|  |
| --- |
| Ez a dokumentum a(z) Xtandi jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMEA/H/C/002639/II/0068/G) óta eszközölt változtatásokat.  További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/xtandi> |

**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg lágy kapszula

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Xtandi 40 mg lágy kapszula

40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

57,8 mg szorbitot tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Lágy kapszula.

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

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Xtandi javallott:

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

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

Adagolás

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

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

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

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

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

Erős CYP2C8-inhibitorokkal való együttadás

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

*Idősek*

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

*Májkárosodás*

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

*Vesekárosodás*

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

Gyermekek és serdülők

Az enzalutamidnak gyermekeknél és serdülőknél a CRPC‑ben, mHSPC-ben vagy magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Nyelési nehézségek/az anamnézisben dysphagiával rendelkező populáció

Az enzalutamid (40 mg-os és 80 mg-os) tabletta formájában is elérhető olyan betegek számára, akiknek nehézséget okoz nagy méretű kapszula lenyelése, illetve akiknek dysphagia szerepel az anamnézisében.

Az alkalmazás módja

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

**4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

Görcsrohamok kockázata

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

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

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

Második rosszindulatú primer daganatok

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

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

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

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

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

Vesekárosodás

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

Súlyos fokú májkárosodás

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

Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

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

Az androgéndeprivációs kezelés meghosszabíthatja a QT-intervallumot

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

Alkalmazás kemoterápiával

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

Súlyos bőrreakciók

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban bőrt érintő súlyos mellékhatásokat jelentettek (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), ideértve a Stevens–Johnson-szindrómát, amely akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet.

A gyógyszer felírásakor a beteget figyelmeztetni kell a bőrreakciókhoz kapcsolódó jelekre és tünetekre, valamint a beteget szoros monitorozás alatt kell tartani a bőrreakciók tekintetében.

Ha ilyen reakcióra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, az enzalutamid-kezelést azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni, amennyiben ez szükséges.

Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag bőrkiütés vagy arc-, nyelv-, ajak- vagy garatödéma – figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

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

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

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos dysphagia

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott a Xtandi lenyelése, ideértve fuldoklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fuldoklást főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a kapszulát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyeljék le.

Azoknál a betegeknél, akiknek nehézséget okoz nagy méretű kapszula lenyelése, illetve akiknek dysphagia szerepel az anamnézisében, az enzalutamid tabletta gyógyszerformájának alkalmazása javasolt.

Segédanyagok

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

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

*CYP2C8-gátlók*

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

*CYP3A4-gátlók*

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

*CYP2C8- és CYP3A4-induktorok*

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

Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

*Enzimindukció*

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

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

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

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

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

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

*CYP1A2- és CYP2C8-szubsztrátok*

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

*P-gp-szubsztrátok*

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

*Interferencia laboratóriumi vizsgálatokkal*

Enzalutamiddal kezelt betegeknél egyes esetekben a kemilumineszcens mikropartikuláris immunoassay (CMIA) vizsgálattal tévesen emelkedett digoxin-plazmaszintet mértek, függetlenül attól, hogy digoxinnal kezelték-e őket. Ezért a CMIA-val mért digoxin-plazmaszint-eredmények értelmezésekor kellő körültekintéssel kell eljárni, és azokat – a digoxin-dózis bármilyen változtatása előtt – egy másik típusú vizsgálattal meg kell erősíteni.

*BCRP-szubsztrátok*

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

*MRP2-, OAT3- és OCT1-szubsztrátok*

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

*Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT‑intervallumot*

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

Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korban lévő nők

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

Állatkísérletek során az enzalutamidnak a reproduktív rendszerre gyakorolt hatását igazolták hím patkányoknál és kutyáknál (lásd 5.3 pont).

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

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

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

\*   Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó.

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

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

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

#A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid mellékhatásai.

∞  Beszámoltak dysphagiáról, ideértve fuldoklásos eseteket is. Mindkettőt főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Görcsroham*

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 5110 betegből 31 betegnél (0,6%), míg a placebót kapó betegek közül négynél (0,1%) és a bikalutamidot kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

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

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

*Ischaemiás szívbetegség*

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

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

*Gynaecomastia*

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

*Emlőbimbó-fájdalom*

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

*Emlőérzékenység*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjUxYzA0YWM3ZTQ0M2Q2NzdkZjZjNjgwNTYyZGUyM2VhOjY6NzllYzplMTFlNjgxYzkzNGFiZjNmOTc2NjNiMjljNWI2NmZhZjMwNGMwYTAwMDZlOTJkMjE3NzYyYzRhMzQ4NjBlNmEwOnA6VDpO) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

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

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

Az MDV3100-14 nem metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (PROSPER), a placebóval kezelt betegeknél a bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 76,3%, illetve 2,4% (különbség = 73,9%, p < 0,0001).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|  | **Enzalutamid és ADT (n = 355)** | **Placebo és ADT**  **(n = 358)** | **Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid**  **(n = 355)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Metasztázismentes túlélés1** | | |  |
| Események száma (%)*2* | 45 (12,7) | 92 (25,7) | 63 (17,7) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (85,1; NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,42 (0,30; 0,61) | -- | 0,63 (0,46; 0,87) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p = 0,0049 |
| **A PSA progressziójáig eltelt idő6** | | | |
| Események száma (%)*2* | 8 (2,3) | 93 (26,0) | 37 (10,4) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,07 (0,03; 0,14) | -- | 0,33 (0,23; 0,49) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő** | | | |
| Események száma (%)*7* | 58 (16,3) | 140 (39,1) | 84 (23,7) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | 76,2 (71,3; NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,36 (0,26; 0,49) | -- | 0,54 (0,41; 0,71) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Teljes túlélés8** | | | |
| Események száma (%) | 33 (9,3) | 55 (15,4) | 42 (11,8) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,59 (0,38; 0,91) | -- | 0,78 (0,52; 1,17) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p = 0,0153*9* | -- | p = 0,2304*9* |

NR = Nem érték el.

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



Kezelés

Enzalutamid és ADT

Placebo és ADT

Kockázatnak kitett betegek

Kockázatnak kitett betegek

Stratifikált lograng-próba: p=<0,0001

Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI): 0,424 (0,296, 0,607)

Enzalutamid és ADT

Enzalutamid + ADT

Hónap

Vizsgálati alanyok száma

Metasztázismentes túlélés (%)

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



Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid:

Kockázatnak kitett betegek

Stratifikált lograng-próba: p=<0,00049

Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI): 0,631 (0,456, 0,871)

Kockázatnak kitett betegek

Hónap

Kezelés

Enzalutamid és ADT

Placebo és ADT

Vizsgálati alanyok száma

Metasztázismentes túlélés (%)

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

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

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

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

Csontfelvétellel (csontérintettség esetén) vagy az áttétek (lágyrészérintettség esetén) CT- vagy MR‑vizsgálattal igazoltan metasztatizáló prosztatarákban szenvedő betegek vehettek részt. Azok a betegek, akiknél a betegség csak a kismedencei nyirokcsomókat érintette, nem vehettek részt.

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

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

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a két kezelési csoportban. A randomizáció idején a medián életkor 70 év volt mindkét kezelési karon. A teljes betegpopuláció legnagyobb része (80,5%) fehér bőrű volt; 13,5%-a ázsiai, 1,4%-a pedig fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítménystátusz (Performance Status; PS) pontszám a vizsgálat kezdetekor 0 volt a betegek 78%-ánál és 1 volt a betegek 22%-ánál. A betegeket a betegség kis, illetve nagy volumene és a prosztatarák kezelésére alkalmazott korábbi docetaxel-terápiája alapján stratifikálták. A betegek 37%-ánál kis volumenű volt a betegség, míg a betegek 63%-ánál nagy volumenű. A betegek 82%-a nem kapott korábbi docetaxel-terápiát, 2%-uk 1-5 ciklust, 16%-uk pedig 6 korábbi ciklust kapott. Az egyidejű docetaxel-kezelése nem volt engedélyezett.

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

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

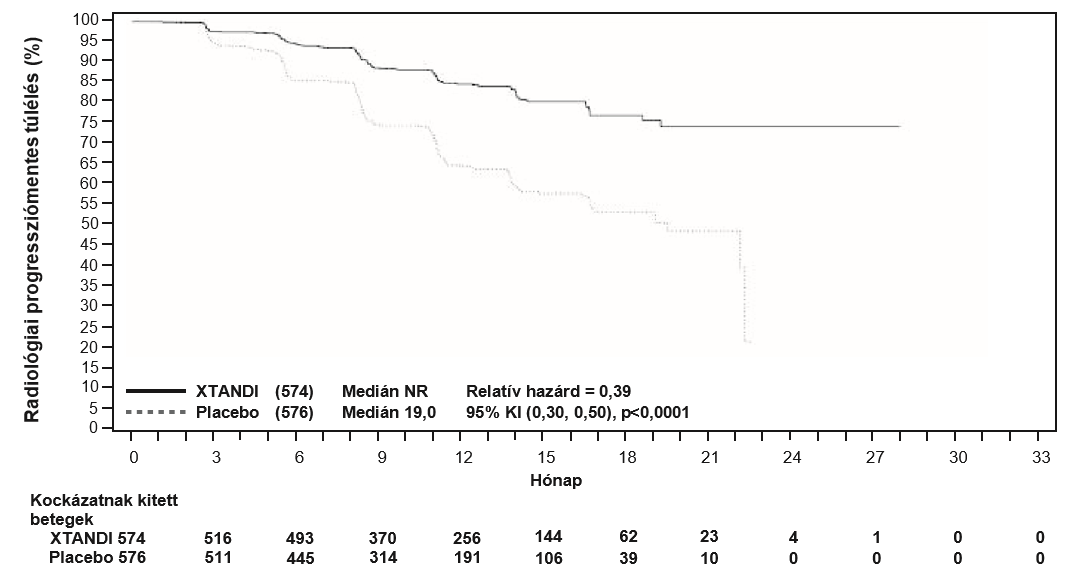
A kis vagy nagy kiterjedésű betegségben szenvedő betegek, valamint a korábbi docetaxel-kezelésben részesült és nem részesült betegek rPFS-eredményei összhangban voltak. Az egy rPFS-eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamid-karon, a placebóval kezelt csoportban pedig 19,0 hónap volt (95%-os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

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

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

NR = nem érték el.

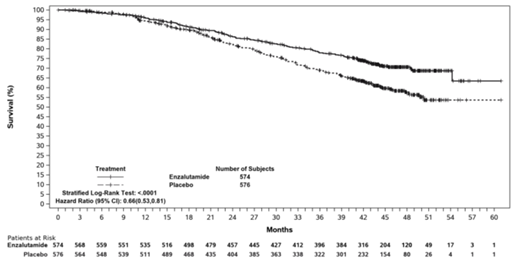
1. Brookmeyer és Crowley módszerrel számolták.
2. A betegség volumene (kis vs. nagy volumen) és a korábbi docetaxel-alkalmazás (volt vagy nem volt) szerint stratifikálták.



