυχιατρικά και νευρολογικά συμβάντα συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους να εκδηλώσουν ένα ψυχιατρικό ή νευρολογικό συμβάν κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της enzalutamide στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο και επιληπτικές κρίσεις.

Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη.

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

Έχει αναφερθεί σύνδρομο Stevens Johnson με τη θεραπεία με enzalutamide (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστής συχνότητας*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας*: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας*: μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, δυσγευσία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, νοητική διαταραχή Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις [‡] Μη γνωστής συχνότητας*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης

	εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχαιμική καρδιακή νόσος [†] Μη γνωστής συχνότητας*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας*: δυσφαγία [∞] , ναυτία, έμετος, διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ξηροδερμία, κνησμός Μη γνωστής συχνότητας*: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα [‡] Μη γνωστής συχνότητας*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναικομαστία, άλγος θηλής μαστού [#] , ευαισθησία του μαστού [#]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάντληση, κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.

‡ Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στηθάγχη, στεφανιαία νόσο, εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρυνση στεφανιαίας αρτηρίας.

‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της enzalutamide ως μονοθεραπεία.

∞ Έχουν υπάρξει αναφορές για δυσφαγία, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Και τα δύο επεισόδια αναφέρθηκαν κυρίως με τη μορφή του καψακίου, το οποίο σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτική κρίση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 31 (0,6%) από τους 5.110 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τέσσερις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης.

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι

η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Ισχαιμική καρδιακή νόσος

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκατέσσερις (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και ADT και 3 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Στη μελέτη EMBARK, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 5,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 9% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Κανένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide δεν εμφάνισε συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο, ενώ το εμφάνισε ένας (0,3%) ασθενής που έλαβε μονοθεραπεία με enzalutamide.

Γυναικομαστία

Στη μελέτη EMBARK, γυναικομαστία (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 29 από τους 353 ασθενείς (8,2%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 159 από τους 354 ασθενείς (44,9%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide δεν παρατηρήθηκε γυναικομαστία 3ου βαθμού ή ανώτερου, ενώ παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς (0,8%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide.

Άλγος θηλής μαστού

Στη μελέτη EMBARK, άλγος θηλής μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 11 από τους 353 ασθενείς (3,1%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 54 από τους 354 ασθενείς (15,3%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide, ή μονοθεραπεία με enzalutamide, δεν παρατηρήθηκε άλγος θηλής μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Εναισθησία του μαστού

Στη μελέτη EMBARK, εναισθησία του μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 5 από τους 353 ασθενείς (1,4%) που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και leuprolide συγκριτικά με 51 από τους 354 ασθενείς (14,4%) που έλαβαν μονοθεραπεία με enzalutamide. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με enzalutamide και leuprolide, ή μονοθεραπεία με enzalutamide, δεν παρατηρήθηκε εναισθησία του μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-09 (STRIVE) μη μεταστατικού και μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν enzalutamide παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο συνολικό ποσοστό επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης PSA (οριζόμενο ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν βικαλουταμίδη, 81,3% έναντι 31,3% (διαφορά = 50,0%, $p < 0,0001$).

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-14 (PROSPER) μη μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν enzalutamide κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβεβαιωμένης απόκρισης PSA (οριζόμενο ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 76,3% έναντι 2,4% (διαφορά = 73,9%, $p < 0,0001$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της enzalutamide τεκμηριώθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] που διεξήχθησαν σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό εξέλιξη, οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία στέρησης ανδρογόνων [ανάλογο LHRH ή έπειτα από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή]. Στη μελέτη PREVAIL εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, ενώ στη μελέτη AFFIRM εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως ντοσεταξέλη και στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν ασθενείς με μη μεταστατικό CRPC. Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με mHSPC τεκμηριώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] κατέδειξε την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει ένα ανάλογο της LHRH ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

Στα σκέλη ενεργού θεραπείας, το Xtandi χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg ημερησίως. Στις πέντε κλινικές μελέτες (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM και PREVAIL), οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο σκέλος ελέγχου και δεν χρειάστηκε να λαμβάνουν πρεδνιζόνη.

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

Μελέτη MDV3100-13 (EMBARC) (ασθενείς με μη μεταστατικό HSPC με BCR υψηλού κινδύνου)

Στη μελέτη EMBARC εντάχθηκαν 1.068 ασθενείς με nmHSPC με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν θεραπεία με από του στόματος enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 355), από του στόματος enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία ανοικτής επισήμανσης (N = 355) ή από του στόματος εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 358) (ADT οριζόμενο ως λευπρολίδη). Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) ή και τα δύο, με θεραπευτικό σκοπό. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιβεβαιωμένη μη μεταστατική νόσο με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR), σε συνδυασμό με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (οριζόμενη από χρόνο διπλασιασμού του PSA ≤ 9 μήνες). Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν τιμές PSA ≥ 1 ng/ml εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ριζική προστατεκτομή (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο του προστάτη ή τιμές PSA τουλάχιστον 2 ng/ml πάνω από το ναδίρ εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία μόνο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή και ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν βάσει του PSA κατά τη διαλογή (≤ 10 ng/ml έναντι > 10 ng/ml), του χρόνου διπλασιασμού του PSA (≤ 3 μήνες έναντι > 3 μήνες έως ≤ 9 μήνες) και της προηγούμενης ορμονοθεραπείας (προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι μη προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν μη ανιχνεύσιμες ($< 0,2$ ng/ml) την εβδομάδα 36, η θεραπεία ανεστάλη την εβδομάδα 37 και, στη συνέχεια, ξεκίνησε ξανά όταν οι τιμές του PSA αυξήθηκαν σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή. Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), η θεραπεία συνεχίστηκε χωρίς αναστολή μέχρι την επίτευξη των κριτηρίων οριστικής διακοπής της θεραπείας. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά όταν επιβεβαιώθηκε ακτινολογική εξέλιξη με κεντρική αξιολόγηση κατόπιν της αρχικής τοπικής ανάγνωσης.

Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Η συνολική διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 69 έτη (εύρος: 49,0 – 93,0). Οι περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Λευκοί (83,2%), ενώ 7,3% ήταν Ασιάτες και 4,4% ήταν Μαύροι. Ο διάμεσος χρόνος διπλασιασμού του PSA ήταν 4,9 μήνες. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών

είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή, το 75% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) και το 49% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως και στις δύο θεραπείες. Το τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν βαθμολογία Gleason ≥ 8 . Η βαθμολογία Κατάστασης Απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) ήταν 0 για το 92% των ασθενών και 1 για το 8% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν enzalutamide και ADT σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT. Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο στη μελέτη, όποιο συνέβαινε πρώτο.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα και αξιολογήθηκαν ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος έως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλαστικής θεραπείας και η συνολική επιβίωση. Επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ελέγχθηκε για πολλαπλότητα ήταν η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν enzalutamide ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT.

Ο συνδυασμός enzalutamide και ADT καθώς και ως μονοθεραπεία κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT. Τα κύρια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

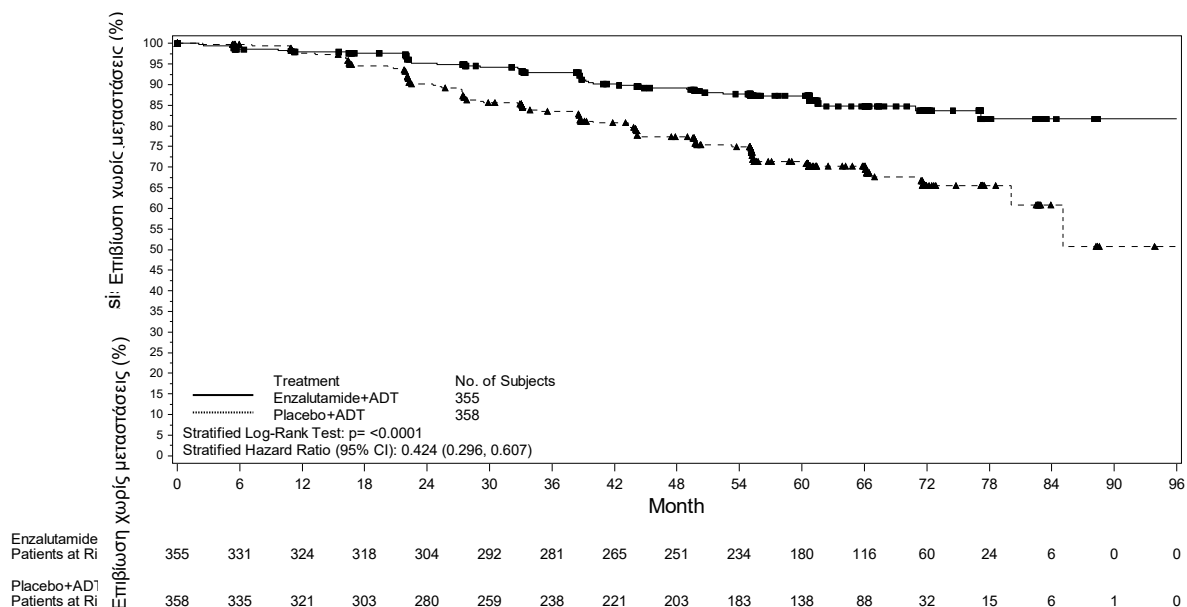
Πίνακας 2: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide και ADT, εικονικό φάρμακο και ADT ή enzalutamide ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
Επιβίωση χωρίς μεταστάσεις¹			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (85,1, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,42 (0,30, 0,61)	--	0,63 (0,46, 0,87)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Διάστημα έως την εξέλιξη του PSA⁶			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,07 (0,03, 0,14)	--	0,33 (0,23, 0,49)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Διάστημα έως την έναρξη νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας			
Αριθμός συμβάντων (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	76,2 (71,3, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)

