

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xtandi - 40 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Xtandi - 40 mg mjúk hylki
Hvert mjúkt hylki inniheldur 40 mg af enzalutamídi.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Hvert mjúkt hylki inniheldur 57,8 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúk hylki.

Hvít til beinhvít, ílöng, mjúk hylki (um það bil 20 mm x 9 mm) með áprentuðu „ENZ“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xtandi er ætlað:

- sem einlyfjameðferð eða ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hááhættu (high-risk) lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) hjá fullorðnum karlmönnum sem geta ekki fengið björgunargeislameðferð (sjá kafla 5.1).
- ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC (metastatic hormone-sensitive prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við hááhættukrabbameini (high-risk) í blöðruhálskirtli án meinvarpa sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC án meinvarpa (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum sem eru einkennalausir eða með væg einkenni þar sem andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og krabbameinslyfjameðferð á ekki við, enn sem komið er (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm meðan á docetaxel-meðferð stendur eða eftir að henni er lokið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérmenntaðir lækningar með reynslu af meðhöndlun á krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með enzalutamídi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 160 mg af enzalutamídi (fjögur 40 mg mjúk hylki) sem stakur skammtur til inntöku daglega.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (CRPC) eða hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (mHSPC) sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Sjúklingar með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) með verulegum áhættuþáttum geta fengið meðferð með Xtandi með eða án LHRH-hliðstæðu. Hjá sjúklingum sem fá Xtandi með eða án LHRH-hliðstæðu er hægt að fresta meðferðinni ef PSA er ógreinanlegt ($< 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð. Hefja skal meðferðina aftur þegar PSA hefur hækkað í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám eða í $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður fengið aðalmeðferð með geislun. Ef PSA er greinanlegt ($\geq 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð skal halda meðferð áfram (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma á hann að taka ávísaðan skammt eins nálægt venjulegum tíma og hægt er. Ef sjúklingur gleymir skammti í heilan dag á hann að halda áfram meðferðinni daginn eftir með venjulegum dagskammti.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . gráðu eiturverkun eða óþolandi aukaverkun á að gera hlé á töku lyfsins í eina viku eða þangað til einkennin hafa minnkað niður í ≤ 2 . gráðu, þá á að hefja töku lyfsins á ný í sama eða minni skammti (120 mg eða 80 mg) ef það er réttlætanlegt.

Samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla ef mögulegt er. Ef gefa verður sjúklingi öflugan CYP2C8-hemil, skal minnka enzalutamidskammt niður í 80 mg einu sinni á sólarhring. Ef samhliða gjöf öflugra CYP2C8-hemils er hætt á að hefja aftur meðferð með sama skammti af enzalutamidi, sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP2C8-hemli hófst (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A, B eða C, talið í sömu röð). Hins vegar hefur komið fram lengdur helmingunartími enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun enzalutamids á ekki við hjá börnum þar sem lyfið er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum við krabbameini í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC), við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) eða hááhættu lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC).

Lyfjagjöf

Xtandi er til inntöku. Mjúku hylkin skal ekki tryggja, leysa upp eða opna heldur á að gleypa þau í heilu lagi með vatni og þau má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Lyfið má ekki gefa konum sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar (sjá kafla 4.6 og 6.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á krömpum

Notkun enzalutamids hefur verið tengd krömpum (sjá kafla 4.8). Ákvörðun um að halda áfram notkun Xtandi hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur skal taka á einstaklingsgrundvelli.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum sem þróaast hratt, þar á meðal flogum, höfuðverk, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum, með eða án hás blóðþrýstings. Greining PRES krefst staðfestingar með myndgreiningu af heila, helst með segulómum (MRI). Sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að hætta notkun Xtandi.

Annar illkynja sjúkdómur (Second Primary Malignancies)

Tilkynnt hafa verið tilfelli um annan illkynja sjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi í klínískum rannsóknum. Í 3. stigs klínískum rannsóknum voru þau tilvik sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi, og voru fleiri en hjá lyfleysu, krabbamein í þvágblöðru (0,3%), kirtilkrabbamein í ristli (0,2%), breytifrumukrabbamein (transitional cell carcinoma) (0,2%) og sortuæxli (0,2%).

Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust til læknisins ef þeir verða varir við teikn um blæðingu í meltingarfærum, auðsæja blóðmigu eða ef önnur einkenni, svo sem þváglátstregða eða áköf þváglátapörf, koma fram meðan á meðferð með enzalutamidi stendur.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá dæmi í kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða, þegar meðferð með enzalutamidi er hafin. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþéttni, ætti almennt að forðast samhliða notkun enzalutamids og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni margra ensíma, sem taka þátt í efnahvörfum, eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun samhliða warfaríni og kúmarín-líkum segavarnarlyfjum. Ef Xtandi er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (eins og warfaríni eða acenocoumaroli), skal auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta verður varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem enzalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Veruleg skerðing á lifrarástarfsemi

Komið hefur fram lengdur helmingunartími enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi, hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt. Þó má vænta þess að tíminn þar til jafnvægisþéttni og hámarks lyfjafræðilegri verkun er náð og tíminn fram að upphafi eða minnkun ensímverkjunar (sjá kafla 4.5) lengist.

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Þriðja stigs rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með nýlegt hjartadrep (á síðustu 6 mánuðum) eða hvíkula hjartaöng (á síðustu 3 mánuðum), hjartabilun af flokki III og IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) nema ef útfallsbrot vinstri slegils var $\geq 45\%$, hæglátt eða háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á. Þetta skal hafa í huga ef Xtandi er ávísað slíkum sjúklingum.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með Xtandi er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) ættu læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *torsade de pointes*.

Notkun ásamt krabbameinslyfjum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða notkunar Xtandi og frumueyðandi krabbameinslyfja. Samhliða lyfjagjöf enzalutamids hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið er í bláæð (sjá kafla 4.5). Þó er ekki hægt að útiloka aukna tíðni daufkyrningafæðar af völdum docetaxels.

Ofnæmisviðbrögð

Við notkun enzalutamids hafa komið fram ofnæmisviðbrögð sem einkennast af, en einskorðast ekki við, útbrot, bjúg í andliti, tungu, vörum eða koki (sjá kafla 4.8). Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) við notkun enzalutamids. Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast skal vel með húðviðbrögðum.

Xtandi sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC).

Niðurstöður EMBARK rannsóknarinnar benda til þess að Xtandi einlyfjameðferð, og ásamt andrógenbælandi meðferð séu ekki jafngild meðferðarúrræði hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Xtandi ásamt andrógenbælandi meðferð er talin æskilegasta meðferðarúrræðið að frátöldum tilvikum þar sem viðbót andrógenbælandi meðferðar getur valdið óásættanlegum eiturverkunum eða áhættu.

Hjálparefni

Xtandi inniheldur 57,8 mg af sorbitóli (E420) í hverju mjúku hylki.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir enzalutamidi

CYP2C8-hemlar

CYP2C8 gegnir mikilvægu hlutverki í brotthvarfi enzalutamids og myndun virka umbrotsefnis þess. Eftir að gemfibrozil (600 mg tvisvar á sólarhring), sem er öflugur CYP2C8-hemill, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, hækkaði AUC enzalutamids um 326% á meðan C_{max} enzalutamids lækkaði um 18%. Summa enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 77% á meðan C_{max} lækkaði um 19%. Forðast skal notkun öflugra hemla (t.d. gemfibrozils) CYP2C8 eða gæta varúðar við notkun þeirra, meðan á meðferð með enzalutamidi stendur. Ef gefa verður sjúklingum öflugan CYP2C8-hemil á að minnka skammt enzalutamids niður í 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-hemlar

CYP3A4 gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum enzalutamids. Eftir að itraconazol, sem er öflugur CYP3A4-hemill (200 mg einu sinni á sólarhring) var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku hækkaði AUC enzalutamids um 41% á meðan C_{max} var óbreytt. Summa óbundins enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 27% á meðan C_{max} var aftur óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

CYP2C8- og CYP3A4-virkjar

Eftir að rifampin (600 mg einu sinni á sólarhring), sem er miðlungsöflugur CYP2C8-virki og öflugur CYP3A4-virki, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, lækkaði AUC enzalutamids og virka

umbrotsefnisins um 37% á meðan C_{max} var óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP2C8- og CYP3A4-virkjum.

Möguleikar á að enzalutamid hafi áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Virkjun ensíma

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og eykur myndun margra ensíma og flutningspróteina. Þess vegna er búist við milliverkun við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma eða flutningspróteina. Lækkun plasmabéttni getur orðið töluverð og leitt til verkunarbrests eða dregið úr verkun. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna. Ensím sem gætu virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og þörmum, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og úridín-5'-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasi (UGT – ensím sem stuðla að glúkónúríd tengingu). Sum flutningsprótein gætu einnig virkjast, t.d. MRP2 (multidrug resistance-associated protein) og OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo rannsóknir hafa sýnt að enzalutamid er öflugur virki CYP3A4 og miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19. Gjöf enzalutamids (160 mg einu sinni á sólarhring), ásamt stökum skammti hvarfefna sem eru næm fyrir CYP, hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein leiddi til 86% lækkunar á AUC midazolams (CYP3A4-hvarfefni), 56% lækkunar á AUC S-warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) og 70% lækkunar á AUC omeprazols (CYP2C19-hvarfefni). Hugsanlegt er að UGT1A1 hafi jafnframt virkjast. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration), hafði Xtandi (160 mg einu sinni á dag) engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið var í bláæð (75 mg/m² sem innrennsli á 3ja vikna fresti). AUC-gildi docetaxels lækkaði um 12% [hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) = 0,882 (90% öryggisbil: 0,767; 1,02)] á meðan C_{max} lækkaði um 4% [GMR = 0,963 (90% öryggisbil: 0,834; 1,11)].

Búist er við milliverkunum við ákveðin lyf sem hverfa á brott vegna umbrota eða virks flutnings. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, skal forðast notkun þessara lyfja eða gæta varúðar við notkun þeirra. Grunur leikur á að meiri hætta sé á lifrarskemmdum eftir gjöf parasetamóls hjá sjúklingum sem eru samhliða á lyfjum sem virkja ensím.

Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en ekki eingöngu:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, tramadol)
- Sýklalyf (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- Krabbameinslyf (t.d. cabazitaxel)
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproic-sýra)
- Geðrofslyf (t.d. haloperidol)
- Segavarnarlyf (t.d. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablokkar (t.d. bisoprolol, propranolol)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil)
- Hjartaglykósíðar (t.d. digoxin)
- Barksterar (t.d. dexamethason, prednisolon)
- Andveirulyf við HIV (t.d. indinavir, ritonavir)
- Svefnlyf (t.d. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Ónæmisbælandi lyf (t.d. tacrolimus)
- Prótonpumpuhamlar (t.d. omeprazol)
- Statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. atorvastatin, simvastatin)
- Skjaldkirtilslyf (t.d. levothyroxin)

Heildar virkjunarmöguleikar enzalutamids koma hugsanlega ekki að fullu fram fyrir en u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferðin hefst, þegar jafnvægi á plasmabéttni hefur náðst, enda þótt sum virkjunaráhrif geti

komið fyrir í ljós. Meta skal sjúklinga, sem nota lyf sem eru hvarfefni CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1, með tilliti til hugsanlegrar minnkunar lyfjafræðilegrar verkunar (eða aukinnar verkunar þegar virk umbrotsefni myndast) á fyrsta mánuði meðferðar með enzalutamídi og íhuga skal skammtaaðlögun eftir því sem á við. Vegna langs helmingunartíma enzalutamíds (5,8 dagar, sjá kafla 5.2) geta áhrif á ensím verið viðvarandi í einn mánuð eða lengur, eftir að notkun enzalutamíds er hætt. Þegar meðferð með enzalutamídi er hætt getur reynst nauðsynlegt að minnka smám saman skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Hvarfefni CYP2C8 og CYP1A2

Enzalutamídi (160 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt mikilvægum breytingum á AUC eða C_{max} koffíns (hvarfefni CYP1A2) eða pioglitazons (hvarfefni CYP2C8). AUC pioglitazons hækkaði um 20% á meðan C_{max} lækkaði um 18%. AUC koffíns lækkaði um 11% og C_{max} um 4%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni CYP1A2 eða CYP2C8 er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni P-gp

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamídi geti hamlað útlæðisflutningspróteininu P-gp. Við jafnvægi hafði enzalutamídi væg hamlandi áhrif á P-gp í rannsókn sem gerð var á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt til inntöku af digoxíninu á undan og samhliða enzalutamídi en digoxín er hvarfefni P-gp og notað sem mælikvarði á virkni þess (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamídi einu sinni á dag). AUC fyrir digoxín jókst um 33% og C_{max} um 17%. Lyf með þröngt meðferðarbil, sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran, etexilat, digoxín) skal nota með varúð samhliða Xtandi og þörf gæti verið á aðlögun skammta til þess að viðhalda ákjósanlegri plasmáþéttni.

Hvarfefni BCRP

Við jafnvægi hafði enzalutamídi ekki þýðingarmiklar breytingar á útsetningu fyrir rosuvastatíni sem er hvarfefni BCRP (breast cancer resistance protein) og notað sem mælikvarði á virkni þess hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt af rosuvastatíni til inntöku fyrir og samhliða gjöf enzalutamíds (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamídi einu sinni á dag). AUC fyrir rosuvastatín minnkaði um 14% en C_{max} jókst um 6%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni BCRP er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni MRP2, OAT3 og OCT1

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun MRP2 (í þörmum) og jafnframt OAT3 (organic anion transporter 3) og OCT1 (organic cation transporter 1) (altækt). Fræðilega séð er einnig möguleiki á virkjun þessara flutningspróteina og tengslaáhrifin eru enn sem komið er ekki þekkt.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, ætti að íhuga vandlega samhliða notkun Xtandi með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað Torsade de pointes. Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramídi) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalól, dofetilídi, ibutilídi), metadón, moxifloxacín, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir enzalutamídi

Fæða hefur ekki áhrif á umfang útsetningar fyrir enzalutamídi. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

4.6 Frjósemi, meðgang og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xtandi á meðgöngu hjá mönnum og lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á fóstur eða valdið fósturláti ef konur taka það á meðgöngu (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki er vitað hvort enzalutamid eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Nota á smokka fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð með enzalutamidi lýkur, ef sjúklingur stundar kynlíf með þungaðri konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri á að nota smokk ásamt annarri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Konur sem eru eða gætu orðið þungaðar mega ekki nota enzalutamid (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Brjóstagjöf

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Ekki er þekkt hvort emzalutamid sé til staðar í brjóstamjólk. Enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Dýrarrannsóknir sýndu að enzalutamid hefur áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xtandi getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, þar sem greint hefur verið frá geðrænum og taugafræðilegum aukaverkunum, þ.m.t. krampi (sjá kafla 4.8). Upplýsa ætti sjúklinga um hugsanlega hættu á geðrænum eða taugafræðilegum aukaverkunum við akstur eða notkun véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif enzalutamids á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þröttleysi/þreyta, hitasteypa, háþrýstingur, beinbrot og byltur. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars blóðþurrðarhjartasjúkdómur og krampi.

Krampi kom fyrir hjá 0,6% sjúklinga sem fengu enzalutamid, 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 0,3% sjúklinga sem fengu bicalutamid.

Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamid hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni hér fyrir neðan. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð Tíðni ekki þekkt*: blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*: bjúgur í andliti, bjúgur í tungu, bjúgur á vörum, bjúgur í koki
Geðræn vandamál	Algengar: kvíði Sjaldgæfar: ofsjónir
Taugakerfi	Algengar: höfuðverkur, minnisskerðing, minnisleysi, athyglisröskun, bragðtruflun, fótaóeirðarheilkenni, vitglöp Sjaldgæfar: krampi [‡] Tíðni ekki þekkt*: afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
Hjarta	Algengar: blóðþurrðarhjartasjúkdómur [†] Tíðni ekki þekkt*: QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hitasteypa, hábrýstingur
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt*: ógleði, uppköst, niðurgangur
Húð og undirhúð	Algengar: húðþurrkur, kláði Tíðni ekki þekkt*: regnbogaroði, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar: beinbrot [‡] Tíðni ekki þekkt*: vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar: brjóstastækkun hjá körlum, verkur í geirvörtum [#] , eymsli í brjóstum [#]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: þróttleysi/þreyta
Áverkar, eitránir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar: byltur

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu.

‡ Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum (Standardized MedDRA Query) yfir „krampa“ sem nær yfir krampa, alflog, samsett staðflog, staðflog og síflog. Þetta nær yfir mjög sjaldgæf tilfelli af kröpum með fylgikvillum sem leiða til dauða.

† Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum yfir „hjartadrep“ og „aðra blóðþurrðarhjartasjúkdóma“ sem nær yfir eftirfarandi valheiti sem sáust hjá a.m.k. tveimur sjúklingum í slembaðri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu: hjartaöng, kransæðasjúkdómur, hjartadrep, bráður kransæðasjúkdómur, óstöðug hjartaöng, blóðþurrð í hjarta og kransæðakölkun.

‡ Nær yfir öll valheiti með orðinu „brot“ á beinum.

Aukaverkanir við enzalutamid einlyfjameðferð.

(MedDRA=Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar - Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampi

Í klínískum samanburðarrannsóknum fékk 31 sjúklingur (0,6%) krampa af 5.110 sjúklingum sem fengu daglegan skammt af 160 mg af enzalutamidi, en fjórir sjúklingar (0,1%) sem fengu lyfleysu og einn sjúklingur (0,3%) sem fékk bicalutamid, fékk krampa. Skammtur virðist hafa mikilvægt forspárgildi varðandi hættu á krampa eins og endurspeglast í upplýsingum úr forklínískum rannsóknum og rannsókn á stækkandi skömmtum. Í klínísku samanburðarrannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu fengið krampa eða voru með áhættuþætti krampa útilokaðir frá rannsókninni.

Í 9785-CL-0403 (UPWARD) einarma rannsókn þar sem tíðni krampa hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir krömpum var metin (þar sem 1,6% voru með sögu um krampa) fengu 8 (2,2%) af 366 sjúklingum á meðferð með enzalutamidi krampa. Miðgildi meðferðarlengdar var 9,3 mánuðir.

Ekki er vitað á hvaða hátt enzalutamid lækkar hugsanlega krampaþröskuld en það gæti tengst upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum, sem sýna að enzalutamid og virka umbrotsefni þess binst GABA-stýrðum klóríðgöngum.

Blóðþurrðarhjartasjúkdómur

Í klínískum slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fram hjá 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð (ADT) samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Fjórtán (0,4%) sjúklingar sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð og 3 (0,1%) sjúklingar sem fengu lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð fengu blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Í EMBARK rannsókninni kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fyrir hjá 5,4% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og 9% sjúklinga sem fengu enzalutamid einlyfjameðferð. Enginn sjúklingur sem fékk meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og einn (0,3%) sjúklingur sem fékk enzalutamid einlyfjameðferð fékk blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Brjóstastækkun hjá körlum

Í EMBARK rannsókninni kom brjóstastækkun hjá körlum (öll stig) fyrir hjá 29 af 353 sjúklingum (8,2%) sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og 159 af 354 sjúklingum (44,9%) sem fengu enzalutamid einlyfjameðferð. Brjóstastækkun hjá körlum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og kom fyrir hjá 3 sjúklingum (0,8%) sem fengu enzalutamid einlyfjameðferð.

Verkur í geirvörtum

Í EMBARK rannsókninni kom verkur í geirvörtum (öll stig) fyrir hjá 11 af 353 sjúklingum (3,1%) sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og 54 af 354 sjúklingum (15,3%) sem fengu enzalutamid einlyfjameðferð. Verkur í geirvörtum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi eða enzalutamid einlyfjameðferð.

Eymsli í brjóstum

Í EMBARK rannsókninni komu eymsli í brjóstum (öll stig) fyrir hjá 5 af 353 sjúklingum (1,4%) sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi og 51 af 354 sjúklingum (14,4%) sem fengu enzalutamid einlyfjameðferð. Eymsli í brjóstum af 3. stigi eða hærra komu ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi ásamt leuprolidi eða enzalutamid einlyfjameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert mótefni er til við enzalutamidi. Ef til ofskömmunar kemur á að hætta meðferð með enzalutamidi og hefja almennar stuðningsaðgerðir með það í huga að helmingunartíminn er 5,8 dagar. Sjúklingar gætu verið í aukinni hættu á krömpum eftir ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verku: andhormón og skyld lyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB04

Verkunarháttur

Þekkt er að blöðruhálskirtilskrabbamein er næmt fyrir andrógeni og að það svari hömlun á boðum andrógen-viðtaka. Þrátt fyrir litla eða jafnvel ógreinanlega þéttni andrógens í sermi halda boð andrógen-viðtaka áfram að stuðla að versnun sjúkdómsins. Örvun æxlisfrumuvaxtar fyrir tilstilli andrógen-viðtaka krefst staðsetningar í kjarna og bindingar við DNA. Enzalutamid er öflugur hemill á boð andrógen-viðtaka sem blokkar nokkur þrep í boðleiðum hans. Enzalutamid hamlar með samkeppni andrógentengingu við andrógen-viðtaka og hamlar þar af leiðandi yfirfærslu virkjaðra viðtaka yfir í kjarna og hamlar tengslum virkjaðs andrógen-viðtaka við DNA, jafnvel þegar tjáning andrógen-viðtaka er óhófleg og í blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumum sem eru ónæmar fyrir andrógenum. Meðferð með enzalutamidi dregur úr vexti blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna og getur stuðlað að dauða krabbameinsfrumna og minnkun æxlis. Í forklínískum rannsóknum skorti enzalutamid örvandi virkni á andrógen-viðtaka.