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

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

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



**Hónap**

**Kezelés**

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Tesztalanyok száma**

**Túlélés (%)**

**Stratifikált lograng-próba: <,0001**

**Relatív hazárd (95%-os CI): 0,66(0,53, 0,81)**

Kockázatnak kitett betegek

**Enzalutamid**

**Placebo**

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

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

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

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

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

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

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

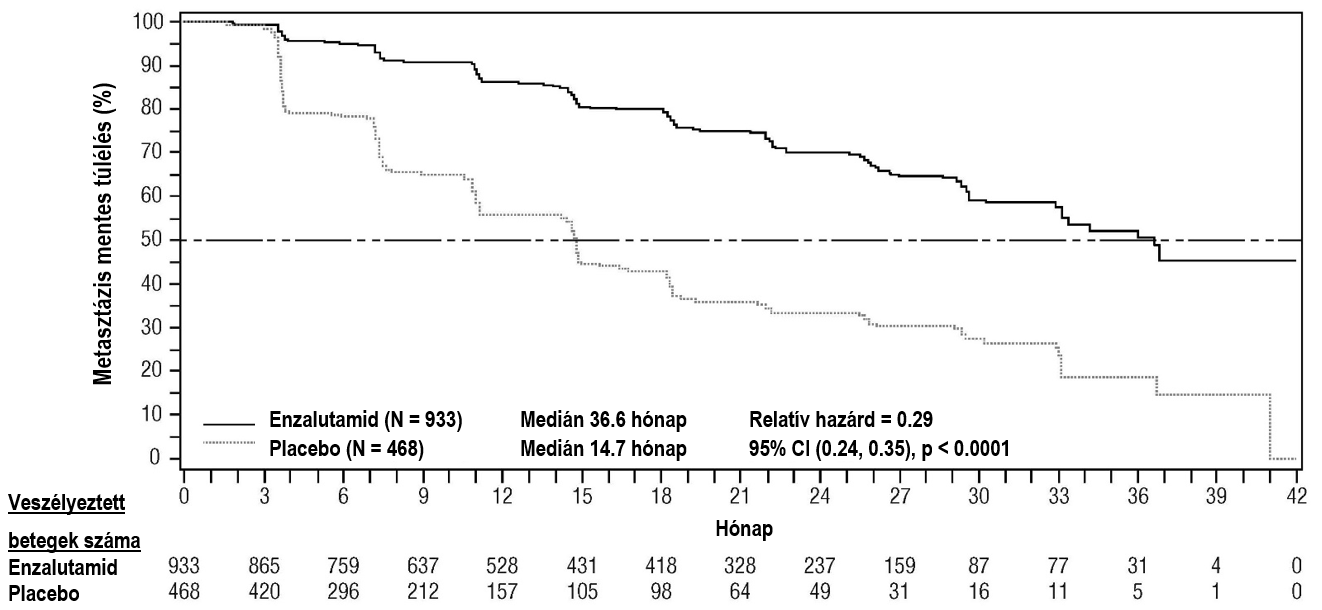
Az enzalutamiddal, a placebóhoz képest, statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 71%-kal csökkent [HR = 0,29 (95%-os CI: 0,24; 0,35), p<0,0001]. A medián MFS 36,6 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid-karon, szemben a 14,7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

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

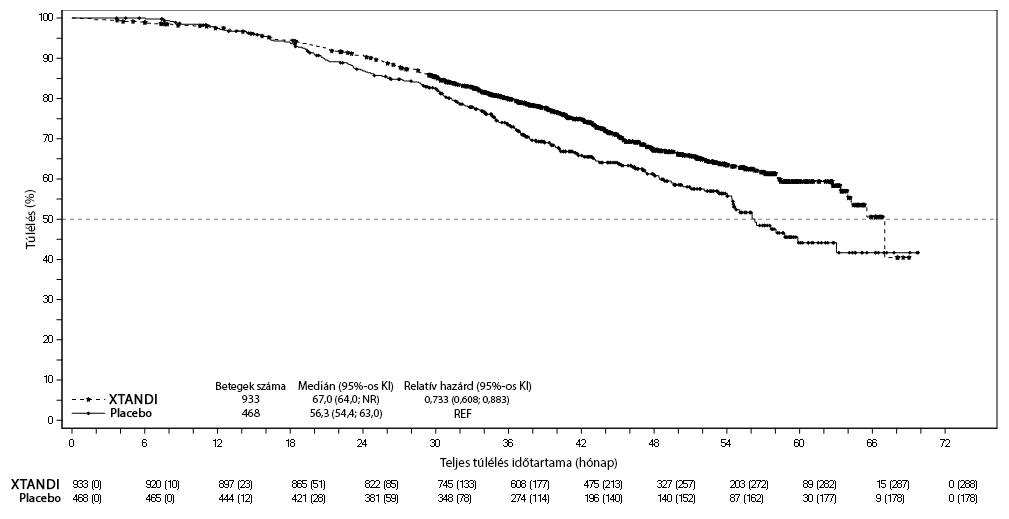
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid**  **(n = 933)** | **Placebo**  **(n = 468)** |
| **Elsődleges végpont** | | |
| **Metasztázismentes túlélés** | | |
| Események száma (%) | 219 (23,5) | 228 (48,7) |
| Medián, hónap (95%-os CI)*1* | 36,6 (33,1; NR) | 14,7 (14,2; 15,0) |
| Relatív hazárd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

NR = nem érték el

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



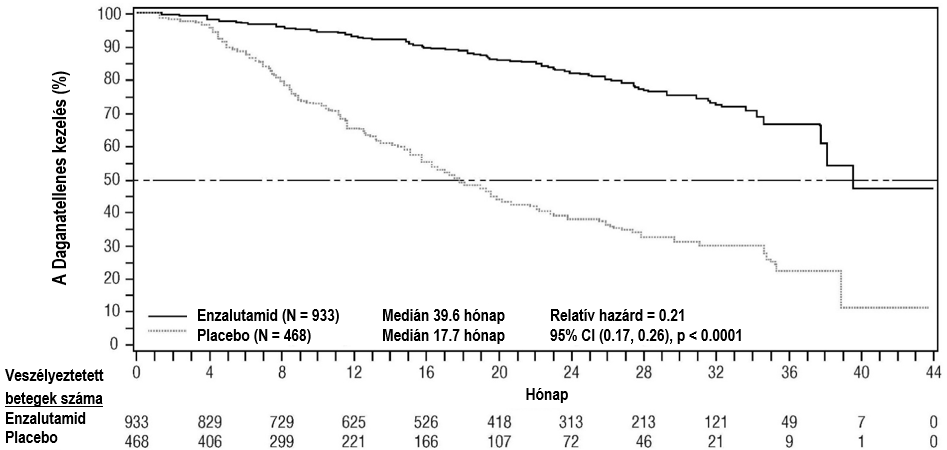
**5. ábra: A metasztázismentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)**

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

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

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

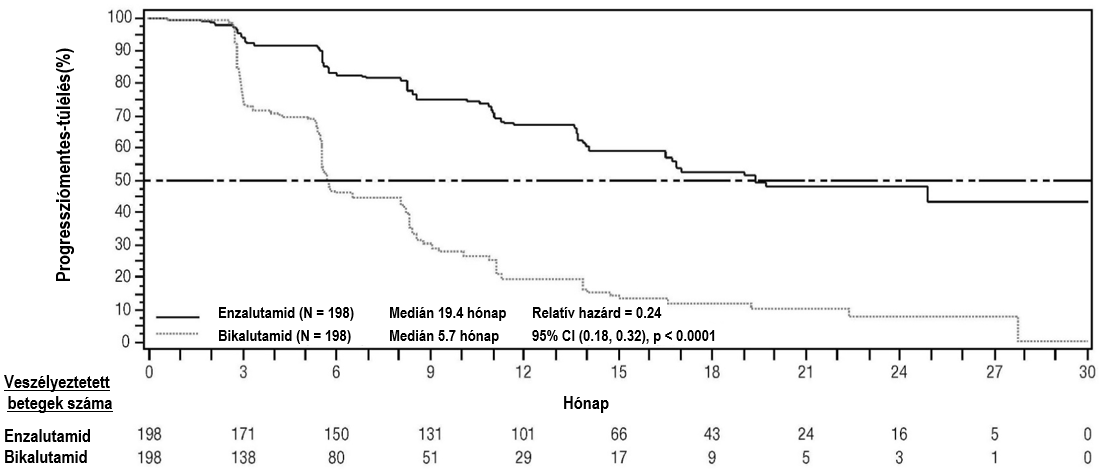
Az enzalutamiddal a placebóhoz képest, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható [HR = 0,21 (95%-os CI: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő 39,6 hónap volt (95%‑os CI: 37,7;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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

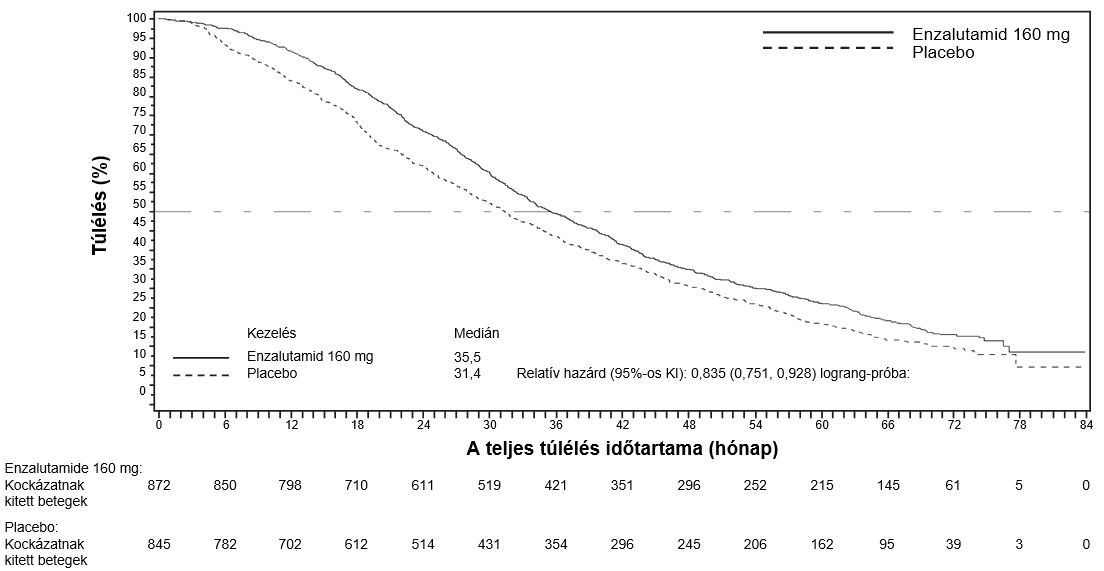
A radiológiai progresszió értékelése szekvenciálisan végzett képalkotó vizsgálatok segítségével történt a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2; prosztatarákkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoport) kritériumok (csontléziók esetén) és/vagy a Response Evaluation Criteria in Solid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