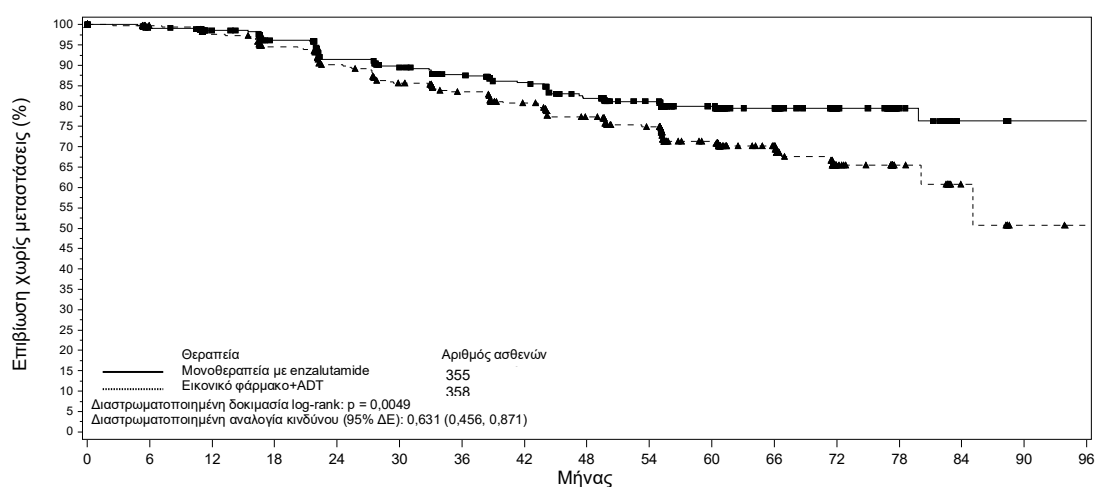
	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
ΔΕ) ³			
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,36 (0,26, 0,49)	--	0,54 (0,41, 0,71)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Συνολική επιβίωση⁸			
Αριθμός συμβάντων (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,59 (0,38, 0,91)	--	0,78 (0,52, 1,17)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

1. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 61 μηνών.
2. Με βάση το πρώιμο συμβάλλον συμβάν (ακτινολογική εξέλιξη ή θάνατος).
3. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier.
4. Η αναλογία κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
5. Η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται σε μια δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
6. Με βάση την εξέλιξη του PSA σε συμμόρφωση με τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας 2 για τις κλινικές δοκιμές καρκίνου του προστάτη.
7. Με βάση την πρώτη χρήση της αντινεοπλασματικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη μετά την αρχική αξιολόγηση.
8. Με βάση μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 31 Ιαν 2023 και διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 65 μηνών.
9. Το αποτέλεσμα δεν πληρούσε το προκαθορισμένο αμφίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 0,0001$.



Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με enzalutamide και ADT έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)



Μονοθεραπεία με enzalutamide:																
Ασθενείς σε κίνδυνο	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0
Εικονικό φάρμακο+ADT:																
Ασθενείς σε κίνδυνο	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με enzalutamide ως μονοθεραπείας έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

Μετά τη χορήγηση ADT ως enzalutamide και ADT ή ως εικονικό φάρμακο και ADT, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν γρήγορα σε επίπεδα ευνουχισμού και παρέμειναν χαμηλά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας στις 37 εβδομάδες. Μετά τη διακοπή, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν σταδιακά σχεδόν στα αρχικά επίπεδα. Με την επανέναρξη της θεραπείας, έπεσαν ξανά σε επίπεδα ευνουχισμού. Στο σκέλος της μονοθεραπείας με enzalutamide, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας και επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της. Αυξήθηκαν για άλλη μια φορά μετά την επανέναρξη της θεραπείας με enzalutamide.

Μελέτη 9785-CL-0335 (ARCHES) (ασθενείς με μεταστατικό HSPC)

Στη μελέτη ARCHES εντάχθηκαν 1.150 ασθενείς με mHSPC, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη enzalutamide μαζί με ADT ή εικονικού φαρμάκου μαζί με ADT (η ADT ορίζεται ως ανάλογο LHRH ή αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή). Οι ασθενείς έλαβαν enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 574) ή εικονικό φάρμακο (N = 576).

Κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, τεκμηριωμένο με θετικό σπινθηρογράφημα οστών (για οστική νόσο) ή μεταστατικές εστίες σε CT ή MRI (για νόσο μαλακών μορίων). Οι ασθενείς στους οποίους η εξάπλωση της νόσου περιοριζόταν στους επιχώριους

πυελικούς λεμφαδένες δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς επιτρεπόταν να έχουν λάβει έως 6 κύκλους θεραπείας με ντοσεταξέλη, με την τελευταία χορήγηση της θεραπείας να έχει ολοκληρωθεί εντός 2 μηνών πριν από την ημέρα 1, χωρίς να έχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ντοσεταξέλη.

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη εγκεφαλική μετάσταση ή ενεργή νόσο στην αραχνοειδή μήνιγγα ή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή οποιαδήποτε κατάσταση που μπορεί να δημιουργήσει προδιάθεση για επιληπτική κρίση.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία στην τυχαιοποίηση ήταν 70 έτη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Καυκάσιοι (80,5%), το 13,5% ήταν Ασιάτες και το 1,4% ήταν Μαύροι. Η βαθμολογία του επιπέδου απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ήταν 0 για το 78% των ασθενών και 1 για το 22% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σε χαμηλού έναντι υψηλού φορτίου νόσο και προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη για καρκίνο του προστάτη. Τριάντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε νόσο χαμηλής κατανομής και 63% των ασθενών είχε νόσο υψηλής κατανομής. Ογδόντα δύο τοις εκατό των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη, το 2% έλαβε 1-5 κύκλους και το 16% έλαβε 6 προηγούμενους κύκλους. Δεν επιτράπη η ταυτόχρονη θεραπεία με ντοσεταξέλη.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (rPFS), βάσει ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης, ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου ή τον θάνατο (οποιασδήποτε αιτιολογίας από τη στιγμή της τυχαιοποίησης έως τις 24 εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης), όποιο συνέβαινε πρώτο.

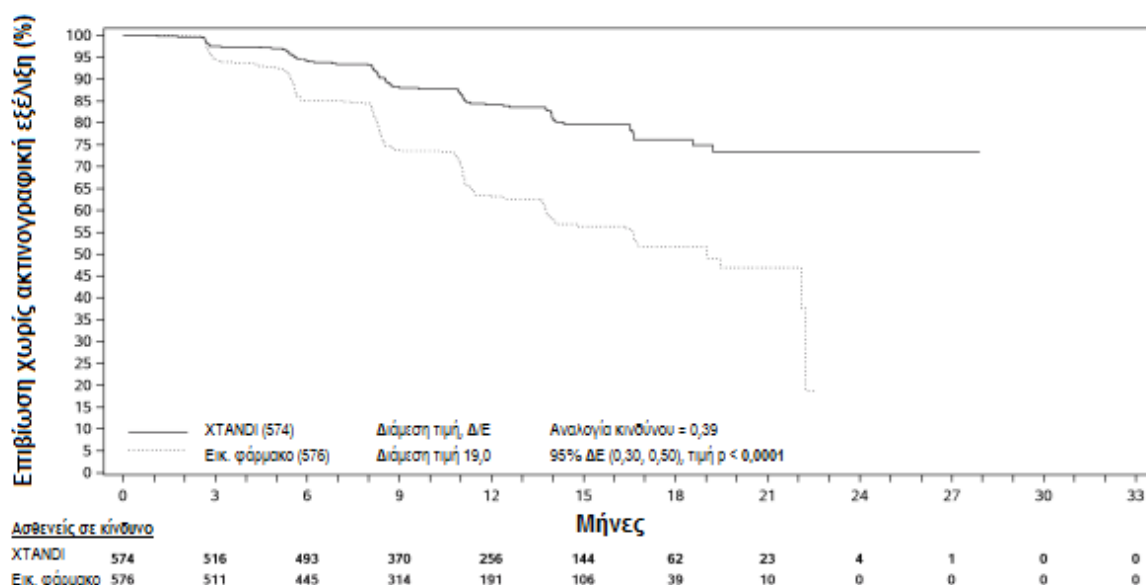
Η enzalutamide επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 61% στον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντος rPFS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,39 (95% ΔΕ: 0,30, 0,50), $p < 0,0001$]. Ανάλογα αποτελέσματα για την rPFS παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με νόσο υψηλού φορτίου ή νόσο χαμηλού φορτίου και σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάντος rPFS δεν επετεύχθη στο σκέλος της enzalutamide, ενώ ήταν 19,0 μήνες (95% ΔΕ: 16,6, 22,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 3: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide μαζί με ADT (N = 574)	Εικονικό φάρμακο μαζί με ADT (N = 576)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη		
Αριθμός συμβάντων (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	Δ/Ε	19,0 (16,6, 22,2)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Τιμή p^2	$p < 0,0001$	