Lyfhrif

Í 3. stigs klínískri rannsókn (AFFIRM) hjá sjúklingum sem ekki hafði gagnast fyrri krabbameinsmeðferð með docetaxel, lækkaði gildi mótetnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)) um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildi hjá 54% sjúklinganna sem fengu meðferð með enzalutamidi, samanborið við 1,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Í annarri 3. stigs klínískri rannsókn (PREVAIL) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Í 2. stigs klínískri rannsókn (TERRAIN) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 82,1% á móti 20,9% (mismunur = 61,2%, $p < 0,0001$).

Í einarma rannsókn (9785-CL-0410) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið minnst 24 vikna meðferð með abirateroni (ásamt prednisoni) var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu hjá 22,4%. Í samræmi við fyrri sögu um notkun krabbameinslyfja var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi hjá 22,1% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður og hjá 23,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður.

Í klínísku rannsókninni MDV3100-09 (STRIVE) á CRPC án meinvarpa og með meinvörpum kom marktækt herra svörunarlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 81,3% á móti 31,3% (mismunur = 50,0%, $p < 0,0001$).

Í klínísku rannsókninni MDV3100-14 (PROSPER) á CRPC án meinvarpa kom marktækt herra svörunarlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu 76,3% á móti 2,4% (mismunur = 73,9%, $p < 0,0001$).

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun enzalutamids í þremur slembiröðuðum, fjölsetra, 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hjá sjúklingum með versnandi krabbamein í blöðruhálskirtli þar sem andrógenbælandi meðferð (androgen deprivation therapy) brást [LHRH-hliðstæða eða eftir brotnám beggja eistna]. PREVAIL rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð en AFFIRM rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem höfðu áður fengið docetaxel og PROSPER rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC án meinvarpa. Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum með mHSPC í fjölsetra, 3. stigs klínískri

samanburðarrannsókn með lyfleysu [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Í annarri slembiraðaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu [MDV3100 13 (EMBARC)] var sýnt fram á verkun hjá sjúklingum með hááhættu BCR nmHSPC. Sjúklingarnir fengu allir meðferð með LHRH-hliðstæðu eða gengust undir brottnám beggja eistna, nema annað sé tekið fram.

Í meðferðarörmunum var Xtandi gefið til inntöku í skammtinum 160 mg á sólarhring. Í klínísku rannsóknunum fimm (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fengu sjúklingar lyfleysu í samanburðarminnum en þeim var ekki skylt að taka prednisón.

Einar og sér segja breytingar á þéttni PSA í sermi ekki alltaf til um klínískan ávinning. Þess vegna var í rannsóknunum fimm mælt með því að sjúklingar héldu áfram rannsóknarmeðferðinni þar til skilyrði til að fresta eða hætta meðferð væru uppfyllt eins og tilgreint er í hverri rannsókn fyrir sig hér á eftir.

Rannsókn MDV3100-13 (EMBARC) (sjúklingar með hááhættu BCR HSPC án meinvarpa)

Í EMBARK rannsókninni voru 1.068 sjúklingar með hááhættu BCR nmHSPC sem var slembiraðað 1:1:1 til að fá meðferð með enzalutamídi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð (N = 355), enzalutamídi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring í opinni einlyfjameðferð (N = 355) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð (N = 358) (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem leuprolíð). Allir sjúklingar höfðu áður gengist undir endanlega meðferð með blöðruhálskirtilsnámi eða geislameðferð (þ.m.t. nærgeislun) eða hvoru tveggja, í lækningaskyni. Sjúklingar þurftu að vera með sjúkdóm án meinvarpa staðfestan með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review) og hááhættu lífefnafræðilega endurkomu (skilgreind með PSA tvöföldunartíma ≤ 9 mánuðir). Sjúklingar þurftu einnig að vera með PSA gildi ≥ 1 ng/ml ef þeir höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám (með eða án geislameðferðar) sem aðalmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða PSA gildi að minnsta kosti 2 ng/ml yfir lægsta gildi ef þeir höfðu aðeins fengið geislameðferð áður. Sjúklingar sem höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám og voru hæfir til að fá björgunargeislameðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingum var lagskipt eftir PSA skimun (≤ 10 ng/ml samanborið við > 10 ng/ml), PSA tvöföldunartíma (≤ 3 mánuðir samanborið við > 3 mánuðir samanborið við ≤ 9 mánuðir) og fyrri hormónameðferð (fyrri hormónameðferð samanborið við enga fyrri hormónameðferð). Hjá sjúklingum með ógreinanleg PSA gildi ($< 0,2$ ng/ml) í viku 36 var meðferðin stöðvuð í viku 37 og síðan hafin aftur þegar PSA gildin hækkuðu í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem höfðu áður gengist undir brottnám blöðruhálskirtils eða $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir blöðruhálskirtilsnám. Hjá sjúklingum þar sem PSA gildi voru greinanleg í viku 36 ($\geq 0,2$ ng/ml) hélt meðferðin áfram án tímabundinnar stöðvunar þar til viðmiðum til að hætta meðferð fyrir fullt og allt var náð. Meðferð var hætt varanlega þegar versnun sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu var staðfest með miðlægu mati eftir upphaflegt staðbundið mat.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs við slembiröðun var 69 ár (á bilinu: 49,0–93,0). Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru hvítir (83,2%), 7,3% voru asískir og 4,4% voru svartir. Miðgildi fyrir tvöföldunartíma PSA var 4,9 mánuðir. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga höfðu áður fengið endanlega meðferð með blöðruhálskirtilsnámi, 75% sjúklinga höfðu áður fengið geislameðferð (þ.m.t. nærgeislun) og 49% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með hvoru tveggja. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga voru með Gleason-stig ≥ 8 . Við skráningu í rannsóknina voru gildi á ECOG-færnisbátt (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 hjá 92% sjúklinga og 1 hjá 8% sjúklinga.

Aðalendapunkturinn var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamíd ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Lifun án meinvarpa var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli í rannsókn, hvort sem kom á undan.

Aukaendapunktur, prófaðir með tilliti til margfalds samanburðar, sem voru metnir voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu æxlishefjandi meðferð og heildarlifun. Annar aukaendapunktur, prófaður með tilliti til margfalds samanburðar, var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamid einlyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð.

Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð og sem einlyfjameðferð sýndi tölfræðilega marktæka framför á lifun án meinvarpa samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Helstu niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 2.

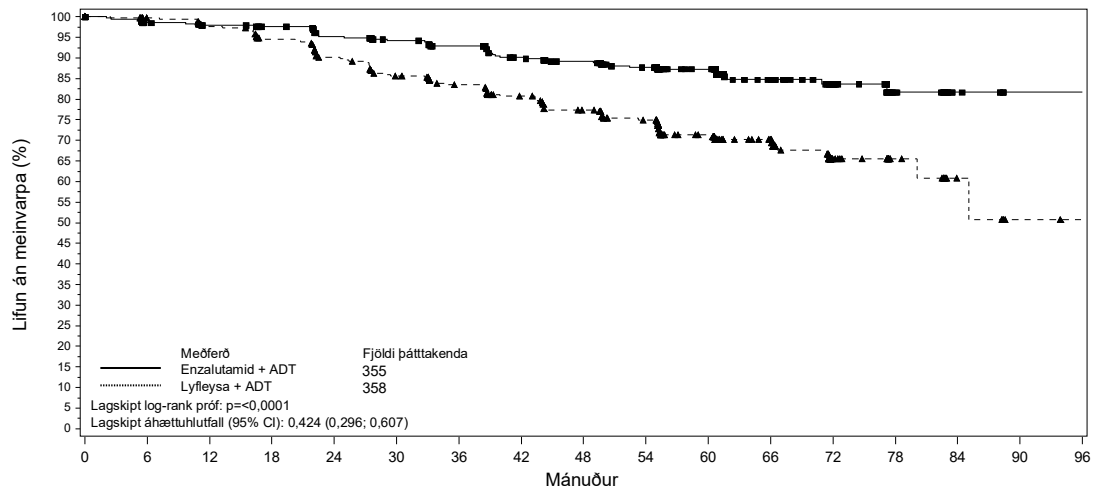
Tafla 2: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð, lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð eða enzalutamid sem einlyfjameðferð í EMBARK rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

	Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 355)	Lyfleysa ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 358)	Enzalutamid sem einlyfjameðferð (N = 355)
Lifun án meinvarpa¹			
Fjöldi tilvika (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tími fram að PSA versnun⁶			
Fjöldi tilvika (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tími fram að nýrri æxlishefjandi meðferð			
Fjöldi tilvika (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Heildarlifun⁸			
Fjöldi tilvika (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)

	Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 355)	Lyfleysa ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 358)	Enzalutamid sem einlyfjameðferð (N = 355)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

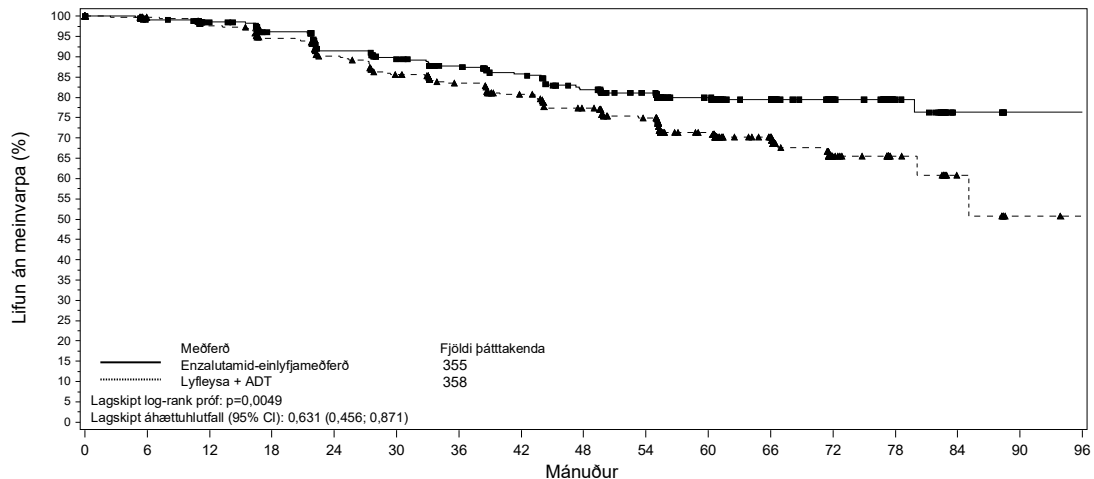
NR = Ekki náð.

1. Miðgildi eftirfylgnitíma 61 mánuður.
2. Byggt á því tilviki sem gerist fyrst (versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfall).
3. Byggt á Kaplan-Meier mati.
4. Áhættuhlutfall er byggt á Cox regression líkani sem er lagskipt eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrri hormónameðferð.
5. Tvíhliða P-gildi er byggt á lagskiptu log-rank prófi eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrri hormónameðferð.
6. Byggt á versnun PSA sem samræmist viðmiðum vinnuhóps Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Miðað við fyrstu notkun æxlishefjandi lyfja við krabbameini í blöðruhálskirtli eftir upphaf rannsóknar.
8. Byggt á fyrirfram tilgreindri milligreiningu með lokadegi gagna 31. janúar 2023 og miðgildi eftirfylgnitíma 65 mánuðir.
9. Niðurstaðan náði ekki fyrirfram tilgreinda tvíhliða marktæknistíginu $p \leq 0,0001$.