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

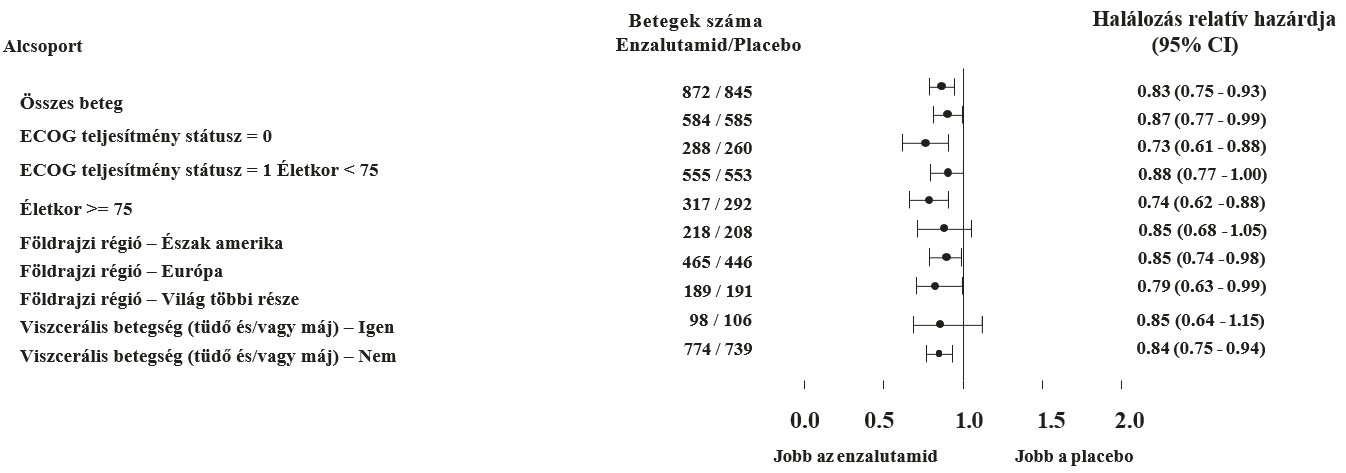
A PREVAIL vizsgálat 5 éves adatainak végső elemzése a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns, tartós emelkedettségét mutatta az enzalutamiddal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva [HR = 0,835, (95%-os CI: 0,75, 0,93); p-érték = 0,0008], annak ellenére, hogy a placebót kapók 28%-a enzalutamid‑kezelésre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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Enzalutamid (n = 872) | Placebo  (n = 845) |
| Előre meghatározott időközi elemzés |  |  |
| Halálesetek száma (%) | 241 (27,6%) | 299 (35,4%) |
| Medián túlélés, hónap (95%-os CI) | 32,4 (30,1, NR) | 30,2 (28,0, NR) |
| p-érték*1* | p < 0,0001 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,71 (0,60, 0,84) | |
| Frissített túlélés elemzés |  |  |
| Halálesetek száma (%) | 368 (42.2%) | 416 (49.2%) |
| Medián túlélés, hónap (95%-os CI) | 35,3 (32,2, NR) | 31,3 (28,8, 34,2) |
| p-érték*1* | p = 0,0002 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,77 (0,67, 0,88) | |
| 5 éves túlélés elemzés | | |
| Halálesetek száma (%) | 689 (79) | 693 (82) |
| Medián túlélés (hónap) (95%-os CI) | 35,5 (33,5, 38,0) | 31,4 (28,9, 33,8) |
| p‑érték*1* | p = 0,0008 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,835 (0,75, 0,93) | |
| NR = Nem érték el  1. A p-értéket a nem stratifikált lograng-próba alapján határozták meg.  2. A relatív hazárd értékét a nem stratifikált arányos hazárd modell alapján határozták meg. A <1 relatív hazárd az enzalutamid előnyét jelenti. | | |

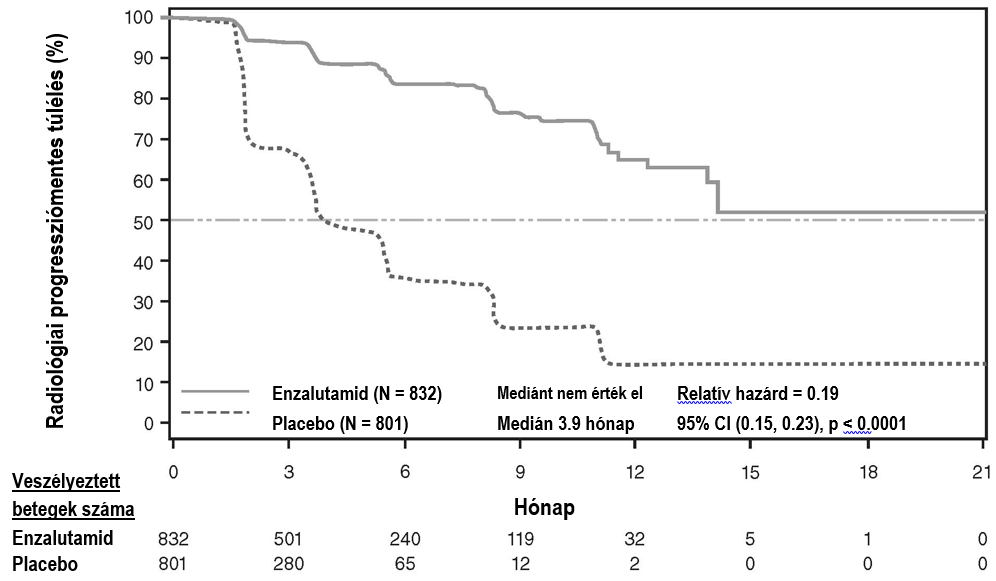


**9. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat 5 éves túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)**



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

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



Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

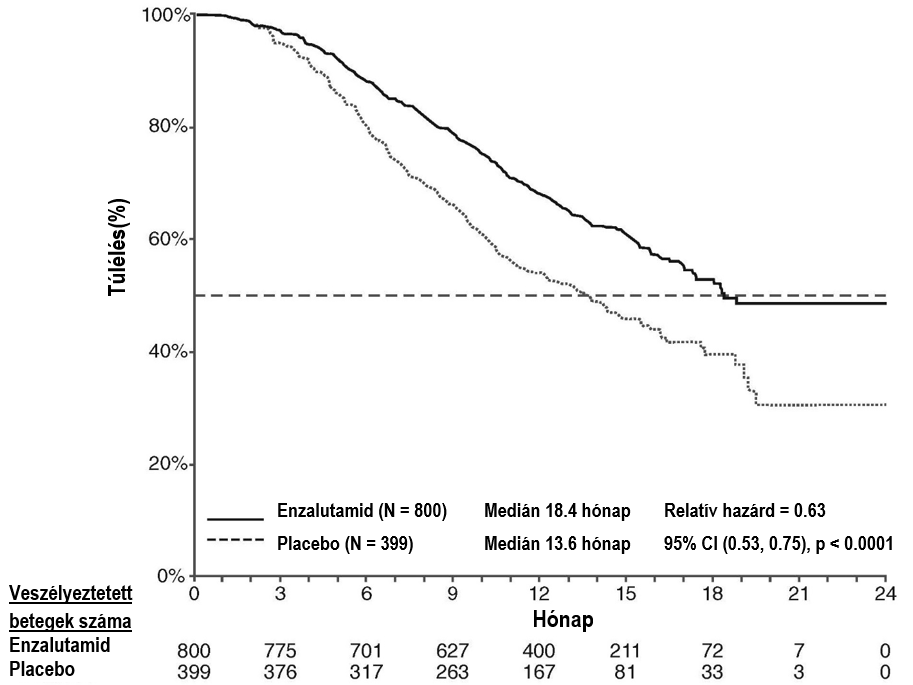
A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelték az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (6. táblázat és 12. és 13. ábra).

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

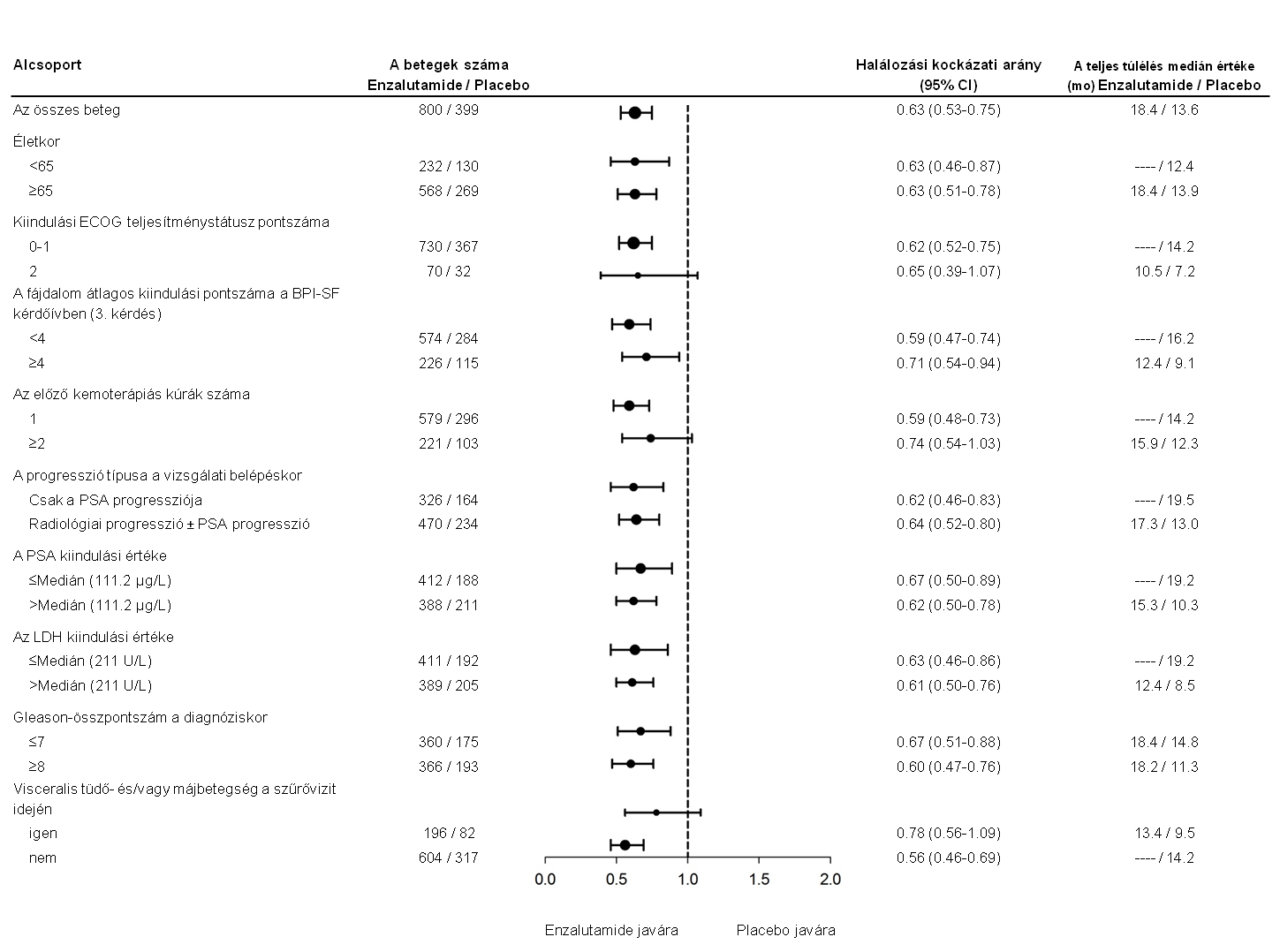
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid (n = 800)** | **Placebo (n = 399)** |
| Halál (%) | 308 (38,5%) | 212 (53,1%) |
| Medián túlélés (hónap) (95%-os CI) | 18,4 (17,3; NR) | 13,6 (11,3; 15,8) |
| p-érték*1* | p < 0,0001 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,63 (0,53; 0,75) | |