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

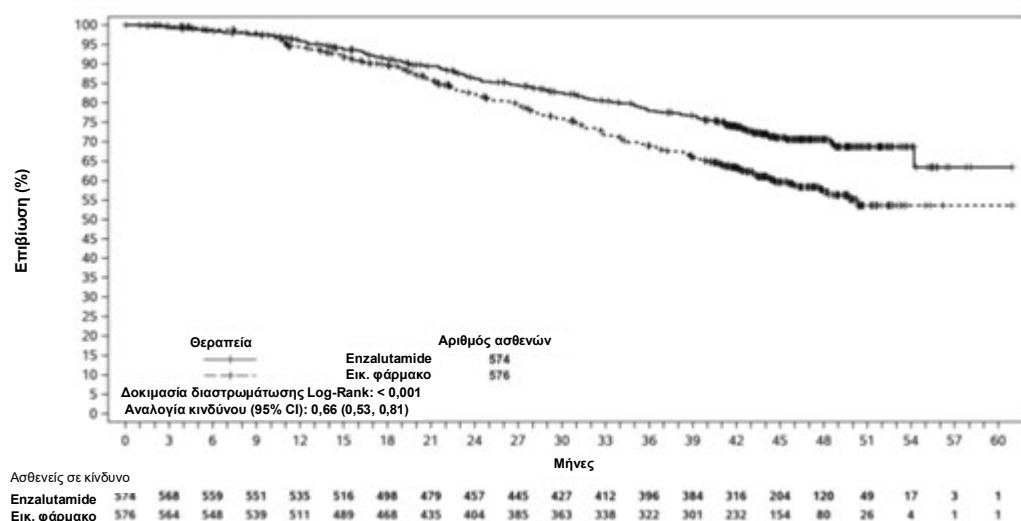
1. Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Brookmeyer και Crowley.
2. Διαστρωμάτωση με βάση το φορτίο της νόσου (χαμηλό έναντι υψηλού) και την προηγούμενη χρήση ντοσεταξέλης (ναι ή όχι).



Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier της rPFS στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στη μελέτη συμπεριλάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA, το χρόνο έναρξης της νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας, το ποσοστό ασθενών με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο PSA (μείωση σε $< 0,2 \mu\text{g} / \text{L}$), και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (RECIST 1.1 με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση). Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν για όλα αυτά τα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Ένα άλλο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκε στη μελέτη ήταν η συνολική επιβίωση. Στην προκαθορισμένη τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση, που διεξήχθη όταν παρατηρήθηκαν 356 θάνατοι, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε να λάβει enzalutamide σε σύγκριση με την ομάδα που τυχαιοποιήθηκε για να λάβει εικονικό φάρμακο [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος για τη συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς ήταν 44,6 μήνες (βλέπε Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν 1.401 ασθενείς με ασυμπτωματικό, υψηλού κινδύνου μη-μεταστατικό CRPC που συνέχισαν τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT, οριζόμενο ως ανάλογο LHRH ή προηγούμενη διμερής ορχεκτομή). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν χρόνο διπλασιασμού PSA ≤ 10 μήνες, PSA ≥ 2 ng / mL, και επιβεβαίωση μη μεταστατικής νόσου από τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση (Blinded Independent Central Review, BICR).

Επετράπη η ένταξη ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I ή II κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με ένα προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης, ή με κάποια πάθηση που θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης ή με συγκεκριμένες προηγούμενες θεραπείες για καρκίνο του προστάτη (δηλ. χημειοθεραπεία, κετοκοναζόλη, οξική αμπιρατερόνη, αμινογλουτεθιμίδη ή/και enzalutamide).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στη λήψη είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 933) είτε εικονικού φαρμάκου (N = 468). Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) (PSADT) (<6 μήνες ή ≥ 6 μήνες) και τη χρήση παραγόντων στόχευσης οστών (ναι ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 74 έτη στο σκέλος της enzalutamide και τα 73 έτη στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη οι περισσότεροι ασθενείς (71% περίπου) ήταν Καυκάσιοι, 16% ήταν Ασιάτες και 2% ήταν Μαύροι. Το 81% των ασθενών εμφάνισε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG 0% και το 19% των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης ECOG 1.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο εντός 112 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας χωρίς την καταγραφή της ακτινολογικής εξέλιξης, όποιο συνέβαινε πρώτο. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλαστικής θεραπείας (TTA), η συνολική επιβίωση (OS). Επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και επιβίωσης χωρίς χημειοθεραπεία. Δείτε τα αποτελέσματα παρακάτω (Πίνακας 4).

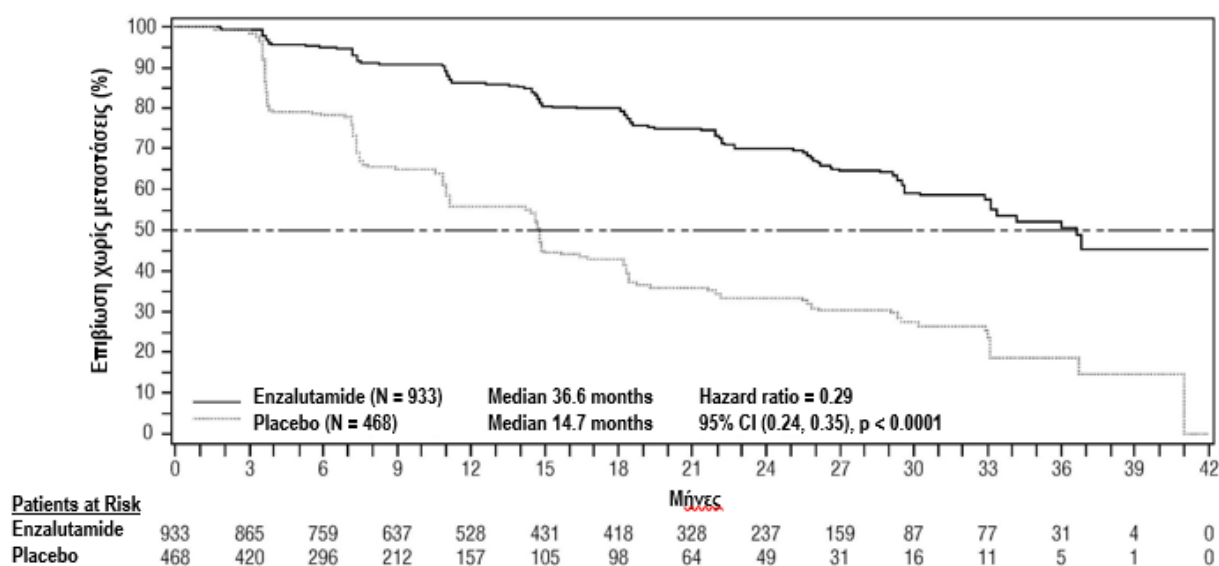
Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 71% στο σχετικό κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,29 (95% ΔΕ: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση τιμή MFS ήταν 36,6 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, Δ/Ε) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 14,7 μηνών (95% ΔΕ: 14,2, 15,0) στο σκέλος με το εικονικό φάρμακο. Συνεπή αποτελέσματα MFS παρατηρήθηκαν επίσης σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των PSADT (<6 μηνών ή ≥ 6 μηνών), της δημογραφικής περιοχής (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, υπόλοιπος κόσμος), της ηλικίας (<75 ή ≥ 75), της χρήσης ενός προηγούμενου παράγοντα στόχευσης οστών (ναι ή όχι) (βλέπε Εικόνα 5).