Enzalutamid + ADT: Sjúklingar í hættu	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Lyfleysa + ADT: Sjúklingar í hættu	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Mynd 1: Kaplan-Meier lifunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)



Enzalutamid-einlyfjameðferð:																		
Sjúklingar í hættu	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0	0
Lyfleysa + ADT:																		
Sjúklingar í hættu	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0	0

Mynd 2: Kaplan-Meier lífunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid sem einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)

Eftir gjöf andrógenbælandi meðferðar sem enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð, lækkuðu gildi testósteróns hratt niður að vönunargildum og héldust lág fram að meðferðarhléi eftir 37 vikur. Eftir meðferðarhlé hækkuðu testósteróngildin smám saman þar til þau nálguðust upphafsgildi. Þau lækkuðu aftur að vönunargildum þegar meðferð var hafin að nýju. Í enzalutamid einlyfjaarminum hækkuðu gildi testósteróns eftir að meðferð hófst og nálguðust aftur upphafsgildi þegar gert var hlé á meðferð. Þau hækkuðu svo enn á ný eftir að enzalutamid meðferð var hafin að nýju.

9785-CL-0335 (ARCHES) rannsókn (sjúklingar með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli (HSPC) með meinvörpum)

ARCHES rannsóknin tók til 1.150 sjúklinga með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) sem slembiræðið var 1:1 til að fá meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð (ADT) eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem hormónahvarfsmeðferð með LHRH-hliðstæðu eða brotnám beggja eistna). Sjúklingar fengu enzalutamid 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 574) eða lyfleysu (N = 576).

Sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum samkvæmt jákvæðri niðurstöðu úr beinaskanni (fyrir beinasjúkdóm) eða meinsemdir með meinvörpum samkvæmt sneiðmynd eða segulómun (fyrir mjúkvæf) voru hæfir til þátttöku. Sjúklingar þar sem útbreiðsla sjúkdóms takmarkaðist við eitla á mjaðmasvæði voru ekki hæfir til þátttöku. Sjúklingum var leyft að fá allt að 6 lotur af docetaxeli þar sem meðferð var lokið innan tveggja mánaða frá degi 1 og ekkert benti til versunar sjúkdóms meðan á meðferð með docetaxeli stóð eða þegar henni var lokið. Sjúklingar með meinvörp í heila eða grun um meinvörp í heila eða virkan sjúkdóm í innanskúmsbili (leptomeningeal) eða með sögu um flog eða þætti sem geta valdið flogum voru útilokaðir.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 70 ár í báðum meðferðarhópunum. Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru hvítir (80,5%), 13,5% asískir og 1,4% svartir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor var 0 hjá 78% sjúklinga og 1 hjá 22% sjúklinga við inngöngu í rannsóknina. Sjúklingum var lagskipt eftir litlu á móti miklu umfangi sjúkdóms og fyrri meðferð með docetaxeli við krabbameini í blöðruhálskirtli. Þrjátíu og sjö prósent sjúklinga voru með lítið umfang sjúkdóms og 63% voru með

mikið umfang sjúkdóms. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga höfðu ekki áður fengið meðferð með docetaxeli, 2% höfðu fengið 1-5 meðferðarlotur og 16% höfðu fengið 6 meðferðarlotur. Samhliðameðferð með docetaxeli var ekki leyfð.

Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS (radiographic progression-free survival)), byggð á óháðri miðlægri endurskoðun, var aðalendapunkturinn sem skilgreindur var sem tíminn frá slembiröðun fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli (af einhverjum orsökum frá slembiröðun að 24 vikum frá því að gjöf rannsóknarlyfsins var hætt), hvað sem kom fyrir fyrst.

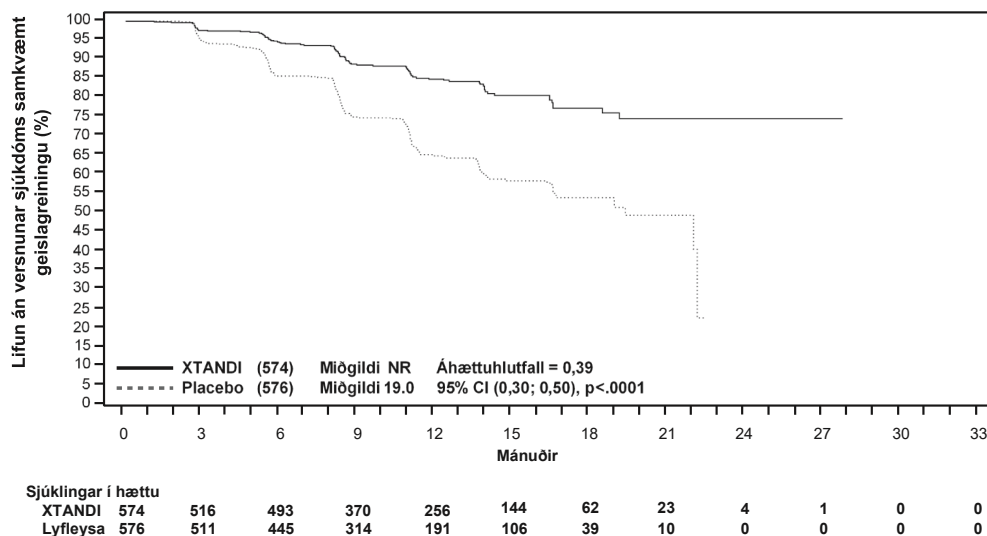
Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 61% lækkun á hættu á rPFS tilviki samanborið við lyfleysu [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Samræmi var á niðurstöðum m.t.t. rPFS hjá sjúklingum með mikið eða lítið umfang sjúkdóms og sjúklingum hvort sem þeir höfðu fengið meðferð með docetaxeli áður eða ekki. Miðgildi tíma fram að rPFS tilviki náðist ekki í enzalutamid arminum og var 19,0 mánuðir (95% CI: 16,6; 22,2) í lyfleysuarminum.

Tafla 3: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum í meðferð með annaðhvort enzalutamidi eða lyfleysu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

	Enzalutamid ásamt ADT (N = 574)	Lyfleysa ásamt ADT (N = 576)
Aðalendapunktur		
Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu		
Fjöldi tilvika (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-gildi ²	p < 0,0001	

NR = Ekki náð.

1. Reiknað með Brookmeyer og Crowley aðferð.
2. Lagskipt samkvæmt umfangi sjúkdóms (lítið samanborið við mikið) og fyrri notkun docetaxels (já eða nei).

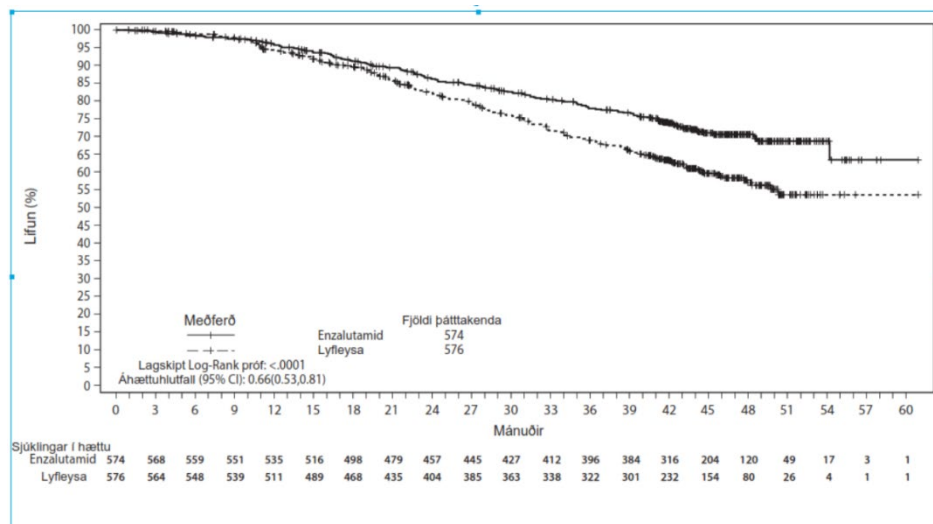


Mynd 3: Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

Lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metnir voru í rannsókninni þ.m.t. tími fram að PSA versnun, tími fram að því að ný æxlisemjandi meðferð hófst, hlutfall PSA sem var ekki greinanlegt (lækkun í < 0,2 mikróg/l) og hlutlægt svörunarhlutfall (RECIST 1.1 á grundvelli sjálfstæðrar endurskoðunar).

Fyrir alla þessa aukaendapunkta var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu.

Annar lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metinn var í rannsókninni var heildarlífur. Í fyrirframskilgreindri lokagreiningu á heildarlífur, sem var gerð eftir 356 dauðsföll, var sýnt fram á 34% minnkaða hættu á dauðsfalli sem var tölfræðilega marktækt hjá hópnum sem fékk enzalutamíð samkvæmt slembivali samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu samkvæmt slembivali [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Miðgildi heildarlífunar náðist í hvorugum meðferðarhópnum. Áætlað miðgildi eftirfylgnitíma fyrir alla sjúklinga var 44,6 mánuðir (sjá mynd 4).



Mynd 4: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlífur í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

MDV3100-14 (PROSPER) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa)

Í PROSPER rannsókninni var 1.401 sjúklingur með einkennalaust hááhættu CRPC án meinvarpa sem hélt áfram á andrógenbælandi meðferð (ADT (androgen deprivation therapy) skilgreint sem LHRH hliðstæða eða brottnám beggja eistna). Sjúklingar þurftu að hafa PSA tvöföldunartíma ≤ 10 mánuðir, PSA ≥ 2 ng/ml og staðfestingu um sjúkdóm án meinvarpa með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Riview).

Sjúklingum með sögu um væga til miðlungsmikla hjartabilun (NYHA flokkur I eða II) og sjúklingar sem tóku lyf í tengslum við lækun á krampaþröskuldi fengu að taka þátt. Sjúklingar voru útilokaðir við fyrri sögu um krampa, ástand sem gæti gert þá útsettari fyrir krampa eða ákveðnar fyrri meðferðir við krabbameini í blöðruhálskirtli (þ.e. krabbameinslyfjameðferðum, ketoconasol, abirateron acetat, aminoglutethimid og/eða enzalutamíð).

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu annaðhvort enzalutamíð 160 mg einu sinni á dag ($N = 933$) eða lyfleysu ($N = 468$). Sjúklingum var lagskipt eftir PSA tvöföldunartíma (Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT)) (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir) og notkun marklyfs á bein (já eða nei).

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 74 ár í enzalutamíð arminum og 73 ár í lyfleysuarminum. Flestir sjúklinganna (u.þ.b. 71%) í rannsókninni voru af hvítum kynstofni, 16% voru asískir og 2% voru svartir. Áttatíu og eitt prósent (81%) sjúklinga var með ECOG færnis skor 0 og 19% var með ECOG færnis skor 1.

Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli innan 112 daga frá því að meðferð var hætt án vísbendinga um versnun samkvæmt geislagreiningu, hvað sem kom fyrir fyrst. Helstu aukaendapunktur sem voru metnir í rannsókninni voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja (TTA), heildarlifun (OS). Viðbótar aukaendapunktur voru m.a. tími fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar og lifun án krabbameinslyfjameðferðar. Sjá niðurstöður hér á eftir (tafla 4).

Með enzalutamídi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 71% lækkun á hlutfallslegri áhættu m.t.t. versnunar samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli samanborið við lyfleysu [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi MFS var 36,6 mánuðir (95% CI: 33,1; NR) í enzalutamíð arminum á móti 14,7 mánuðum (95% CI: 14,2; 15,0) í lyfleysuarminum. Samrýmanlegar niðurstöður MFS sáust einnig í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sjúklunga, þ.m.t. PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir), lýðfræðilegum svæðum (Norður-Ameríka, Evrópa, aðrir heimshlutar), aldri (< 75 ára eða ≥ 75 ára), fyrri notkun marklyfs á bein (já eða nei) (sjá mynd 5).

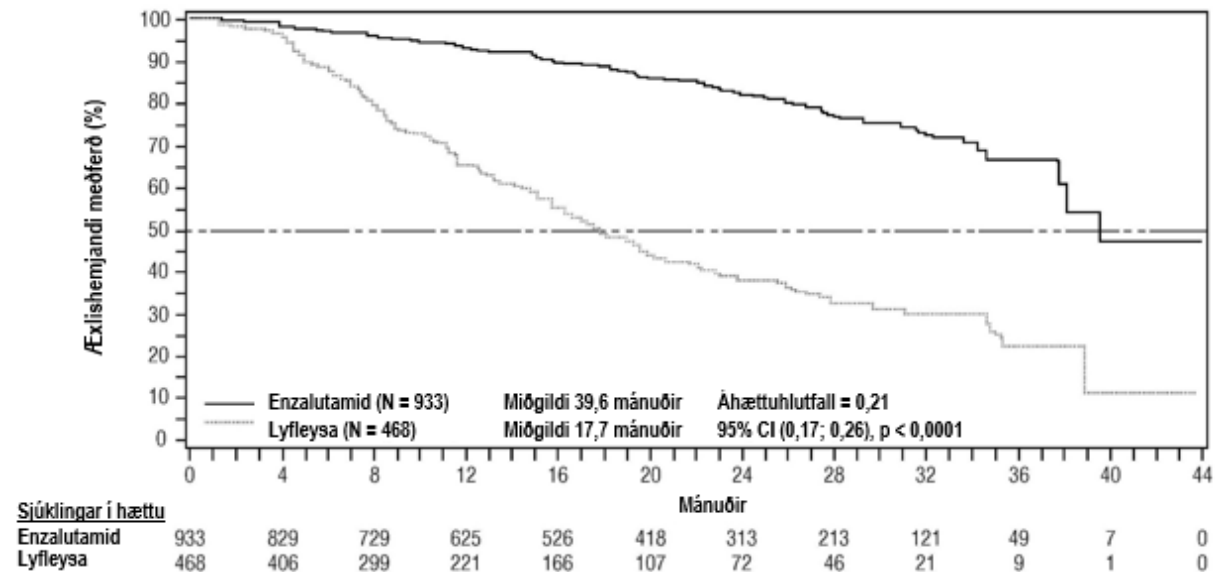
Tafla 4: Samantekt á verkunarniðurstöðum í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamíð (N = 933)	Lyfleysa (N = 468)
Aðalendapunktur		
Lifun án meinvarpa		
Fjöldi tilvika (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	
Helstu aukaendapunktur verkunar		
Heildarlifun⁴		
Fjöldi tilvika (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-gildi ³	$p = 0,0011$	
Tími fram að PSA versnun		
Fjöldi tilvika (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	
Tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja		
Fjöldi tilvika (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	

NR = Ekki náð.

- Byggt á Kaplan-Meier mati.
- HR er byggt á Cox regression líkani (þar sem meðferð er eina skýribreytan) lagskipt samkvæmt PSA tvöföldunartíma og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein. HR er afstætt miðað við lyfleysu með < 1 enzalutamídi í hag.
- P-gildi er fengið úr lagskiptu log-rank prófi PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir, ≥ 6 mánuðir) og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein (já, nei).
- Byggt á fyrirframtilgreindri milligreiningu með lokadegi gagna 15. október 2019.

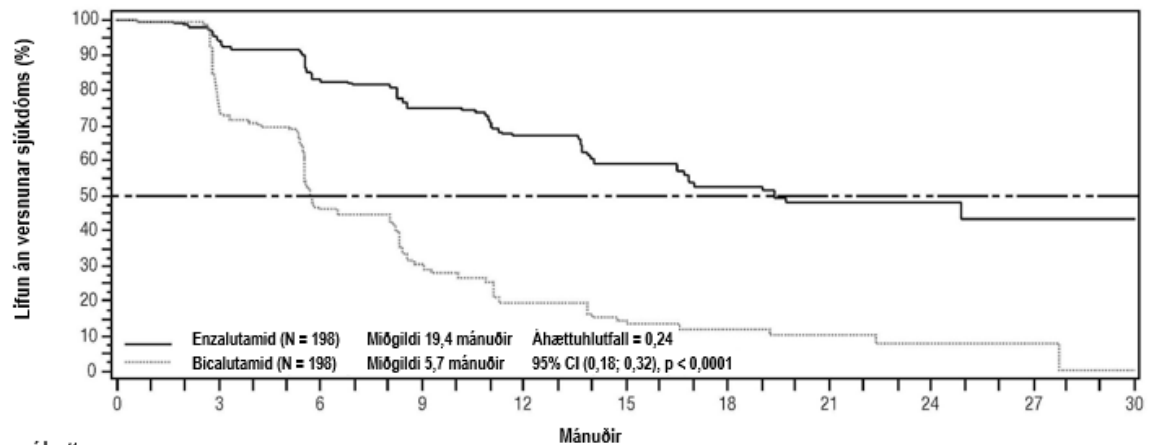
Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka seinkun fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni samanborið við lyfleysu [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Miðgildi tíma fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni var 39,6 mánuðir (95% CI: 37,7, NR) í enzalutamid arminum á móti 17,7 mánuðum (95% CI: 16,2, 19,7) í lyfleysuarminum (sjá mynd 7).



Mynd 7: Kaplan-Meier ferlar fyrir tíma fram að fyrstu notkun nýrrar æxlishefjandi meðferðar í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

MDV3100-09 (STRIVE) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa/með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

STRIVE rannsóknin tók til 396 sjúklinga með CRPC án meinvarpa eða með meinvörpum með versnandi sjúkdóm samkvæmt sermismælingum eða geislagreiningu þrátt fyrir fyrri andrógenbælandi meðferð. Sjúklingum var slembiraðað og fengu enzalutamid 160 mg einu sinni á dag (N = 198) eða bicalutamid 50 mg einu sinni á dag (N = 198). PFS var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembivali fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, PSA versnun eða dauðsfalli í rannsókninni. Miðgildi PFS var 19,4 mánuðir (95% CI: 16,5; ekki náð) í enzalutamid arminum á móti 5,7 mánuðum (95% CI: 5,6; 8,1) í bicalutamid arminum [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Undantekningarlaust var ávinningur m.t.t. enzalutamids fram yfir bicalutamid varðandi PFS hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga. Hjá undirhópnum án meinvarpa (N = 139) fengu alls 19 sjúklingar af 70 (27,1%) enzalutamid og 49 af 69 (71,0%) sjúklingar sem fengu bicalutamid fengu PFS tilvik (68 heildartilvik). Áhættuhlutfallið var 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) og miðgildi tíma fram að PFS tilviki var ekki náð í enzalutamid arminum á móti 8,6 mánuðum í bicalutamid arminum (sjá mynd 8).



Mynd 8: Kaplan-Meier ferlar yfir lifun án versnunar sjúkdóms í STRIVE rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

9785-CL-0222 (TERRAIN) rannsókn (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

TERRAIN rannsóknin tók til 375 sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð og and-andrógénmeðferð áður og var slembiraðað í hópa sem fengu 160 mg enzalutamid einu sinni á dag (N = 184) eða 50 mg bicalutamid einu sinni á dag (N = 191). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 15,7 mánuðir hjá sjúklingum á enzalutamidi en 5,8 mánuðir hjá sjúklingum á bicalutamidi [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Lifun án versnunar sjúkdóms var skilgreind af óháðum miðlægum matsaðilum út frá vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, tilvikum tengdum beinagrind, nýjum tilvikum æxlishejandi meðferðar eða dauðsfalls af einhverjum orsökum, hvað sem kom fyrst fyrir. Undantekningalaust kom PFS ávinningur fram hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga.

MDV3100-03 (PREVAIL) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum)

Alls var 1.717 sjúklingum, einkennalausum eða með væg einkenni, sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, slembiraðað í hlutföllunum 1:1 og fengu annaðhvort enzalutamid til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 872) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 845). Sjúklingum með sjúkdóm í innri líffærum, sjúklingum með sögu um væga til miðlungsvæga hjartabilun (af NYHA-flokki I eða II) og sjúklingum sem tóku lyf er tengdust því að lækka krampaþröskuld var heimil þátttaka. Sjúklingar með fyrri sögu um krampakast eða kvilla sem aukið gæti hættuna á krampakasti og sjúklingar með miðlungsmikla eða alvarlega verki frá krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku. Rannsóknarmeðferð hélt áfram uns sjúkdómurinn ágerðist (geislagreining sýndi merki um versnun, tilvik tengt beinagrind, sjúklingi hrakar) og annaðhvort frumudrepandi meðferð með krabbameinslyfjum hófst eða rannsóknarlyfjum beitt, eða þar til eiturvekun varð óásættanleg.

Í báðum örmum voru lýðfræðiupplýsingar sjúklinga og sjúkdómsástand við grunnlínu í jafnvægi. Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 42-93) og dreifing kynstofna var sem hér segir: 77% af hvítum kynstofni, 10% af asískum kynstofni, 2% af svörtum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni eða kynstofni ekki þekktur. Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinga sýndu ECOG Performance Score-einkunnagjöf 0 og 32% sjúklinga sýndi ECOG Performance Score-einkunnagjöf 1. Verkjamat við grunnlínu var 0-1 (einkennalaus) hjá 67% sjúklinga og 2-3 (væg einkenni) hjá 32% sjúklinga á Brief Pain Inventory Short Form-verkjakvarðanum (mesti verkur undanfarinn sólarhring á kvarðanum

0 til 10). Um það bil 45% sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvef við upphaf rannsóknar og 12% sjúklinga voru með meinvörp í innvörpum (lungu og/eða lifur).

Samsettar aðalendapunktur verkunar (Co-primary efficacy endpoints) voru heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Til viðbótar við samanlagða aðalendapunkta var einnig lagt til grundvallar mati á ávinningi tími fram að upphafi frumudrepani krabbameinslyfjameðferðar, bestu heildarviðbrögð mjúkvefja, tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind, PSA-svörun ($\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu), tími fram að versnun PSA og tími fram að versnun lífsgæða skv. FACT-P-skori.