NR = nem érték el

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



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



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

**13. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban – relatív hazárd és 95%-os konfidenciaintervallum**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

Az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait prosztatarákos betegeknél és egészséges felnőtt férfiaknál is értékelték. Az enzalutamid átlagos terminális felezési ideje (t1/2) a betegeknél egyszeri per os adagot követően 5,8 nap (tartomány: 2,8 nap - 10,2 nap) és a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg egy hónap alatt alakul ki. Napi per os alkalmazás mellett az enzalutamid az egyszeri dózis megközelítőleg 8,3‑szorosának megfelelő értékben halmozódik fel. A plazmakoncentráció napi ingadozása alacsony (a csúcs/minimális koncentráció aránya 1,25). Az enzalutamid elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, itt keletkezik aktív metabolitja, amely az ezalutamiddal azonos aktivitású és körülbelül azzal megegyező plazmakoncentrációban található meg a vérben.

Felszívódás

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

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

Klinikai alkalmazás mellett az enzalutamid a CYP3A4 erős, a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora, míg a CY2C8-ra nincs klinikailag jelentős hatása (lásd 4.5 pont).

Elimináció

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

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

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

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

Linearitás

A 40-160 mg-os dózistartományban nem figyeltek meg jelentős eltérést a lineáris dózisarányosságtól. Az enzalutamid és aktív metabolitjának egyensúlyi Cmin-értéke az egyes betegeknél állandó maradt a krónikus kezelés több, mint egy éves időtartama alatt is, amely az idővel történő lineáris farmakokinetikára utal az egyensúlyi állapot elérése után.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

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

Rassz

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

Idősek

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

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

Az enzalutamid nem bizonyult genotoxikusnak a standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban. Egy 6 hónapig tartó, transzgenikus rasH2-egerekkel végzett vizsgálatban az enzalutamid nem mutatott carcinogenitási potenciált (neoplasticus elváltozások hiánya) 20 mg/kg per nap dózisig (AUC24h ~317 µg.h/ml), ami a naponta 160 mg enzalutamidot kapó mCRPC‑ben szenvedő betegeknél tapasztalt klinikai expozícióhoz (AUC24h~322 µg.h/ml) hasonló plazmaexpozíciót eredményezett.

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

Az enzalutamid *in vitro* nem volt fototoxikus.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Kapszula összetétele:

Kapril-kaproil makrogol-8-gliceridek

Butil-hidroxi-anizol (E320)

Butil-hidroxi-toluol (E321)

Kapszulahéj:

Zselatin

Szorbit-szorbitán oldat

Glicerin

Titán-dioxid (E171)

Tisztított víz

Jelölőfesték:

Fekete vas-oxid (E172)

Polivinil-acetát-ftalát

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

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

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

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

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

EU/1/13/846/001

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

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmtabletta

Xtandi 80 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Xtandi 40 mg filmtabletta

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

Xtandi 80 mg filmtabletta

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Xtandi 40 mg filmtabletta

Sárga, kerek filmtabletta, „E 40” mélynyomással.

Xtandi 80 mg filmtabletta

Sárga, ovális filmtabletta, „E 80” mélynyomással.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Xtandi javallott:

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

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

Adagolás

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

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

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

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

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

Erős CYP2C8-inhibitorokkal való együttadás

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

*Idősek*

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

*Májkárosodás*

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

*Vesekárosodás*

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

Gyermekek és serdülők

Az enzalutamidnak gyermekeknél és serdülőknél a CRPC‑ben, mHSPC-ben vagy magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

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

**4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

Görcsrohamok kockázata

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

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

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

Második rosszindulatú primer daganatok

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

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

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

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

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

Vesekárosodás

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

Súlyos fokú májkárosodás

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

Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

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

Az androgéndeprivációs kezelés meghosszabíthatja a QT-intervallumot

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

Alkalmazás kemoterápiával

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

Súlyos bőrreakciók

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban bőrt érintő súlyos mellékhatásokat jelentettek (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), ideértve a Stevens–Johnson-szindrómát, amely akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet.

A gyógyszer felírásakor a beteget figyelmeztetni kell a bőrreakciókhoz kapcsolódó jelekre és tünetekre, valamint a beteget szoros monitorozás alatt kell tartani a bőrreakciók tekintetében.

Ha ilyen reakcióra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, az enzalutamid-kezelést azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni, amennyiben szükséges.

Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag bőrkiütés vagy arc-, nyelv-, ajak- vagy garatödéma – figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

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

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

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos dysphagia

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott a Xtandi lenyelése, ideértve fuldoklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fuldoklást főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a tablettát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyeljék le.

Segédanyagok

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

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

*CYP2C8-gátlók*

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

*CYP3A4-gátlók*

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

*CYP2C8- és CYP3A4-induktorok*

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

Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

*Enzimindukció*

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

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

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

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

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

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

*CYP1A2- és CYP2C8-szubsztrátok*

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

*P-gp-szubsztrátok*

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

*Interferencia laboratóriumi vizsgálatokkal*

Enzalutamiddal kezelt betegeknél egyes esetekben a kemilumineszcens mikropartikuláris immunoassay (CMIA) vizsgálattal tévesen emelkedett digoxin-plazmaszintet mértek, függetlenül attól, hogy digoxinnal kezelték-e őket. Ezért a CMIA-val mért digoxin-plazmaszint-eredmények értelmezésekor kellő körültekintéssel kell eljárni, és azokat – a digoxin-dózis bármilyen változtatása előtt – egy másik típusú vizsgálattal meg kell erősíteni.

*BCRP-szubsztrátok*

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

*MRP2-, OAT3- és OCT1-szubsztrátok*

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

*Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT‑intervallumot*

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

Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korban lévő nők

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

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

Állatkísérletek során az enzalutamidnak a reproduktív rendszerre gyakorolt hatását igazolták hím patkányoknál és kutyáknál (lásd 5.3 pont).

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

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

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

\*  Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó.

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

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

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

# A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid mellékhatásai.

∞  Beszámoltak dysphagiáról, ideértve fuldoklásos eseteket is. Mindkettőt főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

*Görcsroham*

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 5110 betegből 31 betegnél (0,6%), míg a placebót kapó betegek közül négynél (0,1%) és a bikalutamidot kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata

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

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

*Ischaemiás szívbetegség*

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

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

*Gynaecomastia*

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

*Emlőbimbó-fájdalom*

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

*Emlőérzékenység*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjUxYzA0YWM3ZTQ0M2Q2NzdkZjZjNjgwNTYyZGUyM2VhOjY6NzllYzplMTFlNjgxYzkzNGFiZjNmOTc2NjNiMjljNWI2NmZhZjMwNGMwYTAwMDZlOTJkMjE3NzYyYzRhMzQ4NjBlNmEwOnA6VDpO) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

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

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

Az MDV3100-14 nem metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (PROSPER), a placebóval kezelt betegeknél a bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 76,3%, illetve 2,4% (különbség = 73,9%, p < 0,0001).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|  | **Enzalutamid és ADT**  **(n = 355)** | **Placebo és ADT**  **(n = 358)** | **Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid**  **(n = 355)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Metasztázismentes túlélés1** | | |  |
| Események száma (%)*2* | 45 (12,7) | 92 (25,7) | 63 (17,7) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (85,1; NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,42 (0,30; 0,61) | -- | 0,63 (0,46; 0,87) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p = 0,0049 |
| **A PSA progressziójáig eltelt idő6** | | | |
| Események száma (%)*2* | 8 (2,3) | 93 (26,0) | 37 (10,4) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,07 (0,03; 0,14) | -- | 0,33 (0,23; 0,49) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő** | | | |
| Események száma (%)*7* | 58 (16,3) | 140 (39,1) | 84 (23,7) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | 76,2 (71,3; NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,36 (0,26; 0,49) | -- | 0,54 (0,41; 0,71) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p < 0,0001 | -- | p < 0,0001 |
| **Teljes túlélés8** | | | |
| Események száma (%) | 33 (9,3) | 55 (15,4) | 42 (11,8) |
| Medián, hónapok (95%-os CI)*3* | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) | NR (NR, NR) |
| Relatív hazárd a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI)*4* | 0,59 (0,38; 0,91) | -- | 0,78 (0,52; 1,17) |
| A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték*5* | p = 0,0153*9* | -- | p = 0,2304*9* |

NR = Nem érték el.

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



Kockázatnak kitett betegek

Enzalutamid és ADT

Kockázatnak kitett betegek

Hónap

Stratifikált lograng-próba: p=<0,0001

Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI): 0,424 (0,296, 0,607)

Vizsgálati alanyok száma

Kezelés

Enzalutamid és ADT

Placebo és ADT

Metasztázismentes túlélés (%)

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



Kockázatnak kitett betegek

Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid:

Kockázatnak kitett betegek

Hónap

Stratifikált lograng-próba: p=<0,00049

Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI): 0,631 (0,456, 0,871)

Kezelés

Enzalutamid és ADT

Placebo ésADT

Vizsgálati alanyok száma

Metasztázismentes túlélés (%)

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

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

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

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

Csontfelvétellel (csontérintettség esetén) vagy az áttétek (lágyrészérintettség esetén) CT- vagy MR‑vizsgálattal igazoltan metasztatizáló prosztatarákban szenvedő betegek vehettek részt. Azok a betegek, akiknél a betegség csak a kismedencei nyirokcsomókat érintette, nem vehettek részt.