Πίνακας 4: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 933)	Εικονικό φάρμακο (N = 468)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς μεταστάσεις		
Αριθμός συμβάντων (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	36,6 (33,1, Δ/Ε)	14,7 (14,2, 15,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση ⁴		
Αριθμός συμβάντων (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	67,0 (64,0, Δ/Ε)	56,3 (54,4, 63,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
Τιμή p ³	p = 0,0011	
Διάστημα ως την εξέλιξη του PSA		
Αριθμός συμβάντων (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	37,2 (33,1, Δ/Ε)	3,9 (3,8, 4,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας		
Αριθμός συμβάντων (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	39,6 (37,7, Δ/Ε)	17,7 (16,2, 19,7)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	

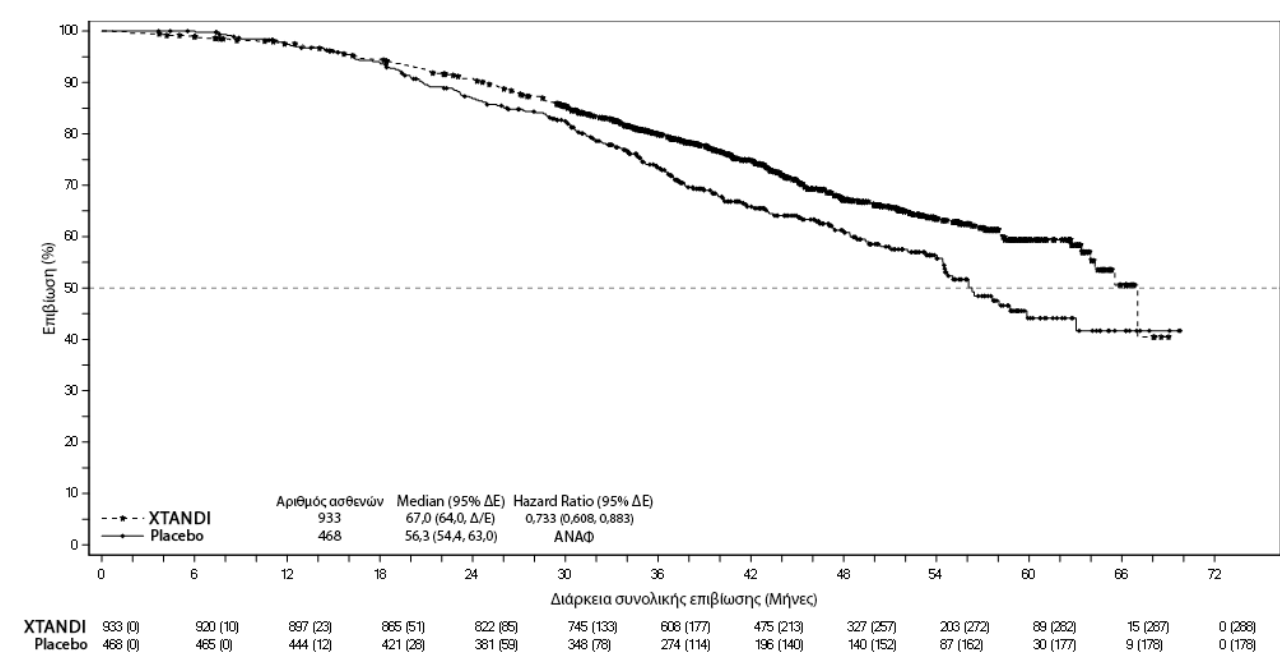
Δ/Ε= Δεν επιτεύχθηκε

1. Με βάση τα αποτελέσματα της καμπύλης Kaplan-Meier.
2. Η αναλογία κινδύνου που προέρχεται από ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox (με τη θεραπεία ως τη μόνη συμμεταβλητή), διαστρωματώθηκε με βάση το χρόνο διπλασιασμού του PSA και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών. Αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.
3. Η τιμή p προέρχεται από μία διαστρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank test) από το χρόνο διπλασιασμού PSA (< 6 μηνών, ≥ 6 μηνών) και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών (ναι, όχι).
4. Με βάση μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 15 Οκτ 2019.



Εικόνα 5: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μετάσταση στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

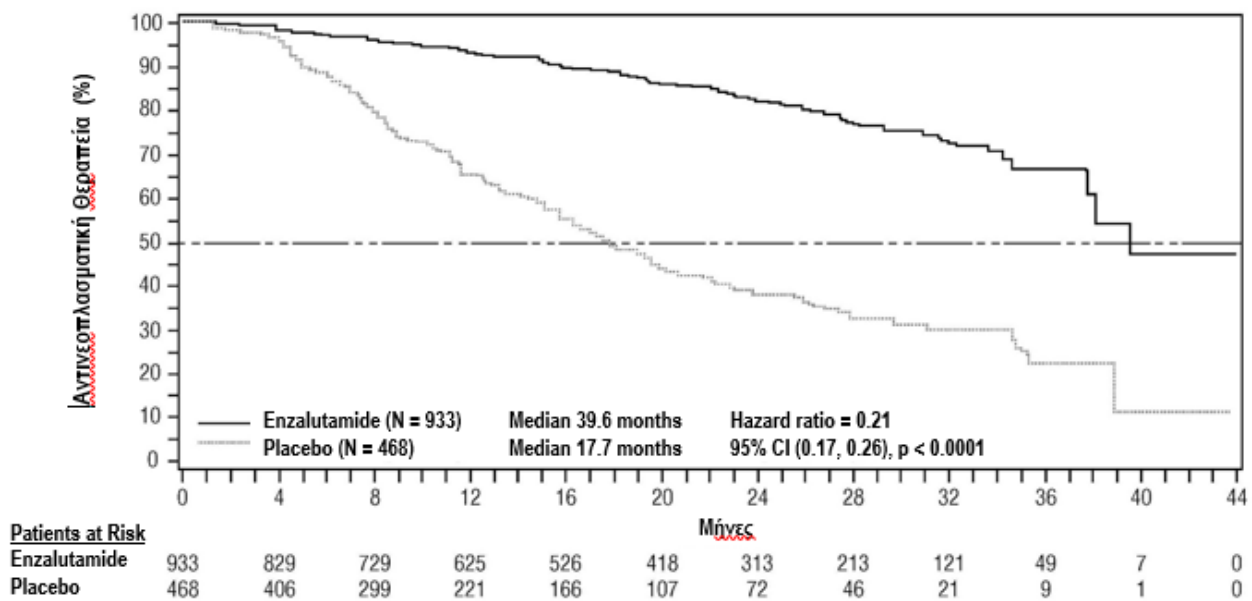
Κατά την τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 466 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 26,6% [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,734, (95% ΔΕ: 0,608, 0,885), $p = 0,0011$] (βλέπε Εικόνα 6). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 48,6 και 47,2 μήνες, αντίστοιχα. Τριαντατρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και 65% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο έλαβαν τουλάχιστον μία επόμενη αντινεοπλασματική θεραπεία η οποία μπορεί να αυξήσει τη συνολική επιβίωση.



Εικόνα 6: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 93% του σχετικού κινδύνου εξέλιξης του PSA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,07 (95% ΔΕ: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρόοδο του PSA ήταν 37,2 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, ΔΕ) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 3,9 μηνών (95% ΔΕ: 3,8, 4,0) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

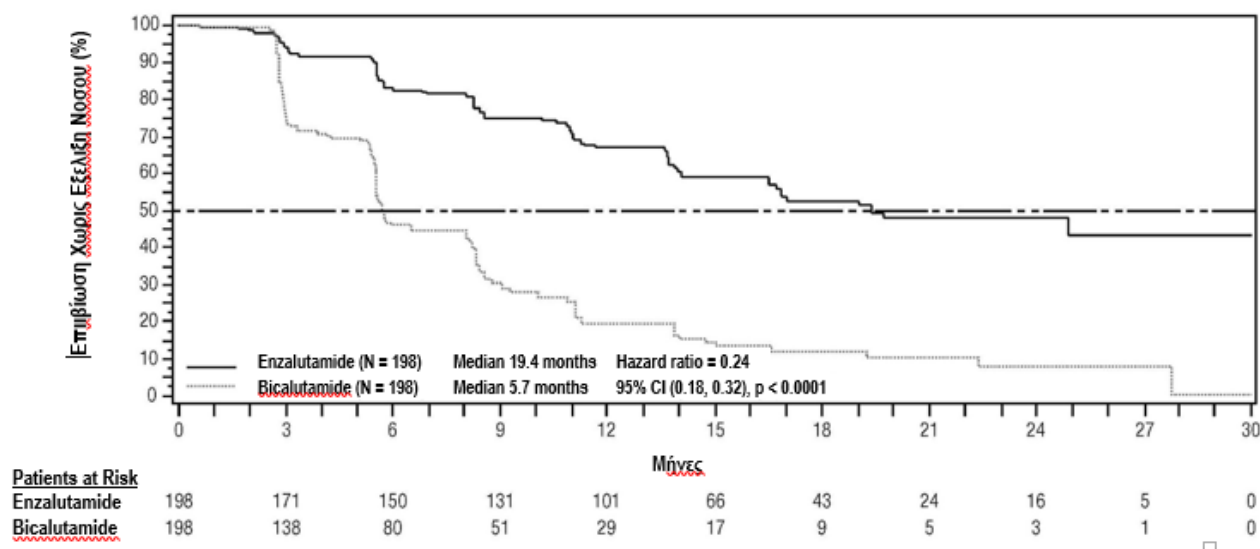
Η enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση στο διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,21 (95% ΔΕ: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας ήταν 39,6 μήνες (95% ΔΕ: 37,7, ΔΕ) στο σκέλος της enzalutamide έναντι 17,7 μηνών (95% ΔΕ: 16,2, 19,7) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου για την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη MDV3100-09 (STRIVE) (ασθενείς με μη μεταστατικό/μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη STRIVE εντάχθηκαν 396 ασθενείς με μη μεταστατικό ή μεταστατικό CRPC που είχαν βιοχημική ή ακτινολογική εξέλιξη της νόσου παρά την πρωταρχική θεραπεία στερησης ανδρογόνων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε enzalutamide σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 198) είτε βικαλουταμίδη σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 198). Η ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (PFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τις πρώτες αντικειμενικές ενδείξεις ακτινολογικής εξέλιξης, την εξέλιξη του PSA ή το θάνατο στη μελέτη. Η διάμεση τιμή PFS ήταν 19,4 μήνες (95% ΔΕ: 16,5, μη επιτευχθείσα) στην ομάδα της enzalutamide έναντι 5,7 μηνών (95% ΔΕ: 5,6,8,1) στην ομάδα βικαλουταμίδης [HR = 0,24 (95% CI: 0,18, 0,32) <0,0001]. Σταθερό όφελος της enzalutamide έναντι της βικαλουταμίδης στην PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών. Για τη μη μεταστατική υποομάδα (N = 139) συνολικά 19 από τους 70 (27,1%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 49 από τους 69 (71,0%) ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδη είχαν συμβάντα PFS (68 συνολικά συμβάντα). Η αναλογία κινδύνου ήταν 0,24 (95% ΔΕ: 0,14, 0,42) και ο διάμεσος χρόνος σε ένα συμβάν PFS δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα της enzalutamide έναντι 8,6 μηνών στην ομάδα της βικαλουταμίδης (βλέπε Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη STRIVE (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