Lagt var mat á versnun með geislagreiningu með því að nota raðmyndgreiningu (sequential imaging studies) eins og hún er skilgreind hjá vinnuhópi Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (þegar um skemmdir í beinvef er að ræða) og/eða skilmerkjum Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)-reglna (fyrir skemmdir í mjúkvef). Við greiningu á rPFS var stuðst við miðlæga endurskoðun (centrally-reviewed) mats á versnun samkvæmt geislagreiningu.

Í fyrirframtilgreindri milligreiningu (pre-specified interim analysis) á heildarlifun, eftir 540 dauðsföll, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun við meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu og dró hún úr hættu á dauðsfalli um 29,4% [HR = 0,706, (95% öryggisbil: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Eftir 784 dauðsföll var greining á lifun uppfærð. Niðurstöður þeirrar greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr milligreiningunni (tafla 5). Í uppfærðu greiningunni höfðu 52% sjúklinganna á meðferð með enzalutamídi og 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu fengið viðbótarmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem gæti lengt heildarlifun.

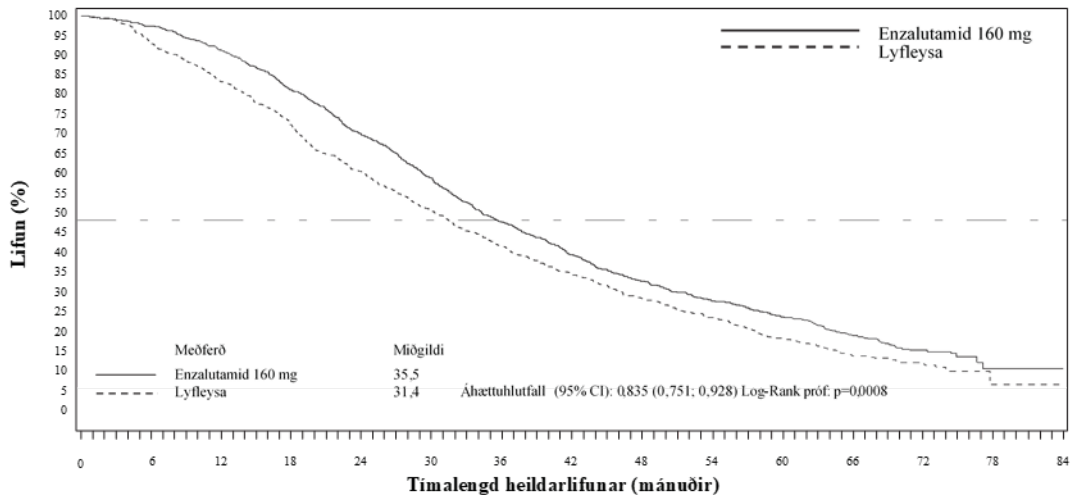
Lokagreining á PREVAIL gögnum sem náðu yfir 5 ár sýndi fram á að tölfræðilegur marktækur bati m.t.t. heildarlifunar hélst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93); p -gildi = 0,0008] þrátt fyrir að 28% sjúklinga sem fengu lyfleysu hafi skipt yfir í enzalutamídi. Tíðni 5 ára heildarlifunar var 26% fyrir enzalutamídi arminn samanborið við 21% fyrir lyfleysuarminn.

Tafla 5: Heildarlifun sjúklinga í meðferð með annaðhvort enzalutamídi eða lyfleysu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

	Enzalutamídi (N = 872)	Lyfleysa (N = 845)
Fyrirframtilgreind milligreining		
Fjöldi dauðsfalla (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-gildi ¹	$p < 0,0001$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppfærð greining á lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-gildi ¹	$p = 0,0002$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Greining á 5 ára lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	689 (79)	693 (82)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-gildi ¹	$p = 0,0008$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

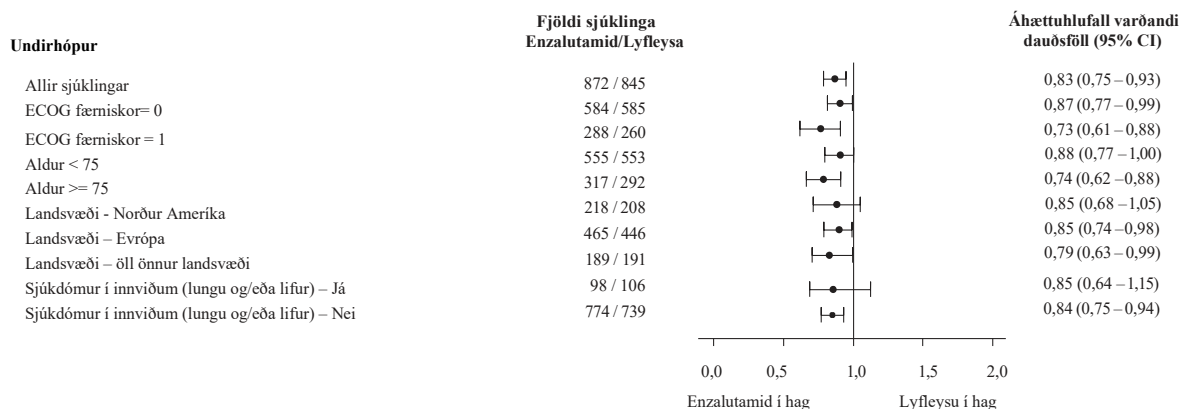
NR, ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr ólagskiptu log-rank prófi.
2. Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu líkani varðandi hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfall < 1 enzalutamídi í hag.



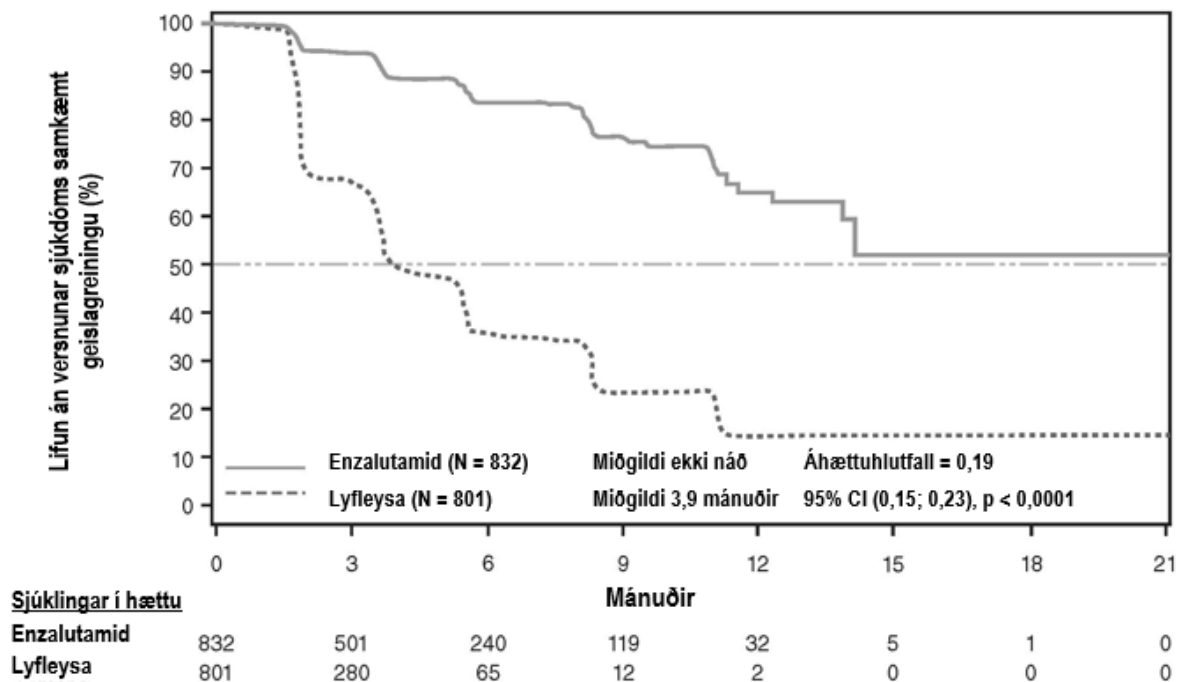
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Enzalutamid 160 mg: Sjúklingar í hættu	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Lyfleysa: Sjúklingar í hættu	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Mynd 9: Kaplan-Meier heildarlífunarferlar, byggðir á greiningu á 5 ára lifun í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



Mynd 10: Greining á 5 ára heildarlifun eftir undirhópum: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata á milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 81,4% [HR = 0,19 (95% öryggisbil: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Eitt hundrað og átján (14%) sjúklingar sem fengu enzalutamid og 321 (40%) sjúklingur sem fékk lyfleysu fundu fyrir aukaverkun. Miðgildi rPFS náðist ekki (95% öryggisbil: 13,8 náðist ekki) hjá hópnum sem fékk enzalutamid og var 3,9 mánuðir (95% öryggisbil: 3,7; 5,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (mynd 11). Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga (t.d. aldur, grunnlínugildi ECOG færni, grunnlínugildi PSA og LDH, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu og sjúkdómur í innri líffærum við skimun). Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu við eftirfylgni, en greiningin byggði á mati rannsakanda á versnun samkvæmt geislagreiningu, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 69,3% [HR=0,31 (95% öryggisbil: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi rPFS var 19,7 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.



Þegar frumgreining fór fram voru slembiraðaðir sjúklingar 1.633 að tölu.

Mynd 11: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Til viðbótar við samsetta aðalendapunkta verkunar (co-primary efficacy endpoints) var einnig sýnt fram á eftirfarandi fyrirfram skilgreinda endapunkta.

Miðgildi tíma fram að upphafi frumdrepanði krabbameinslyfjagjafar var 28,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 10,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,35 (95% öryggisbil: 0,30; 0,40, p < 0,0001)].

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og sýndu hlutlæga svörun í mjúkvef var 58,8% (95% 53,8, 63,7) samanborið við 5,0% (95% öryggisbil: 3,0, 7,7) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tölulegur mismunur hlutlægrar svörunar mjúkvefjar á milli enzalutamid-arms og lyfleysuarms var [53,9% (95% öryggisbil: 48,5, 59,1, p < 0,0001)]. Greint var frá fullri svörun (complete response) hjá 19,7% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu og greint var frá svörun að hluta (partial responses) hjá 39,1% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Enzalutamid dró marktækt úr hættunni á fyrsta beinagrindartengda tilviki um 28% [HR = 0,718 (95% öryggisbil: 0,61, 0,84) p < 0,0001]. Beinagrindartengt tilvik var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini vegna krabbameins í blöðruhálskirtli, beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, þrýstingur á mænu (spinal cord compression) eða breyting á æxlisemjandi meðferð við verkjum í beinum. Greiningin náði til 587 beinagrindartengdra tilvika og af þeim voru 389 tilvik (66,3%) geislun beina, 79 tilvik (13,5%) voru þrýstingur á mænu, 70 tilvik (11,9%) voru beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, 45 tilvik (7,6%) voru breytingar á æxlisemjandi meðferð við verkjum í beinum og 22 tilvik (3,7%) voru skurðaðgerðir á beinum.