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

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

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a két kezelési csoportban. A randomizáció idején a medián életkor 70 év volt mindkét kezelési karon. A teljes betegpopuláció legnagyobb része (80,5%) fehér bőrű volt; 13,5%-a ázsiai, 1,4%-a pedig fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítménystátusz (Performance Status; PS) pontszám a vizsgálat kezdetekor 0 volt a betegek 78%-ánál és 1 volt a betegek 22%-ánál. A betegeket a betegség kis, illetve nagy volumene és a prosztatarák kezelésére alkalmazott korábbi docetaxel-terápiája alapján stratifikálták. A betegek 37%-ánál kis volumenű volt a betegség, míg a betegek 63%-ánál nagy volumenű. A betegek 82%-a nem kapott korábbi docetaxel-terápiát, 2%-uk 1-5 ciklust, 16%-uk pedig 6 korábbi ciklust kapott. Az egyidejű docetaxel-kezelése nem volt engedélyezett.

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

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

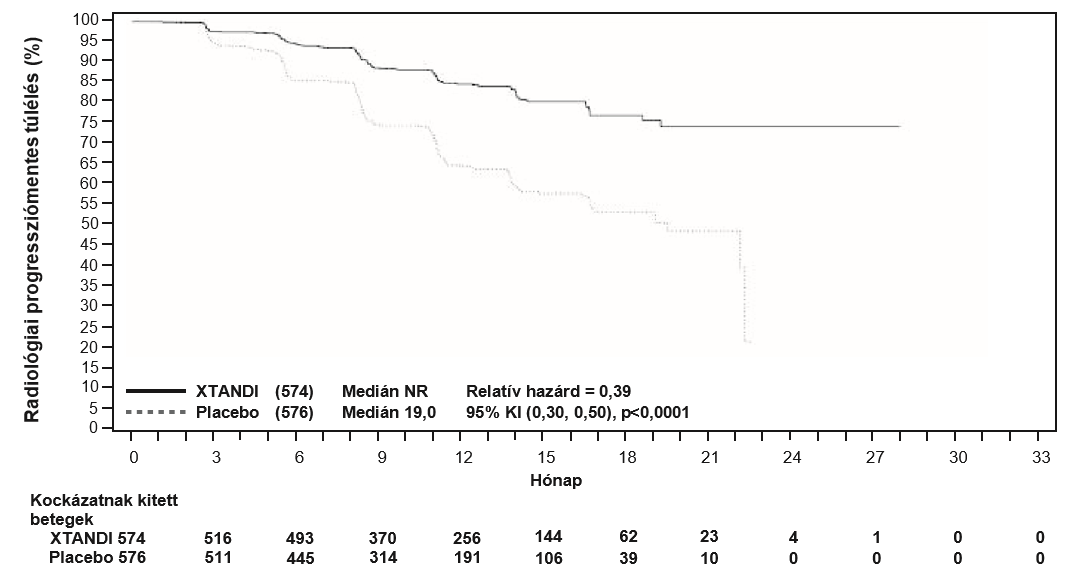
A kis vagy nagy kiterjedésű betegségben szenvedő betegek, valamint a korábbi docetaxel-kezelésben részesült és nem részesült betegek rPFS-eredményei összhangban voltak. Az egy rPFS-eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamid-karon, a placebóval kezelt csoportban pedig 19,0 hónap volt (95%-os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

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

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

NR = nem érték el.

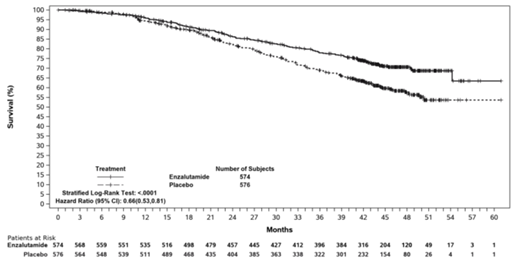
1. Brookmeyer és Crowley módszerrel számolták.
2. A betegség volumene (kis vs. nagy volumen) és a korábbi docetaxel alkalmazás (volt vagy nem volt) szerint stratifikálták.



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

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

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



**Hónap**

**Kezelés**

**Enzalutamid**

**Placebo**

**Tesztalanyok száma**

**Túlélés (%)**

**Stratifikált lograng-próba: <,0001**

**Relatív hazárd (95%-os CI): 0,66(0,53, 0,81)**

Kockázatnak kitett betegek

**Enzalutamid**

**Placebo**

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

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

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

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

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

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

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

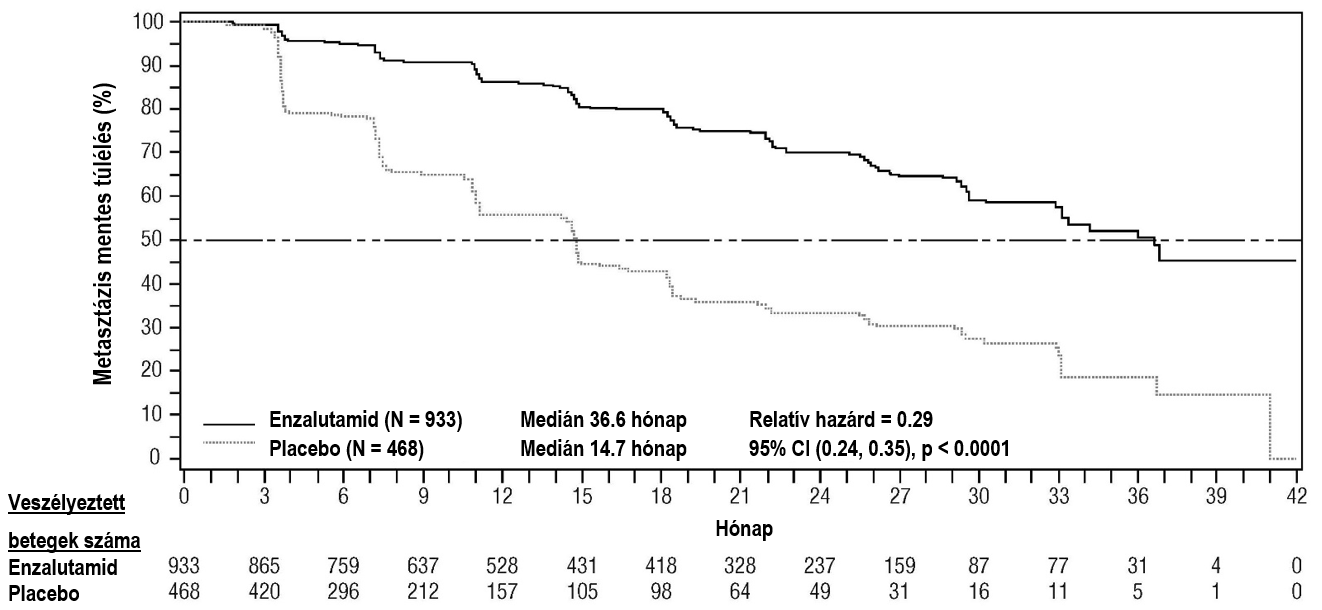
Az enzalutamiddal, a placebóhoz képest, statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 71%-kal csökkent [HR = 0,29 (95%-os CI: 0,24; 0,35), p<0,0001]. A medián MFS 36,6 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid-karon, szemben a 14,7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

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

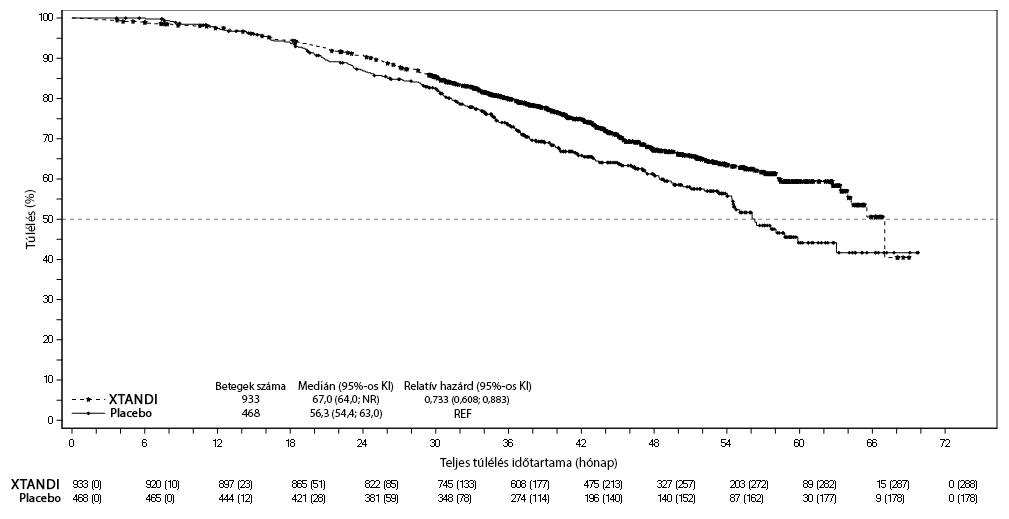
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid**  **(n = 933)** | **Placebó**  **(n = 468)** |
| **Elsődleges végpont** | | |
| **Metasztázismentes túlélés** | | |
| Események száma (%) | 219 (23,5) | 228 (48,7) |
| Medián, hónap (95%-os CI)*1* | 36,6 (33,1; NR) | 14,7 (14,2; 15,0) |
| Relatív hazárd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

NR = nem érték el

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



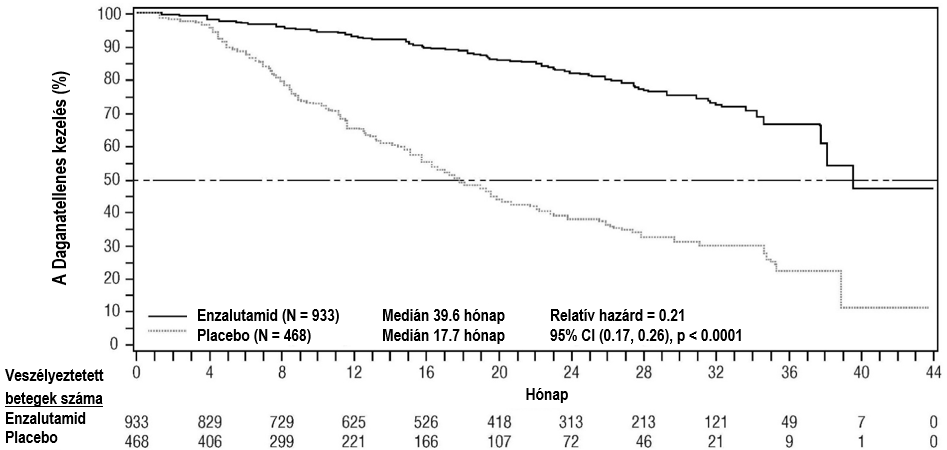
**5. ábra: A metasztázismentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)**