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

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

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

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

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

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

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

Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 540 θανάτων, η θεραπεία με enzalutamide κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 29,4% [Αναλογία Κινδύνου, [HR = 0,706, (95% ΔΕ: 0,60, 0,84), $p < 0,0001$]. Μία επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μετά την παρατήρηση 784 θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης συμφωνούσαν με αυτά της ενδιάμεσης ανάλυσης (Πίνακας 5). Στην επικαιροποιημένη ανάλυση το 52% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και το 81% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε μεταγενέστερες θεραπείες για μεταστατικό CRPC οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση.

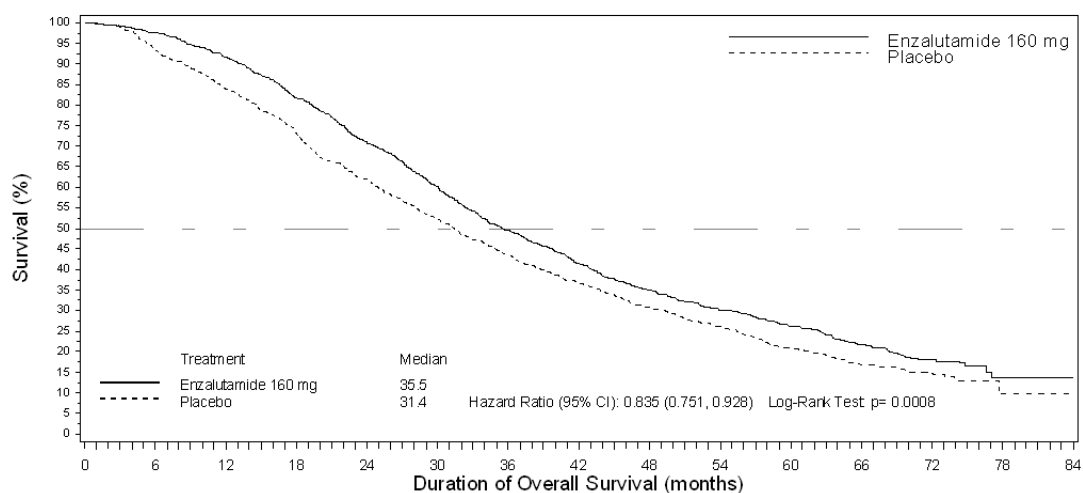
Η τελική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης PREVAIL στα 5 έτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης, η οποία διατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,835, (95% ΔΕ: 0,75, 0,93), τιμή $p = 0,0008$] παρά το γεγονός ότι το 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε θεραπεία με enzalutamide. Το ποσοστό της OS στα 5 έτη ήταν 26% για το σκέλος της enzalutamide σε σύγκριση με 21% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 5: Συνολική επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με enzalutamide είτε με εικονικό φάρμακο στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση		
Αριθμός θανάτων (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	32,4 (30,1, Δ/Ε)	30,2 (28,0, Δ/Ε)
Τιμή p ¹	p< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης		
Αριθμός θανάτων (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,3 (32,2, Δ/Ε)	31,3 (28,8, 34,2)
Τιμή p ¹	p=0,0002	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Ανάλυση της επιβίωσης στα 5 έτη		
Αριθμός θανάτων (%)	689 (79)	693 (82)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Τιμή p ¹	p = 0,0008	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

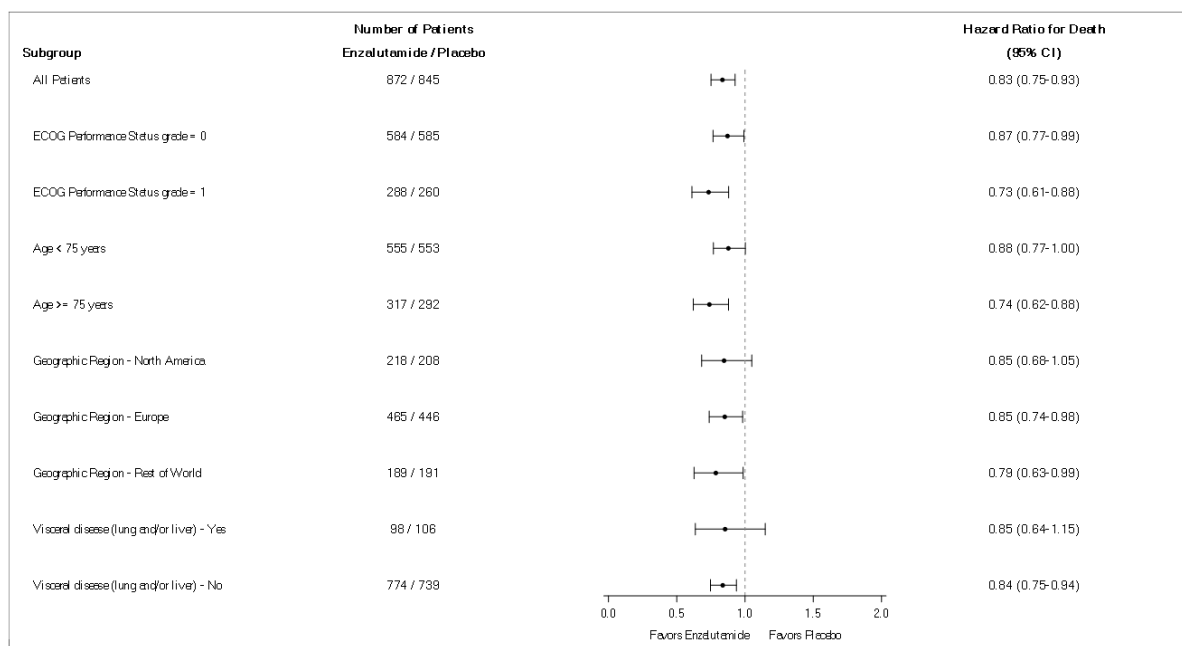
ΔΕ= Δεν επιτεύχθηκε

1. Η τιμή p προκύπτει από μια μη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης
2. Η αναλογία κινδύνου προκύπτει από ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την enzalutamide



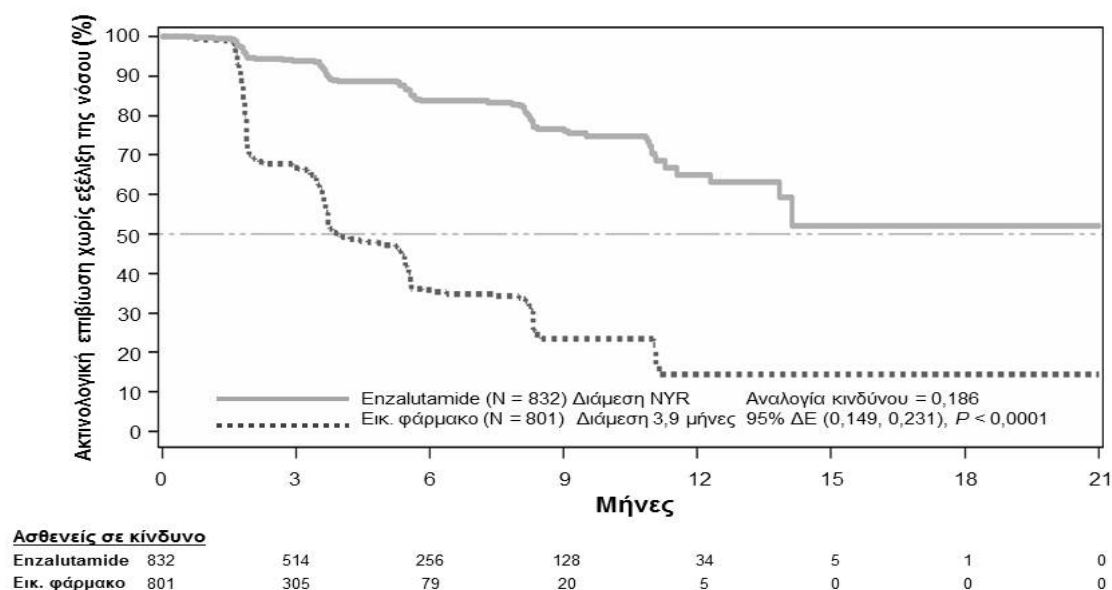
Enzalutamide 160 mg: Patients at Risk	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Patients at Risk	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Εικόνα 9: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης με βάση τα δεδομένα επιβίωσης στα 5 έτη στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