Sjúklingar sem fengu enzalutamid sýndu marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, p < 0,0001).

Miðgildi tíma fram að versnun PSA samkvæmt PCWG2-skilmerkjum var 11,2 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,17; 95% öryggisbil: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Meðferð með enzalutamidi dró úr hættunni á skerðingu FACT-P um 37,5% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að skerðingu FACT-P var 11,3 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,6 mánuðir í lyfleysuhópnum.

CRPC2 (AFFIRM) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem fengu áður krabbameinslyfjameðferð)

Verkun og öryggi enzalutamids hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu fengið docetaxel og notuðu LHRH-hliðstæðu eða höfðu gengist undir eistnanám, var metið í slembaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 1.199 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annaðhvort 160 mg af enzalutamidi til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 800) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 399). Sjúklingarnir máttu nota prednison en þurftu þess ekki (hámarkssólarhringsskammtur var 10 mg af prednisoni eða jafngildi þess). Sjúklingarnir, sem var með slembivali skipað í annan hvorn hópinn, áttu að halda áfram á meðferðinni þangað til sjúkdómurinn versnaði (skilgreint sem versnun staðfest með geislagreiningu eða tilvik sem tengist beinagrind) og ný altæk æxlishefjandi meðferð hófst, eiturverkanir voru óviðunandi eða þeir hættu í rannsókninni.

Í upphafi rannsóknar var séð til þess að jafnvægi væri á milli meðferðarhópanna varðandi eftirfarandi lýðfræðilegar breytur og einkenni sjúkdómsins. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 41-92) og dreifing eftir kynþætti var 93% af hvítum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, og 2% af öðrum uppruna. Skor samkvæmt ECOG mælikvarða á færni var 0-1 hjá 91,5% sjúklinganna og 2 hjá 8,5% sjúklinganna, hjá 28% var meðalskor samkvæmt mælikvarða á verki (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (meðaltal samkvæmt verstu verkjum sem sjúklingar greina frá síðustu 24 klst., reiknað í sjö daga fyrir slembiröðun). Flestir (91%) sjúklinganna voru með meinvörp í beinum og 23% þeirra í lungum og/eða lifur. Í upphafi rannsóknarinnar voru 41% sjúklinganna, sem var slembiraðað, einungis með versnun samkvæmt PSA gildi en 59% sjúklinganna voru með versnun samkvæmt geislagreiningu. Fimmtíu og eitt prósent (51%) sjúklinganna voru á bisfosfónat-lyfi við grunnlínu.

Í AFFIRM rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir frá þátttöku sem voru með sjúkdóm sem gæti aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8) og sem voru á lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuld. Jafnframt voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem voru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) (nema útfallsbrot væri $\geq 45\%$), klínísk mikilvæga hjartsláttaróreglu í sleglum eða gáttasleglarof (án varanlegs gervigangráðs).

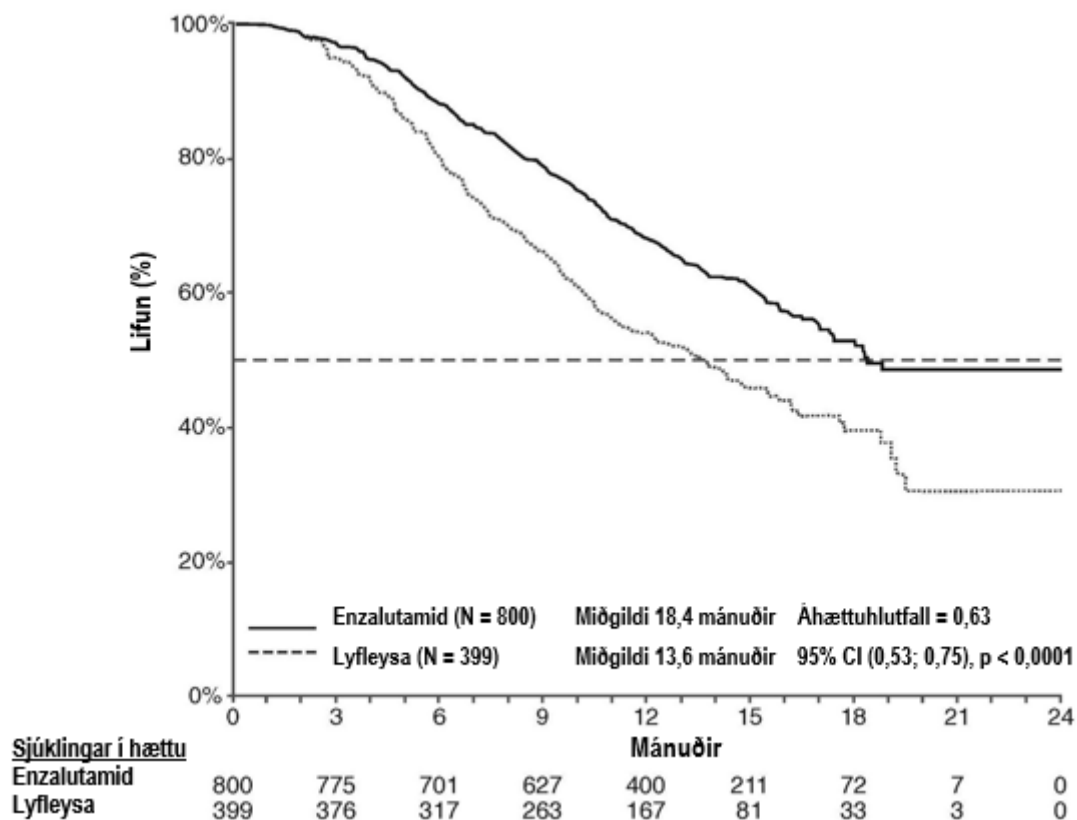
Eftir 520 dauðsföll sýndi fyrirfram ákveðin milligreining, samkvæmt rannsóknaráætlun, tölfræðilega marktæka yfirburði varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem voru á meðferð með enzalutamidi samanborið við lyfleysu (tafla 6 og myndir 12 og 13).

Tafla 6: Heildarlifun sjúklinga sem fengu annaðhvort enzalutamid eða fengu lyfleysu í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat greining))

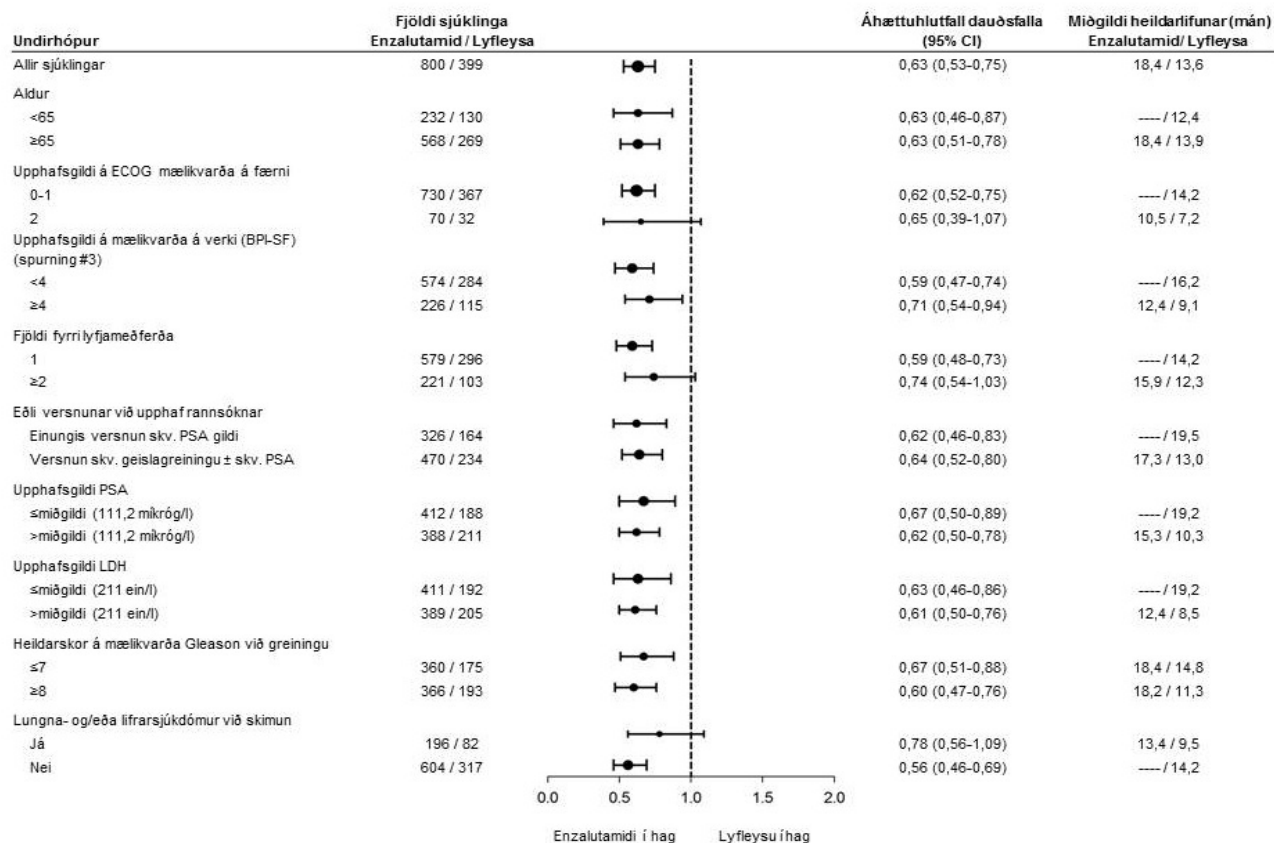
	Enzalutamid (N = 800)	Lyfleysa (N = 399)
Dauðsföll (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-gildi ¹	p < 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr log-rank-prófi sem var lagskipt eftir skori á ECOG mælikvarða á færni (0-1 á móti 2) og meðalskori á mælikvarða á verki (< 4 á móti ≥ 4).
2. Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu áhættuhlutfalls-líkani. Áhættuhlutfall < 1 er enzalutamidi í hag.



Mynd 12: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



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

Mynd 13: Heildarlifun eftir undirhópum í AFFIRM rannsókninni – áhættuhlutfall og 95% öryggisbil

Auk ávinnings sem kom fram varðandi heildarlifun voru niðurstöður varðandi helstu aukaendapunkta (PSA hækkun, lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu og tími fram að fyrsta tilvik sem tengdist beinagrind) enzalutamíði í hag og voru tölfræðilega marktækar eftir leiðréttingu fyrir fjölda prófana.

Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, metin af rannsóknarlækni á grundvelli útgáfu 1.1 af RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) með tilliti til mjúkvefja og að 2 eða fleiri mein hefðu sést í beinum á beinaskanni, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 2,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,40, (95% öryggisbil: 0,35, 0,47); $p < 0,0001$]. Í greiningunni fólust 216 dauðsföll án staðfestingar um versnun sjúkdóms og 645 tilvik staðfestrar versnunar, af þeim voru 303 tilvik (47%) vegna framgangs sjúkdóms í mjúkvefjum, 268 (42%) vegna framgangs meina í beinum og 74 tilvik (11%) vegna bæði meina í mjúkvef og beinum.