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

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

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

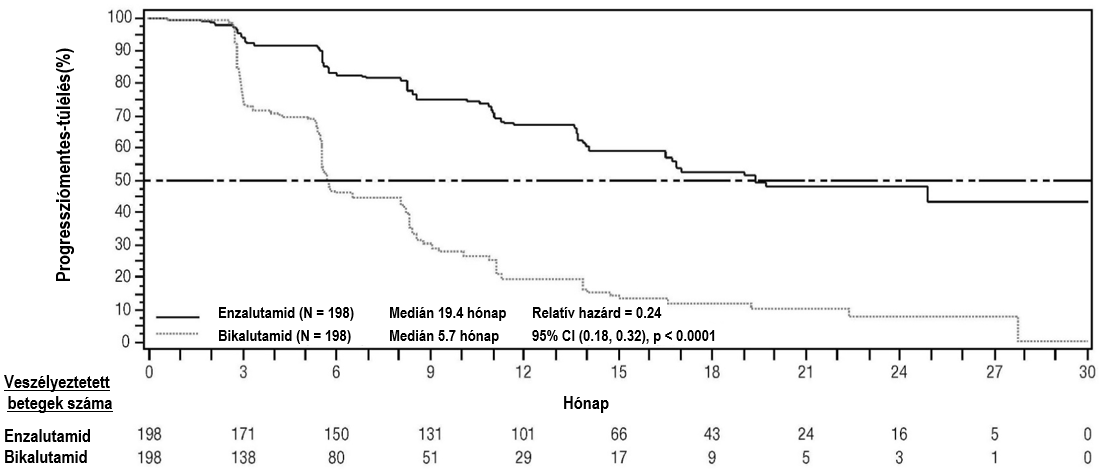
Az enzalutamiddal a placebóhoz képest, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható [HR = 0,21 (95%-os CI: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő 39,6 hónap volt (95%-os CI: 37,7;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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

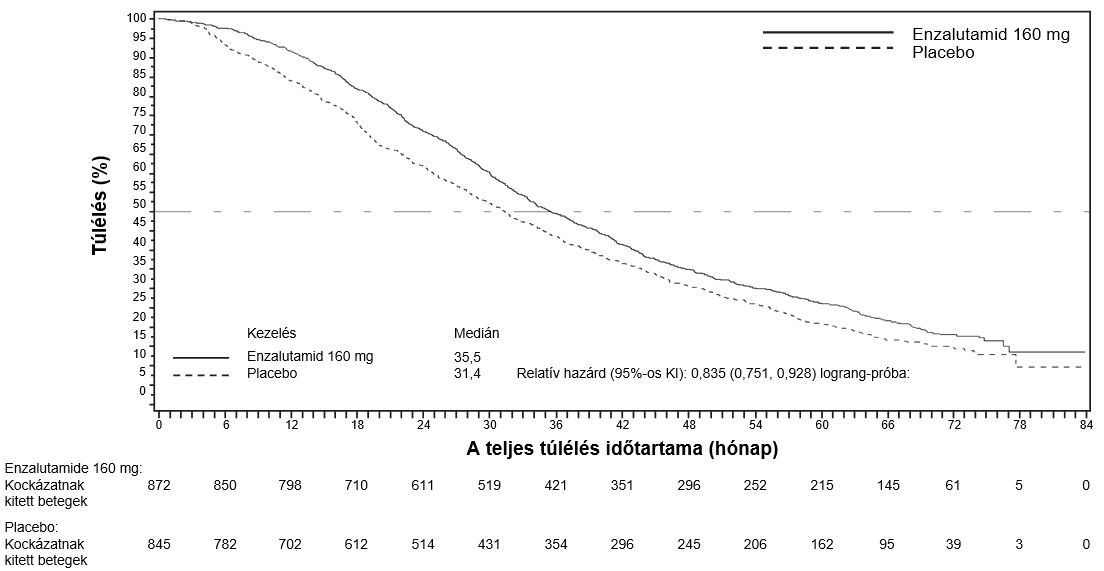
A radiológiai progresszió értékelése szekvenciálisan végzett képalkotó vizsgálatok segítségével történt a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2; prosztatarákkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoport) kritériumok (csontléziók esetén) és/vagy a Response Evaluation Criteria in Solid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

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

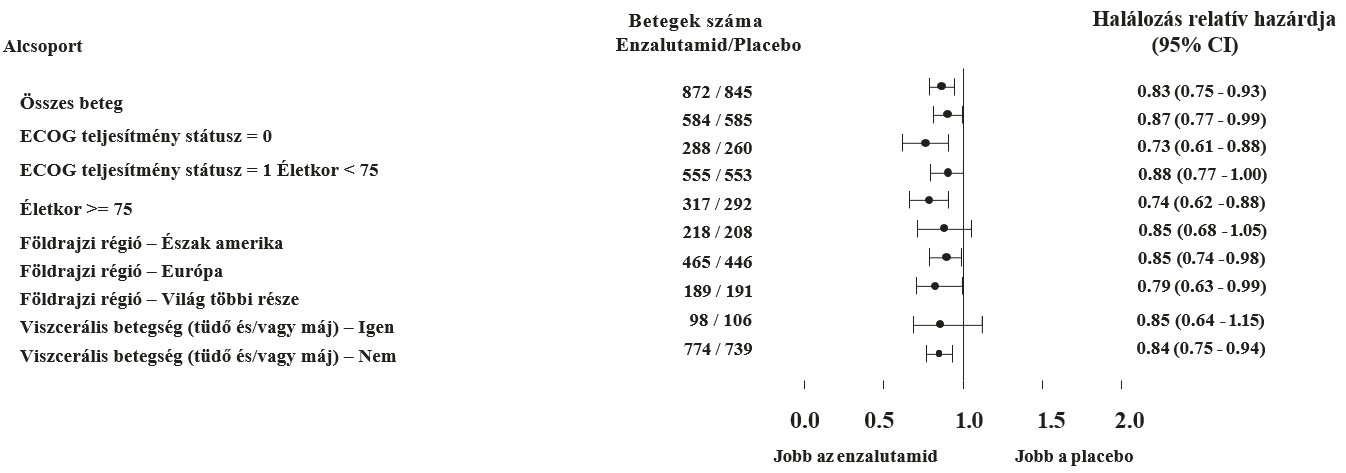
A PREVAIL vizsgálat 5 éves adatainak végső elemzése a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns, tartós emelkedettségét mutatta az enzalutamiddal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva [HR = 0,835, (95%-os CI: 0,75, 0,93); p-érték = 0,0008], annak ellenére, hogy a placebót kapók 28%-a enzalutamid‑kezelésre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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Enzalutamid (n = 872) | Placebo  (n = 845) |
| Előre meghatározott időközi elemzés |  |  |
| Halálesetek száma (%) | 241 (27,6%) | 299 (35,4%) |
| Medián túlélés, hónap (95%-os CI) | 32,4 (30,1, NR) | 30,2 (28,0, NR) |
| p-érték*1* | p < 0,0001 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,71 (0,60, 0,84) | |
| Frissített túlélés elemzés |  |  |
| Halálesetek száma (%) | 368 (42.2%) | 416 (49.2%) |
| Medián túlélés, hónap (95%-os CI) | 35,3 (32,2, NR) | 31,3 (28,8, 34,2) |
| p-érték*1* | p = 0,0002 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,77 (0,67, 0,88) | |
| 5 éves túlélés elemzés | | |
| Halálesetek száma (%) | 689 (79) | 693 (82) |
| Medián túlélés (hónap) (95%-os CI) | 35,5 (33,5, 38,0) | 31,4 (28,9, 33,8) |
| p‑érték*1* | p = 0,0008 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,835 (0,75, 0,93) | |
| NR = Nem érték el  1. A p-értéket a nem stratifikált lograng-próba alapján határozták meg.  2. A relatív hazárd értékét a nem stratifikált arányos hazárd modell alapján határozták meg. A <1 relatív hazárd az enzalutamid előnyét jelenti. | | |

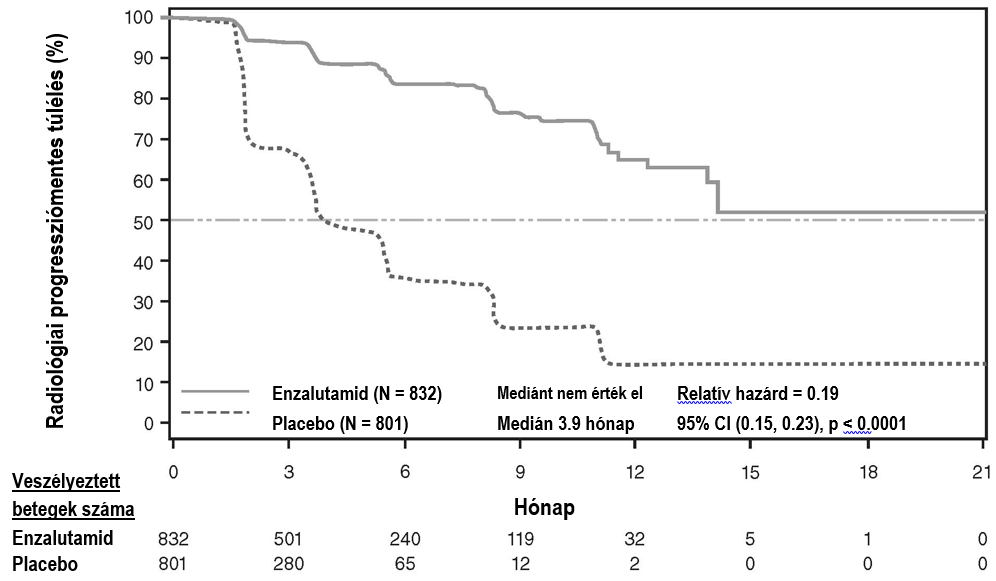


**9. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat 5 éves túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)**



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

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



Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

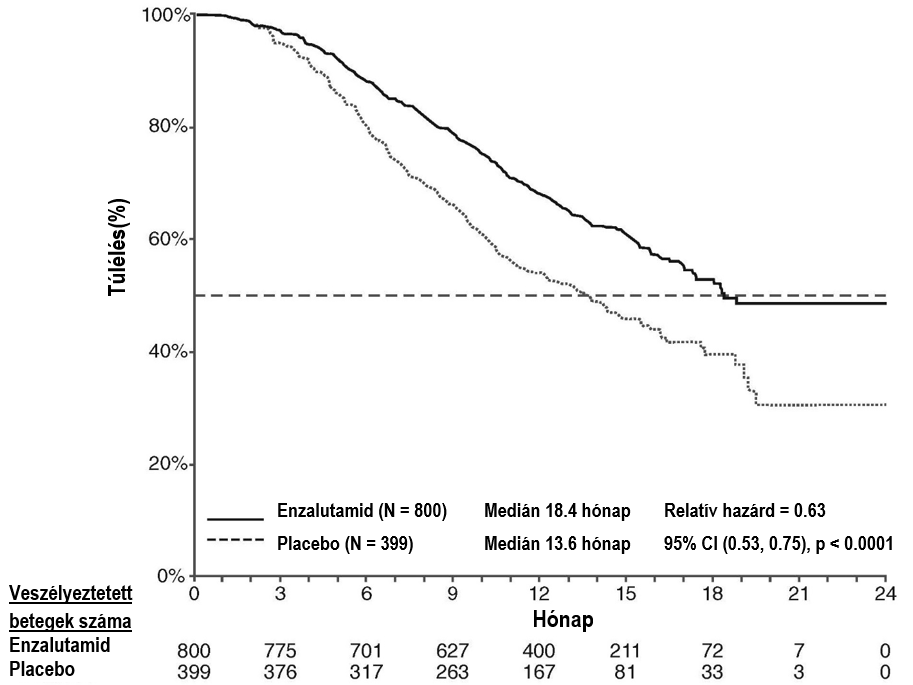
A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelték az enzalutamiddal kezelt betegek teljes túlélését a placebóhoz viszonyítva (6. táblázat és 12. és 13. ábra).