Εικόνα 10: Ανάλυση συνολικής επιβίωσης στα 5 έτη ανά υποομάδα: Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Κατά την προκαθορισμένη ανάλυση της rPFS, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 81,4% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,19 (95% ΔΕ: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Εκατόν δεκαοκτώ (14%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 321 (40%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποιο συμβάν. Η διάμεση rPFS δεν επετεύχθη (95% ΔΕ: 13,8, δεν επετεύχθη) στην ομάδα θεραπείας με enzalutamide, ενώ ήταν 3,9 μήνες (95% ΔΕ: 3,7, 5,4) στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 11). Σταθερό όφελος επί της rPFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. ηλικία, απόδοση κατά ECOG κατά την έναρξη, PSA και LDH κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση και σπλαγχνική νόσος κατά τη διαλογή). Μια προκαθορισμένη ανάλυση παρακολούθησης της rPFS που βασίστηκε στην αξιολόγηση της ακτινολογικής εξέλιξης από τον ερευνητή κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 69,3% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,31 (95% ΔΕ: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση rPFS ήταν 19,7 μήνες στην ομάδα της enzalutamide και 5,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.



Κατά το χρόνο πραγματοποίησης της αρχικής ανάλυσης οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς ήταν 1.633.

Εικόνα 11: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης ακτινολογικής εξέλιξης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

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

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας ήταν 28,0 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν enzalutamide και 10,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο [HR = 0,35, (95% ΔΕ: 0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

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

Η enzalutamide μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος κατά 28% [HR = 0,718 (95% ΔΕ: 0,61, 0,844), $p < 0,0001$]. Ως σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση σε οστό για τον καρκίνο του προστάτη, το παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε 587 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάντα, εκ των οποίων τα 389 συμβάντα (66,3%) οφείλονταν σε ακτινοθεραπεία στα οστά, 79 συμβάντα (13,5%) οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 70 συμβάντα (11,9%) οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 45 συμβάντα (7,6%) οφείλονταν σε αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 22 συμβάντα (3,7%) οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

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

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG2 ήταν 11,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,17, (95% ΔΕ: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

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

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

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

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

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

Η προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο ενδιάμεση ανάλυση μετά από 520 θανάτους έδειξε μία στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6 και Εικόνες 12 και 13).

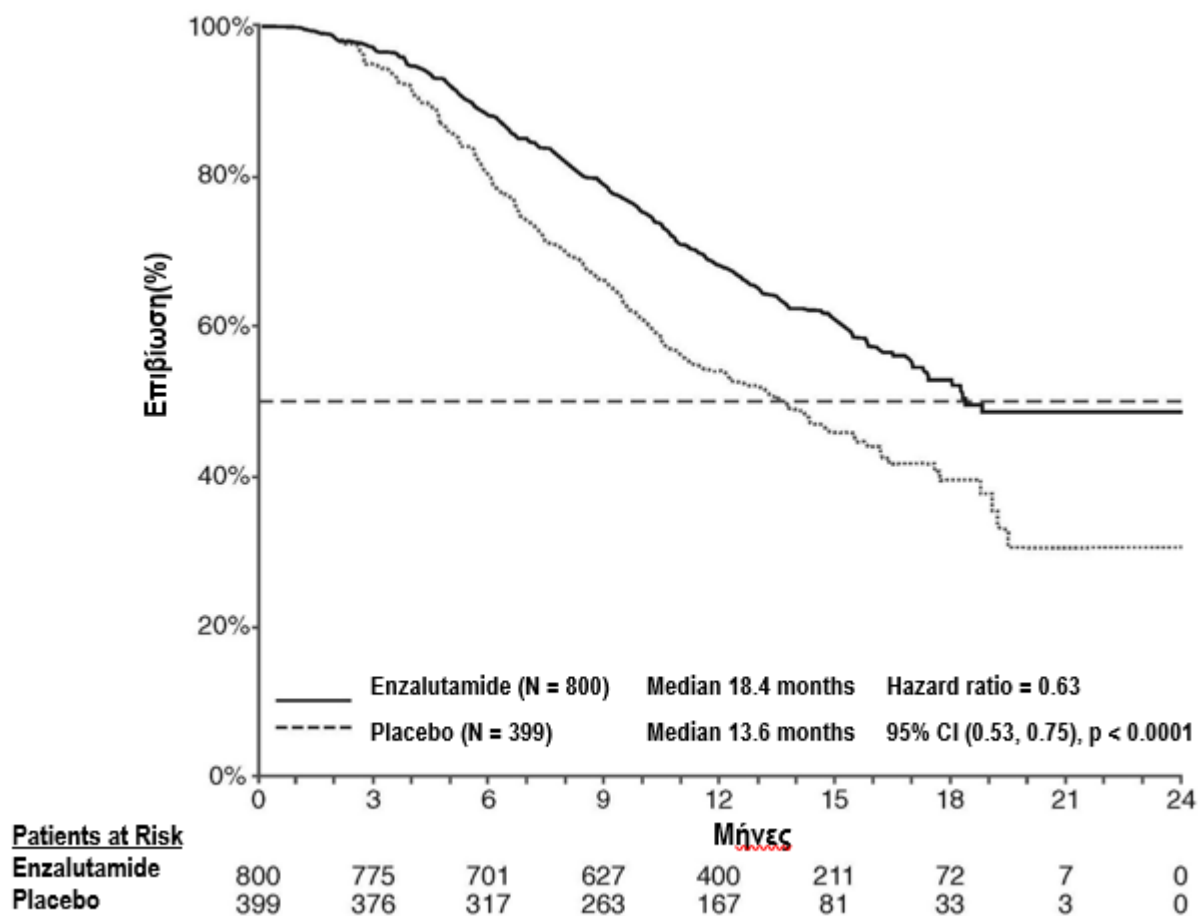
Πίνακας 6: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν είτε enzalutamide είτε εικονικό φάρμακο στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 800)	Εικονικό φάρμακο (N = 399)
Θάνατοι (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	18,4 (17,3, Δ/Ε)	13,6 (11,3, 15,8)
Τιμή p^1	$p < 0,0001$	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

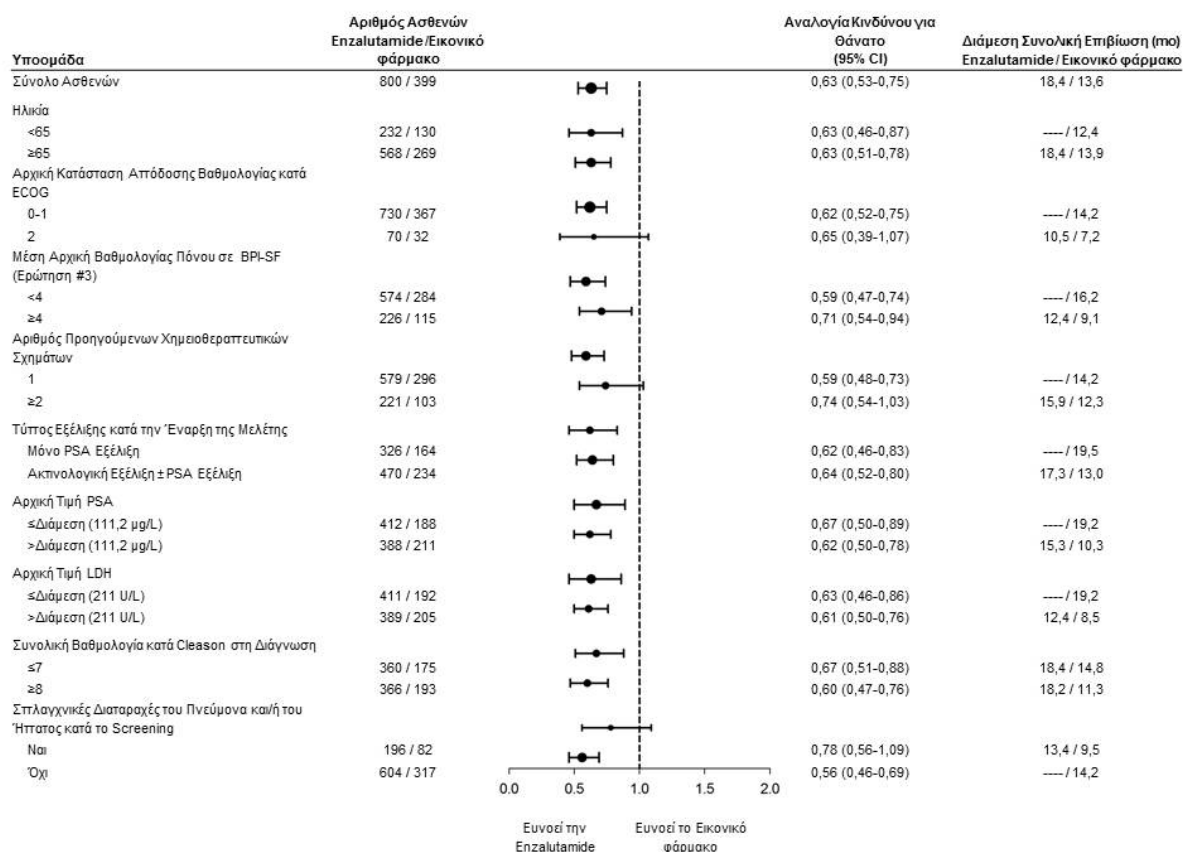
ΔΕ = Δεν επιτεύχθηκε

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

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



Εικόνα 12: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



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

Εικόνα 13: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα στη μελέτη AFFIRM - Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης

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

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 για μαλακά μόρια και εμφάνιση 2 ή περισσότερων βλαβών στα οστά σε σπινθηρογράφημα οστών ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,40, (95% CI: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. Η ανάλυση αφορούσε 216 θανάτους χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη και 645 τεκμηριωμένα συμβάντα εξέλιξης, εκ των οποίων 303 (47%) οφείλονταν στην εξέλιξη μαλακών μορίων, 268 (42%) οφείλονταν στην εξέλιξη της οστικής βλάβης και 74 (11%) οφείλονταν τόσο στα μαλακά μόρια όσο και στις οστικές αλλοιώσεις.

Η επιβεβαιωμένη μείωση του PSA κατά 50% ή 90% ήταν 54,0% και 24,8%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 1,5% και 0,9%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 3,0 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,25, (95% CI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ήταν 16,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 13,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,69, (95% CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Ένα σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε ως ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση σε οστό, παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ή η αλλαγή της

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

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

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

Για τους 69 ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 7,9 μήνες (95% CI: 5,5 - 10,8). Η ανταπόκριση PSA ήταν 23,2% (95% CI: 13,9 - 34,9).

Για τους 145 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 5,7 - 8,3). Η ανταπόκριση PSA ήταν 22,1% (95% CI: 15,6 - 29,7).

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Εκ των 5.110 ασθενών στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίοι έλαβαν enzalutamide, οι 3.988 ασθενείς (78%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 1.703 ασθενείς (33%) ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ηλικιωμένων ασθενών και μικρότερης ηλικίας ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

Η από του στόματος απορρόφηση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιων δισκίων enzalutamide αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες εθελοντές μετά από μια εφάπαξ δόση 160 mg Xtandi – επικαλυμμένα με

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

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

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

Κατανομή

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

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

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

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

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

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

Γραμμικότητα

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Φυλή

Οι περισσότεροι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ($> 75\%$) ήταν Καυκάσιοι. Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μελετών που διεξήχθησαν σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των πληθυσμών. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση δυνητικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της enzalutamide σε άλλες φυλές είναι ανεπαρκή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

υπερπλασία των κυττάρων Leydig παρατηρήθηκε σε ποντικούς (4 εβδομάδων) και σε σκύλους (39 εβδομάδων). Επιπρόσθετες μεταβολές στους αναπαραγωγικούς ιστούς περιελάμβαναν υπερτροφία/υπερπλασία της υπόφυσης και ατροφία των σπερματοδόχων κύστεων σε αρουραίους και υποσπερμία των όρχεων και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε σκύλους. Οι διαφορές στο φύλο παρατηρήθηκαν στους μαστικούς αδένες των αρουραίων (ατροφία στα αρσενικά και λοβώδης υπερπλασία στα θηλυκά). Οι αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα και στα δύο είδη ήταν συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της enzalutamide και αναστρέψιμες ή σε μερική αποδρομή μετά από μια περίοδο ανάκτησης 8 εβδομάδων. Δεν υπήρχαν άλλες σημαντικές αλλαγές στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία σε οποιοδήποτε άλλο σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, και στα δυο είδη.

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

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

Η enzalutamide ήταν αρνητική για γονοτοξικότητα σε μια τυποποιημένη σειρά δοκιμών *in vitro* και *in vivo*. Σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2, η enzalutamide δεν έδειξε δυναμικό καρκινογένεσης (απουσία νεοπλασματικών ευρημάτων) σε δόσεις μέχρι 20 mg / kg ημερησίως ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h} / \text{mL}$), οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα παρόμοια με την κλινική έκθεση ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h} / \text{mL}$) σε ασθενείς με mCRPC που έλαβαν 160 mg ημερησίως.

Η ημερήσια χορήγηση enzalutamide σε αρουραίους για δύο χρόνια προκάλεσε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών ευρημάτων. Αυτά συμπεριλάμβαναν ινοαδένωμα των μαστικών αδένων και καλοήγη θύμο, καλοήγητες όγκους κυττάρων Leydig στους όρχεις, θήλωμα ουροθηλίου και καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης στους άνδρες, καλοήγητες κυτταρικούς όγκους ωοθηκών στις γυναίκες και αδένωμα της υπόφυσης pars distalis και στα δύο φύλα. Η συσχέτιση του θύμου στον άνθρωπο, του αδενώματος της υπόφυσης και του ινοαδενώματος των μαστικών αδένων καθώς και του θηλώματος ουροθηλίου και του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η enzalutamide δεν ήταν φωτοτοξική *in vitro*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

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

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη (8000)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Xtandi δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός του ασθενούς ή των φροντιστών του. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και την τοξικότητα εμβρύου-κυήματος που παρατηρήθηκε σε ποντίκια, το Xtandi ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα καψάκια Xtandi που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς προστασία, π.χ., γάντια. Βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Ολλανδία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 καψάκια, μαλακά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/001 112 καψάκια, μαλακά

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 καψάκια, μαλακά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9.	ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ
10.	ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ
11.	ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Ολλανδία
12.	ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
13.	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ
	Παρτίδα
14.	ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ
	Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.
15.	ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ
16.	ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE
	xtandi 40 mg
17.	ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)
18.	ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

Δευτέρα
Τρίτη
Τετάρτη
Πέμπτη
Παρασκευή
Σάββατο
Κυριακή

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 40 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi 80 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά enzalutamide

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Το Xtandi περιέχει τη δραστική ουσία enzalutamide. Το Xtandi χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη ο οποίος:

- Δεν ανταποκρίνεται πλέον σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης
- Ή
- Έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης.
- Ή
- Είχε υποβληθεί προηγουμένως σε αφαίρεση ή ακτινοβολία του προστάτη και είχε ταχέως αυξανόμενο PSA, αλλά ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε μια ορμονοθεραπεία για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης.

Πώς δρα το Xtandi

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xtandi

Μην πάρετε το Xtandi

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (βλέπε 'Άλλα φάρμακα και Xtandi' παρακάτω και την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για επιληπτικές κρίσεις (βλέπε 'Άλλα φάρμακα και Xtandi' παρακάτω).

Εάν παρουσιάσετε επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Επισκεφτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

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

Κίνδυνος νέων καρκίνων (δευτερογενείς κύριες κακοήθειες)

Υπήρξαν αναφορές για νέους (δευτερογενείς) καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του παχέος εντέρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xtandi.

Συμβουλευτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, αίματος στα ούρα ή συχνά αισθάνεστε επείγουσα ανάγκη ούρησης όταν παίρνετε το Xtandi.

Δυσκολία στην κατάποση που σχετίζεται με τη μορφή του σκευάσματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση ή τα επεισόδια πνιγμού παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν καψάκια, κάτι που σχετίζεται ενδεχομένως με μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος. Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε καψάκια μεγάλου μεγέθους ή ιστορικό δυσφαγίας, μπορεί να έχετε δυσκολίες στην κατάποση καψακίων Xtandi ή να αντιμετωπίσετε κίνδυνο πνιγμού. Μια εναλλακτική λύση θα μπορούσε να είναι η λήψη δισκίων Xtandi. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το Xtandi

- Εάν εκδηλώσατε ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα μετά τη λήψη του Xtandi ή άλλων φαρμάκων
- Εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, κλοπιδογρέλη)
- Εάν λαμβάνετε χημειοθεραπεία όπως ντοσεταξέλη
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας
- Εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας

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

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

Σε περίπτωση αλλεργίας στην enzalutamide, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πρήξιμο στο πρόσωπο, στη γλώσσα, στο χείλος ή το λαιμό ή ένα εξάνθημα. Σε περίπτωση αλλεργίας στην enzalutamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου, μην πάρετε το Xtandi.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με το Xtandi. Διακόψτε τη χρήση του Xtandi και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο

από τα συμπτώματα που συσχετίζονται με τις δερματικές αντιδράσεις που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Xtandi

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

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

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

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

Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για:

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

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

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xtandi ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις.