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

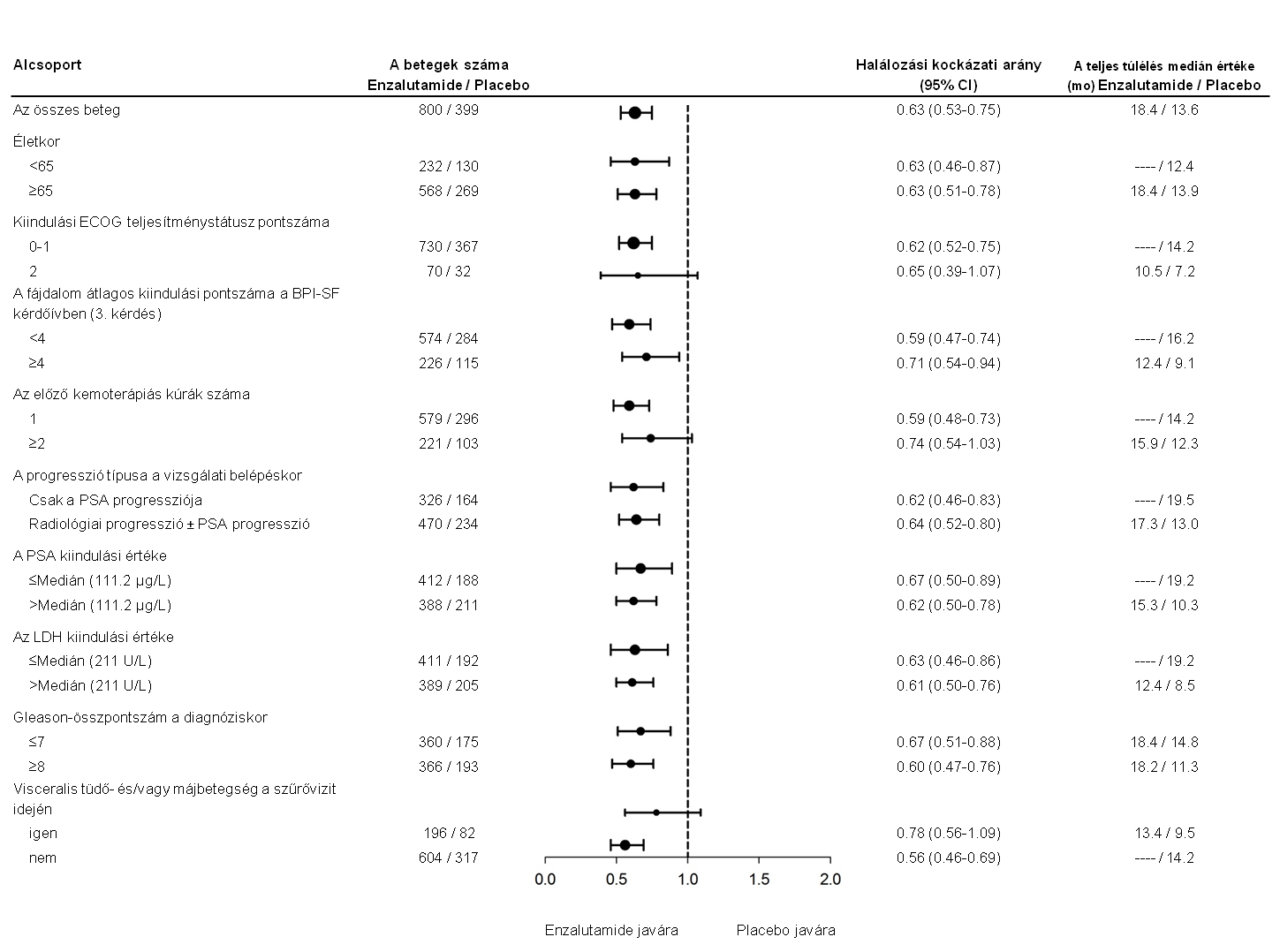
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Enzalutamid (n = 800)** | **Placebo (n = 399)** |
| Halál (%) | 308 (38,5%) | 212 (53,1%) |
| Medián túlélés (hónap) (95%-os CI) | 18,4 (17,3; NR) | 13,6 (11,3; 15,8) |
| p-érték*1* | p < 0,0001 | |
| Relatív hazárd (95%-os CI)*2* | 0,63 (0,53; 0,75) | |

NR = nem érték el

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



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



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

**13. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban – relatív hazárd és 95%-os konfidenciaintervallum**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

Az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait prosztatarákos betegeknél és egészséges felnőtt férfiaknál is értékelték. Az enzalutamid átlagos terminális felezési ideje (t1/2) a betegeknél egyszeri per os adagot követően 5,8 nap (tartomány: 2,8 nap - 10,2 nap) és a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg egy hónap alatt alakul ki. Napi per os alkalmazás mellett az enzalutamid az egyszeri dózis megközelítőleg 8,3‑szorosának megfelelő értékben halmozódik fel. A plazmakoncentráció napi ingadozása alacsony (a csúcs/minimális koncentráció aránya 1,25). Az enzalutamid elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, itt keletkezik aktív metabolitja, amely az ezalutamiddal azonos aktivitású és körülbelül azzal megegyező plazmakoncentrációban található meg a vérben.

Felszívódás

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

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

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

Klinikai alkalmazás mellett az enzalutamid a CYP3A4 erős, a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora, míg a CY2C8-ra nincs klinikailag jelentős hatása (lásd 4.5 pont).

Elimináció

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

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

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

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

Linearitás

A 40-160 mg-os dózistartományban nem figyeltek meg jelentős eltérést a lineáris dózisarányosságtól. Az enzalutamid és aktív metabolitjának egyensúlyi Cmin-értéke az egyes betegeknél állandó maradt a krónikus kezelés több, mint egy éves időtartama alatt is, amely az idővel történő lineáris farmakokinetikára utal az egyensúlyi állapot elérése után.

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

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

Rassz

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

Idősek

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

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

Az enzalutamid nem bizonyult genotoxikusnak a standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban. Egy 6 hónapig tartó, transzgenikus rasH2-egerekkel végzett vizsgálatban az enzalutamid nem mutatott carcinogenitási potenciált (neoplasticus elváltozások hiánya) 20 mg/kg per nap dózisig (AUC24h ~317 µg.h/ml), ami a naponta 160 mg enzalutamidot kapó mCRPC‑ben szenvedő betegeknél tapasztalt klinikai expozícióhoz (AUC24h~322 µg.h/ml) hasonló plazmaexpozíciót eredményezett.

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

Az enzalutamid *in vitro* nem volt fototoxikus.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tablettamag

Hipromellóz-acetát-szukcinát

Mikrokristályos cellulóz

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz

Talkum

Makrogol (8000)

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

40 mg filmtabletta

28 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE/alumínium buborékcsomagolás kartontárcában. Egy kartondoboz 112 filmtablettát (4 buborékcsomagolást) tartalmaz.

80 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PCTFE/alumínium buborékcsomagolás kartontárcában. Egy kartondoboz 56 filmtablettát (4 buborékcsomagolást) tartalmaz.

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

A Xtandi-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Hatásmechanizmusa és az egereknél megfigyelt embriofoetalis toxicitás miatt a Xtandi károsíthatja a fejlődő magzatot. A terhes vagy fogamzóképes nők védőeszköz, pl. gumikesztyű nélkül nem érintkezhetnek törött vagy sérült Xtandi tablettával. Lásd 5.3 pont „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”. A filmtablettákat nem szabad megrágni, elvágni vagy összetörni.

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

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

EU/1/13/846/002 (40 mg filmtabletta)

EU/1/13/846/003 (80 mg filmtabletta)

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

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

**II. MELLÉKLET**

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Hollandia

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

1. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

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

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

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

* **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg lágy kapszula

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szorbitot tartalmaz (E420).

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 lágy kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden.

Hollandia

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

EU/1/13/846/001 112 lágy kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

* 1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg lágy kapszula

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamidot tartalmaz lágy kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szorbitot tartalmaz (E420).

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 lágy kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg

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

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg

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

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmtabletta

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden.

Hollandia

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

EU/1/13/846/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg filmtabletta

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ, BLUE BOX-SZAL EGYÜTT**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg filmtabletta

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden.

Hollandia

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

EU/1/13/846/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 80 mg filmtabletta

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg filmtabletta

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 40 mg filmtabletta

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

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TÁRCA BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg filmtabletta

enzalutamid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xtandi 80 mg filmtabletta

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

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 40 mg

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

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xtandi 80 mg

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

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5 EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Xtandi 40 mg lágy kapszula**

enzalutamid

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

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

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Xtandi‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Xtandi‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

* már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,

vagy

* már a test más részeire is átterjedt és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,

vagy

* akiknél korábban eltávolították a prosztatát vagy sugárkezelésen estek át, és gyorsan emelkedik a PSA-értékük, de a rák nem terjedt át a test más részeire, és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonterápiára.

**Hogyan hat a Xtandi**

A Xtandi olyan gyógyszer, amely úgy hat, hogy gátolja az androgéneknek nevezett hormonok (például a tesztoszteron) aktivitását. Az androgének gátlásán keresztül az enzalutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejtjeinek növekedését és osztódását.

**2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt**

**Ne szedje a Xtandi‑t**

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Görcsrohamok

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

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

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

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

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

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

Új daganatos betegség kockázata (másodikként fellépő elsődleges rosszindulatú daganat)

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

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

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos nyelési nehézség

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott ennek a gyógyszernek a lenyelése, ideértve fuldoklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fuldoklást gyakrabban észlelték a kapszulát kapó betegek esetén, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A kapszulát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyelje le.

Ha nehézséget okoz Önnek nagy méretű kapszula lenyelése, illetve ha nyelészavar szerepel a kórelőzményeiben, akkor nehézséget okozhat a Xtandi kapszula lenyelése is, továbbá fuldoklás kockázata is fennállhat. Lehetőség van azonban Xtandi tabletta alkalmazására is – ezzel kapcsolatban forduljon kezelőorvosához.