Εάν έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 57,8 mg σορβιτόλης (ένα είδος σακχάρου) ανά μαλακό καψάκιο.

3. Πώς να πάρετε το Xtandi

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

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

Λήψη του Xtandi

- Να καταπίνετε τα μαλακά καψάκια ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.
- Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα μαλακά καψάκια πριν την κατάποση.
- Το Xtandi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Το Xtandi δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή ή τους φροντιστές του. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα καψάκια Xtandi που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς να φορούν προστασία, π.χ., γάντια.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xtandi από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi

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

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε μεγάλα καψάκια ή ιστορικό δυσφαγίας

Τα καψάκια enzalutamide δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπιούν καψάκια μεγάλου μεγέθους ή σε ασθενείς με δυσφαγία. Συνιστάται η εναλλακτική χρήση δισκίων enzalutamide.

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε καψάκια μεγάλου μεγέθους ή ιστορικό δυσφαγίας, μπορεί να έχετε δυσκολίες στην κατάποση καψακίων Xtandi ή να αντιμετωπίσετε κίνδυνο πνιγμού. Μια εναλλακτική λύση θα μπορούσε να είναι η λήψη δισκίων Xtandi. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε περίπου 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

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

Εάν έχετε μία επιληπτική κρίση, επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

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

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

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

Κούραση, πτώση, σπασμένα οστά, εξάψεις, υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Πονοκέφαλος, αίσθημα ανησυχίας, ξηροδερμία, κνησμός, δυσκολία στην απομνημόνευση, απόφραξη αρτηριών στην καρδιά (ισχαιμική καρδιοπάθεια), μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναικομαστία), άλγος θηλής μαστού, ευαισθησία του μαστού, σύμπτωμα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ανεξέλεγκτη ανάγκη κίνησης μέρους του σώματος, συνήθως του ποδιού), ελαττωμένη συγκέντρωση, επηρεασμένη μνήμη, αλλαγή στη γεύση, δυσκολία στην ικανότητα να σκέφτεστε καθαρά

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

Ψευδαισθήσεις, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στην εξέταση αίματος (σημείο ηπατικών προβλημάτων)

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

Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου συμπεριλαμβανομένου του πνιγμού, στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), δερματική αντίδραση που προκαλεί ερυθρές κηλίδες ή πλάκες στο

δέρμα οι οποίες μπορεί να μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) με κέντρο χρώματος σκούρου ερυθρού, το οποίο περιβάλλεται από ερυθροϊώδεις δακτυλίους (πολύμορφο ερύθημα), ή άλλη σοβαρή δερματική αντίδραση που προκαλεί στον κορμό ερυθρές, μη ανυψωμένες πλάκες οι οποίες μπορεί να μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) ή να είναι κυκλικές, συχνά με φλύκταινες στην κεντρική περιοχή, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια των οποίων μπορεί να προηγηθούν πυρετός και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson), εξάνθημα, αδιαθεσία (έμετος), οίδημα προσώπου, χειλιών, γλώσσας και/ή του λαιμού, μείωση των αιμοπεταλίων (η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων), διάρροια, μειωμένη όρεξη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi

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

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xtandi

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

Εμφάνιση του Xtandi και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

Παρασκευαστής
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Ολλανδία

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

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

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

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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

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

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xtandi 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
enzalutamide

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Το Xtandi περιέχει τη δραστική ουσία enzalutamide. Το Xtandi χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη ο οποίος:

- Δεν ανταποκρίνεται πλέον σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης
- Ή
- Έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης.
- Ή
- Είχε υποβληθεί προηγουμένως σε αφαίρεση ή ακτινοβολία του προστάτη και είχε ταχέως αυξανόμενο PSA, αλλά ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε μια ορμονοθεραπεία για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης.

Πώς δρα το Xtandi

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xtandi

Μην πάρετε το Xtandi

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εpileπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (βλέπε , «Άλλα φάρμακα και Xtandi» πιο κάτω και την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για επιληπτικές κρίσεις (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Xtandi» παρακάτω).

Εάν παρουσιάσετε επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Επισκεφτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

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

Κίνδυνος νέων καρκίνων (δευτερογενείς κύριες κακοήθειες)

Υπήρξαν αναφορές για νέους (δευτερογενείς) καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του παχέος εντέρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xtandi.

Συμβουλευτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, αίματος στα ούρα ή συχνά αισθάνεστε επείγουσα ανάγκη ούρησης όταν παίρνετε το Xtandi.

Δυσκολία στην κατάποση που σχετίζεται με τη μορφή του σκευάσματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση ή τα επεισόδια πνιγμού παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν καψάκια, κάτι που σχετίζεται ενδεχομένως με μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το Xtandi

- Εάν εκδηλώσατε ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα μετά τη λήψη του Xtandi ή άλλων φαρμάκων
- Εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, κλοπιδογρέλη)
- Εάν λαμβάνετε χημειοθεραπεία όπως ντοσεταξέλη
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας
- Εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας

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

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

Σε περίπτωση αλλεργίας στην enzalutamide, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πρήξιμο στο πρόσωπο, στη γλώσσα, στο χείλος ή το λαιμό ή ένα εξάνθημα. Σε περίπτωση αλλεργίας στην enzalutamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου, μην πάρετε το Xtandi.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με το Xtandi. Διακόψτε τη χρήση του Xtandi και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα που συσχετίζονται με τις δερματικές αντιδράσεις που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Xtandi

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

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

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

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

Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για:

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

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

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Το Xtandi δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.** Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες, που μπορεί να μείνουν έγκυες, ή που θηλάζουν.
- Το φάρμακο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.

- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και μία επιπλέον αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για την προστασία του αγέννητου παιδιού.
- Οι γυναίκες φροντιστές βλέπουν την παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Xtandi» για χειρισμό και χρήση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xtandi ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις.

Εάν έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Το Xtandi περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xtandi

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

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

Λήψη του Xtandi

- Να καταπίνετε τα μαλακά καψάκια ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.
- Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα μαλακά καψάκια πριν την κατάποση.
- Το Xtandi μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Το Xtandi δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή ή τους φροντιστές του. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα καψάκια Xtandi που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς να φορούν προστασία, π.χ., γάντια.

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xtandi από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xtandi

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε περίπου 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Xtandi και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

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

Εάν έχετε μία επιληπτική κρίση, επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Xtandi.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

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

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

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

Κούραση, πτώση, σπασμένα οστά, εξάψεις, υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Πονοκέφαλος, αίσθημα ανησυχίας, ξηροδερμία, κνησμός, δυσκολία στην απομνημόνευση, απόφραξη αρτηριών στην καρδιά (ισχαιμική καρδιοπάθεια), μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναιομαστία), άλγος θηλής μαστού, ευαισθησία του μαστού, σύμπτωμα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ανεξέλεγκτη ανάγκη κίνησης μέρους του σώματος, συνήθως του ποδιού), ελαττωμένη συγκέντρωση, επηρεασμένη μνήμη, αλλαγή στη γεύση, δυσκολία στην ικανότητα να σκέφτεστε καθαρά

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

Ψευδαισθήσεις, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στην εξέταση αίματος (σημείο ηπατικών προβλημάτων)

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

Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου συμπεριλαμβανομένου του πνιγμού, στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), δερματική αντίδραση που προκαλεί ερυθρές κηλίδες ή πλάκες στο δέρμα οι οποίες μπορεί να μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) με κέντρο χρώματος σκούρου ερυθρού, το οποίο περιβάλλεται από ερυθροϊώδεις δακτυλίους (πολύμορφο ερύθημα), ή άλλη σοβαρή δερματική αντίδραση που προκαλεί στον κορμό ερυθρές, μη ανυψωμένες πλάκες οι οποίες μπορεί να μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) ή να είναι κυκλικές, συχνά με φλύκταινες στην κεντρική περιοχή, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια των οποίων μπορεί να προηγηθούν πυρετός και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson), εξάνθημα, αδιαθεσία (έμετος), οίδημα προσώπου, χειλιών, γλώσσας και/ή του λαιμού, μείωση των αιμοπεταλίων (η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων), διάρροια, μειωμένη όρεξη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Xtandi

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

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xtandi

Η δραστική ουσία είναι η enzalutamide.

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

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

Τα άλλα συστατικά των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι:

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

Εμφάνιση του Xtandi και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Ολλανδία

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

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