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

* ha valaha is súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély alakult ki Önnél a Xtandi vagy más gyógyszerek szedését követően;
* ha bármilyen véralvadást gátló gyógyszert szed (pl. warfarin, acenokumarol, klopidogrel);
* ha kemoterápiát, például docetaxelt kap;
* ha májproblémái vannak;
* ha veseproblémái vannak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önnél:

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

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

A Xtandi-kezelés kapcsán súlyos bőrkiütést vagy bőrhámlást, hólyagosodást és/vagy szájfekélyeket jelentettek, a Stevens–Johnson-szindrómát is ideértve. Azonnal hagyja abba a Xtandi alkalmazását, és forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban ismertetett súlyos bőrreakciókhoz kapcsolódó tüneteket tapasztalja.

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

**Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

**Egyéb gyógyszerek és a Xtandi**

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

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

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

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

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

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

A Xtandi befolyásolhatja egyes, szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például a kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol) hatását, illetve megnövelheti a szívritmuszavarok kockázatát, ha egyidejűleg alkalmazzák bizonyos egyéb gyógyszerekkel [például metadon (fájdalomcsillapításra és kábítószer‑függőség esetén a méregtelenítés részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos mentális betegségek kezelésére alkalmazzák)].

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

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**A Xtandi szorbitot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni a Xtandi‑t?**

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

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

**A Xtandi bevétele**

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

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

**Ha az előírtnál több Xtandi‑t vett be**

Ha ez előírtnál több lágy kapszulát vett be, hagyja abba a Xtandi szedését és keresse fel kezelőorvosát. Fokozott lehet Önnél a görcsrohamok, vagy más mellékhatások kialakulásának kockázata..

**Ha elfelejtette bevenni a Xtandi‑t**

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

**Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését**

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

**Ha nehézséget okoz Önnek nagy méretű kapszula lenyelése, vagy nyelészavar szerepel a kórelőzményeiben**

Az enzalutamid-kapszula nem adható olyan betegnek, akinek nehézséget okoz nagy méretű kapszula lenyelése, illetve akinek nyelészavara van. Helyette az enzalutamid-tabletta alkalmazása javasolt.

Ha nehézséget okoz Önnek nagy méretű kapszula lenyelése, illetve ha nyelészavar szerepel a kórelőzményeiben, akkor nehézséget okozhat a Xtandi kapszula lenyelése is, továbbá fuldoklás kockázata is fennállhat. Lehetőség van azonban Xtandi tabletta alkalmazására is – ezzel kapcsolatban forduljon kezelőorvosához.

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

**Görcsrohamok**

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

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

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

**Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)**

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

**További lehetséges mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

Fáradtság, elesés, csonttörések, hőhullámok, magas vérnyomás.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, alacsony fehérvérsejtszám, emelkedett májenzimszintek a vérvizsgálaton (májprobléma jele lehet).

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

Izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás, EKG-elváltozások (QT‑szakasz megnyúlása), a gyógyszer lenyelésének nehézsége (ideértve a fuldoklást is), hasi panaszok (beleértve a hányingert is), bőrreakció vörös kiütésekkel vagy foltokkal, amelyek céltáblára emlékeztetnek, mivel sötétvörös közepüket halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (eritéma multiforme), továbbá egyéb súlyos bőrreakciók, amelyek hatására vöröses, nem kiemelkedő, céltáblához hasonló vagy kör alakú foltok jelennek meg a test felszínén, amelyek közepén gyakran hólyagok találhatók, bőrhámlás, a szájat, torkot, orrot, nemi szerveket és szemet érintő fekélyek – ezeket gyakran láz vagy influenzaszerű tünetek előzik meg (Stevens–Johnson-szindróma), bőrkiütések, hányás, az ajak, az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezkék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés, csökkent étvágy.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjUxYzA0YWM3ZTQ0M2Q2NzdkZjZjNjgwNTYyZGUyM2VhOjY6NzllYzplMTFlNjgxYzkzNGFiZjNmOTc2NjNiMjljNWI2NmZhZjMwNGMwYTAwMDZlOTJkMjE3NzYyYzRhMzQ4NjBlNmEwOnA6VDpO) található elérhetőségeken keresztül.

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

**5. Hogyan kell a Xtandi‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje be a lágy kapszulát, ha az szivárog, sérült, vagy ha a csomagolás megbontásának jeleit észleli.

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

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

**Mit tartalmaz a Xtandi?**

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

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

1. A Xtandi lágy kapszulák fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú lágy kapszulák (körülbelül 20 mm × 9 mm), az egyik oldalukon „ENZ” felirattal ellátva.
2. 112 db lágy kapszulát tartalmaz dobozonként, 4 db, egyenként 28 db lágy kapszulát tartalmazó buborékcsomagolást tartó tárcában.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

**Gyártó**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Hollandia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.: + 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 |  |

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

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

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Xtandi 40 mg filmtabletta**

**Xtandi 80 mg filmtabletta**

enzalutamid

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

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

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Xtandi‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Xtandi‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

* a prosztatadaganat már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,

vagy

* a betegség a test más részeire is átterjedt és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra,

vagy

* korábban eltávolították a prosztatát vagy sugárkezelésen estek át, és gyorsan emelkedik a PSA‑értékük, de a rák nem terjedt át a test más részeire, és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonterápiára.

**Hogyan hat a Xtandi**

A Xtandi olyan gyógyszer, amely úgy hat, hogy gátolja az androgéneknek nevezett hormonok (például a tesztoszteron) aktivitását. Az androgének gátlásán keresztül az enzalutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejtjeinek növekedését és osztódását.

**2. Tudnivalók a Xtandi szedése előtt**

**Ne szedje a Xtandi‑t**

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Görcsrohamok

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

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

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

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

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

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

Új daganatos betegség kockázata (másodikként fellépő elsődleges rosszindulatú daganat)

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

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

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos nyelési nehézség

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott ennek a gyógyszernek a lenyelése, ideértve fuldoklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fuldoklást gyakrabban észlelték kapszulát kapó betegek esetén, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A tablettát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyelje le.

A Xtandi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

* ha valaha is súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély alakult ki Önnél a Xtandi vagy más gyógyszerek szedését követően;
* ha bármilyen véralvadást gátló gyógyszert szed (pl. warfarin, acenokumarol, klopidogrel);
* ha kemoterápiát, például docetaxelt kap;
* ha májproblémái vannak;
* ha veseproblémái vannak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önnél:

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

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

A Xtandi-kezelés kapcsán súlyos bőrkiütést vagy bőrhámlást, hólyagosodást és/vagy szájfekélyeket jelentettek a Stevens–Johnson-szindrómát is ideértve. Azonnal hagyja abba a Xtandi alkalmazását, és forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban ismertetett súlyos bőrreakciókhoz kapcsolódó a tüneteket tapasztalja.

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

**Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

**Egyéb gyógyszerek és a Xtandi**

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

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

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

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

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

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

A Xtandi befolyásolhatja egyes, szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol) hatását, illetve megnövelheti a szívritmuszavarok kockázatát, ha egyidejűleg alkalmazzák bizonyos egyéb gyógyszerekkel [például metadon (fájdalomcsillapításra és kábítószer‑függőség esetén a méregtelenítés részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos mentális betegségek kezelésére alkalmazzák)].

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

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**A Xtandi nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni a Xtandi‑t?**

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

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

**A Xtandi bevétele**

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

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

**Ha az előírtnál több Xtandi‑t vett be**

Ha ez előírtnál több tablettát vett be, hagyja abba a Xtandi szedését és keresse fel kezelőorvosát. Fokozott lehet Önnél a görcsrohamok, vagy más mellékhatások kialakulásának kockázata.

**Ha elfelejtette bevenni a Xtandi‑t**

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

**Ha idő előtt abbahagyja a Xtandi szedését**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

**Görcsrohamok**

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

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

**Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)**

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

**További lehetséges mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

Fáradtság, elesés, csonttörések, hőhullámok, magas vérnyomás.

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, alacsony fehérvérsejtszám. emelkedett májenzimszintek a vérvizsgálaton (májprobléma jele lehet).

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

Izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás, EKG-elváltozások (QT‑szakasz megnyúlása), a gyógyszer lenyelésének nehézsége (ideértve a fuldoklást is), hasi panaszok (beleértve a hányingert is), bőrreakció vörös kiütésekkel vagy foltokkal, amelyek céltáblára emlékeztetnek, mivel sötétvörös közepüket halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (eritéma multiforme), továbbá egyéb súlyos bőrreakciók, amelyek hatására vöröses, nem kiemelkedő, céltáblához hasonló vagy kör alakú foltok jelennek meg a test felszínén, amelyek közepén gyakran hólyagok találhatók, bőrhámlás, a szájat, torkot, orrot, nemi szerveket és szemet érintő fekélyek – ezeket gyakran láz vagy influenzaszerű tünetek előzik meg (Stevens–Johnson-szindróma), bőrkiütések, hányás, az ajak, az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezkék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés, csökkent étvágy.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjUxYzA0YWM3ZTQ0M2Q2NzdkZjZjNjgwNTYyZGUyM2VhOjY6NzllYzplMTFlNjgxYzkzNGFiZjNmOTc2NjNiMjljNWI2NmZhZjMwNGMwYTAwMDZlOTJkMjE3NzYyYzRhMzQ4NjBlNmEwOnA6VDpO) található elérhetőségeken keresztül.

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

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

**Mit tartalmaz a Xtandi?**

* A készítmény hatóanyaga az enzalutamid.

Egy Xtandi 40 mg filmtabletta 40 mg enzalutamidot tartalmaz.

Egy Xtandi 80 mg filmtabletta 80 mg enzalutamidot tartalmaz.

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

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

A Xtandi 40 mg filmtabletták sárga, kerek filmtabletták, „E 40” mélynyomású jelöléssel ellátva.

112 db tablettát tartalmaz dobozonként, 4 db, egyenként 28 db tablettát tartalmazó buborékcsomagolást tartó tárcában.

A Xtandi 80 mg filmtabletták sárga, ovális filmtabletták, „E 80” mélynyomású jelöléssel ellátva.

56 db tablettát tartalmaz dobozonként, 4 db, egyenként 14 db tablettát tartalmazó buborékcsomagolást tartó tárcában.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Hollandia

**Gyártó**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Hollandia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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  Teл.: + 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 |  |

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

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján [(<http://www.ema.europa.eu>) található.](https://protect.checkpoint.com/v2/___http://www.ema.europa.eu___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOmEzMzI0YjU2MzM3YzEwOTRjOWZiYTk1M2VhMDgyYTUxOjY6ZDMyOToyZjM5YmYxNTNlMzUxODk4ZjFiMjYwYzM2OGQ0OWUwZjg3ZmM2NDVhNGYzY2Y2MDIzMzU3MjI5YjRkNDk1NTQ4OnA6VA)