Staðfest PSA lækkun um 50% eða 90% varð 54,0% og 24,8%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 1,5% og 0,9%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að versnun, samkvæmt PSA, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 3,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,25, (95% öryggisbil: 0,20, 0,30); $p < 0,0001$].

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind var 16,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 13,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,69, (95% öryggisbil: 0,57, 0,84); $p < 0,0001$]. Tilvik sem tengist beinagrind var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini, sjúklegt brot, þrýstingur á mænu eða breyting á

æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk. Greiningin tók til 448 tilvika sem tengdust beinagrind. Af þeim voru 277 tilvik (62%) geislameðferð á beinum, 95 tilvik (21%) voru þrýstingur á mænu, 47 tilvik (10%) sjúklegt brot, 36 tilvik (8%) breytingar á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk og 7 tilvik (2%) voru skurðaðgerð á beini.

9785-CL-0410 rannsókn (enzalutamid á eftir abirateroni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)

Rannsóknin var einarma með 214 sjúklingum, með ágengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu enzalutamid (160 mg einu sinni á dag) eftir minnst 24 vikna meðferð með abirateron acetati ásamt prednisoni. Miðgildi rPFS (lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, aðalendapunktur rannsóknarinnar) var 8,1 mánuður (95% CI: 6,1; 8,3). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð. PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnigildi) var 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). Hjá þeim 69 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum var miðgildi rPFS 7,9 mánuðir (95% CI: 5,5; 10,8). PSA svörun var 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). Hjá þeim 145 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður var miðgildi rPFS 8,1 mánuður (95% CI: 5,7; 8,3). PSA svörun var 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Þótt svörun væri takmörkuð hjá nokkrum sjúklingum við meðferð með enzalutamidi á eftir abirateroni er ástæða þess ekki þekkt sem stendur. Með sniði rannsóknarinnar var hvorki hægt að greina þá sjúklinga sem líklegir væru til að hafa gagn af meðferðinni né í hvaða röð hagstæðast væri að gefa enzalutamid og abirateron.

Aldraðir

Meðal 5.110 sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem fengu enzalutamid voru 3.988 sjúklingar (78%) 65 ára og eldri og 1.703 sjúklingar (33%) voru 75 ára og eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur, hvorki á öryggi né verkun, milli þessara eldri sjúklinga og þeirra sem yngri voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á enzalutamidi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enzalutamid er lítið vatnsleysanlegt. Vatnsleysanleiki enzalutamids er aukinn með caprylocaproyl-macrogolglýseríði sem fleytiefni/yfirborðsvirkt efni. Í forklínískum rannsóknum jókst frásog enzalutamids þegar það var leyst upp í caprylocaproyl-macrogolglýseríði.

Lyfjahvörf enzalutamids hafa verið metin hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og hjá heilbrigðum karlmönnum. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) enzalutamids hjá sjúklingum eftir inntöku staks skammts er 5,8 dagar (á bilinu 2,8 til 10,2 dagar) og jafnvægi næst á u.þ.b. einum mánuði. Við inntöku daglegra skammta verður upphleðsla enzalutamids u.þ.b. 8,3-föld miðað við stakan skammt. Daglegar sveiflur á plasmabéttni eru litlar (hlutfallið milli hámarks- og lágbéttni er 1,25). Úthreinsun enzalutamids er aðallega fyrir tilstilli umbrota í lifur, sem leiða til myndunar virks umbrotsefnis sem er jafn virkt enzalutamidi og er í blóðrásinni í u.þ.b. sömu plasmabéttni og enzalutamid.

Frásog

Hámarksplasmabéttni (C_{max}) enzalutamids hjá sjúklingum kemur fram 1 til 2 klukkustundum eftir inntöku. Á grundvelli rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance study) hjá mönnum er áætlað að frásog enzalutamids eftir inntöku sé að minnsta kosti 84,2%. Enzalutamid er ekki hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp eða BCRP. Við jafnvægi er meðalgildi C_{max}

enzalutamids og virka umbrotsefnis þess 16,6 míkrog/ml (23% frávikshlutfall) og 12,7 míkrog/ml (30% frávikshlutfall), talið í sömu röð.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á umfang frásogs. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

Dreifing

Sýnilegt meðaldreifingarrúmmál (V/F) enzalutamids eftir stakan skammt er 110 l (29% frávikshlutfall) hjá sjúklingum. Dreifingarrúmmál enzalutamids er meira en rúmmál heildarvöka í líkamanum, sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æðakerfis. Rannsóknir á nagdýrum benda til þess að enzalutamid og virka umbrotsefnis þess geti farið yfir blóð-heilaþröskuld.

Enzalutamid er 97% til 98% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu. Virka umbrotsefnið er 95% bundið plasmapróteinum. Engin tilfærsla á prótínbindingu milli enzalutamids og annarra mjög bundinna lyfja (warfarín, íbúprófen og salisýlsýra) kom fram *in vitro*.

Umbrot

Enzalutamid umbrotnar ítarlega. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum eru tvö: N-desmetyl-enzalutamid (virkt) og karboxýlsýruafleiða (óvirkt). Enzalutamid umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5), sem bæði eiga þátt í myndun virka umbrotsefnisins. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnar *in vitro* í karboxýlsýruafleiðuna fyrir tilstilli carboxylesterasa 1, sem hefur einnig minni háttar hlutverki að gegna við umbrot enzalutamids yfir í karboxýlsýruafleiðuna. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnaði ekki fyrir tilstilli CYP *in vitro*.

Við klíníska notkun er enzalutamid öflugur virki CYP3A4, sem er miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19 og hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sýnilegt meðalúthreinsun (CL/F) enzalutamids hjá sjúklingum er á milli 0,520 og 0,564 l/klst.

Eftir inntöku ¹⁴C-enzalutamids finnst 84,6% geislavirkninnar 77 dögum eftir inntöku skammts: 71,0% finnst í þvagi (aðallega sem óvirka umbrotsefnið, með votti af enzalutamidi og virka umbrotsefninu) og 13,6% finnst í hægðum (0,39% af skammti sem óbreytt enzalutamid).

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid sé ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1 og N-desmetyl-enzalutamid sé hvorki hvarfefni fyrir P-gp né BCRP.

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid og aðalumbrotsefni þess hamli ekki eftirfarandi flutningspróteinum í klínískt viðeigandi þétni: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eða OAT1.

Línulegt samband

Engin meiri háttar frávik frá hlutfalli miðað við skammta hafa komið fram við skammta á bilinu 40 til 160 mg. Við jafnvægi héldust C_{min} gildi enzalutamids og virka umbrotsefnisins hjá einstökum sjúklingum stöðug lengur en eitt ár við langvarandi meðferð, sem sýnir línuleg lyfjahvörf eftir að jafnvægi er náð.

Skert nýrnastarfsemi

Engum formlegum rannsóknum hefur verið lokið varðandi notkun enzalutamids hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með > 177 míkromól/l (2 mg/dl) af kreatíníni í sermi voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Á grundvelli þýðisgreiningar er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar gildi reiknaðrar kreatínúthreinsunar (CrCL) eru ≥ 30 ml/mín (áætlað samkvæmt formúlu Cockcroft og Gault). Enzalutamid hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ólíklegt er að enzalutamid hverfi á brott í verulegu magni

við lotubundna blóðskilun eða samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á heildarútsetningu fyrir enzalutamídi eða virkum umbrotsefnum þess. Helmingunartími enzalutamíds tvöfaldaðist hinsvegar í sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi (10,4 sólarhringar til samanburðar við 4,7 sólarhringa), hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum.

Lyfjahlvörf enzalutamíds voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga (N = 6), miðlungsmikla (N = 8) eða verulega (N = 8) skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A, B eða C talið í sömu röð) við grunnlínu og 22 þöruðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi til samanburðar. Eftir inntöku staks 160 mg skammts af enzalutamídi hækkaði AUC og C_{max} enzalutamíds hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, annars vegar um 5% og hins vegar 24%, talið upp í sömu röð, AUC og C_{max} enzalutamíds hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 29% og lækkaði hins vegar um 11%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} enzalutamíds hjá sjúklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 5% og lækkaði hins vegar um 41%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Varðandi summu enzalutamíds og óbundna virka umbrotsefnisins, hækkaði AUC og C_{max} hjá einstaklingum með væga skerðingu, annars vegar um 14% og hins vegar 19%, AUC og C_{max} hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 14% og lækkaði hins vegar um 17%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} hjá einstaklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 34% og lækkaði hins vegar um 27%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í klínísku samanburðarrannsóknunum (> 75%) voru af hvítum kynstofni. Út frá gögnum um lyfjahlvörf í rannsókn á japönskum og kínverskum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli var ekki um að ræða klínískt mikilvægan mun á útsetningu hjá hópunum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að leggja megi mat á hugsanlegan mun á lyfjahlvörfum enzalutamíds hjá öðrum kynstofnum.

Aldraðir

Í þýðisgreiningunni á lyfjahlvörfum sást engin klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahlvörf enzalutamíds.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðferð með enzalutamídi hjá músum með fangi leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa/fósturs og ytri breytinga og breytinga í beinagrind. Ekki voru gerðar frjósemisrannsóknir á enzalutamídi en í rannsóknum á rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) sást rýrnun, sáðfrumnaleysi/sáðfrumnafæð, og ofvöxtur/vefjaauki í æxlunarfærum, sem var í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíds. Í rannsóknum á músum (4 vikna), rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) voru breytingar á æxlunarfærum, í tengslum við enzalutamíð, minnkuð þyngd líffæra með rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa. Ofstækkun og/eða offjölgun Leydig-frumna komu fram hjá músum (4 vikna) og hundum (39 vikna). Aðrar breytingar á vefjum í æxlunarfærum voru ofvöxtur/vefjaauki í heiladingli og rýrnun sáðblaðra í rottum og sáðfrumnafæð í eistum og hrörnun sáðþípla í hundum. Kynjamunur sást á brjóstskirtlum hjá rottum (rýrnun hjá karldýrum og vefjaauki í brjóstskirtilsbleðlum (lobular hyperplasia) hjá kvendýrum). Breytingar á æxlunarfærum hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamíds og gengu alveg eða að hluta til baka eftir 8- vikna afturbatátímabil. Hjá hvorugri tegundinni urðu nokkrar aðrar mikilvægar klínískar meinafræðilegar eða vefjameinafræðilegar breytingar í öðrum líffærarakerfum.

Rannsóknir á ungafullum rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í fóstur. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ¹⁴C-enzalutamidi hjá rottum á 14. degi meðgöngu í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í fóstri hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var lægri en í plasma móður með hlutfallið 0,27 á milli vefs og plasma. Geislavirkni í fóstri minnkaði niður í 0,08-faldan hámarksstyrk 72 klst. eftir lyfjagjöf.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ¹⁴C-enzalutamidi í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í mjólk hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var allt að 3,54-falt hærri en í plasma móður. Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í vefi nýfæddra rotta úr mjólk og hverfa í framhaldinu á brott.

Enzalutamid hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni í röð hefðbundinna prófana *in vitro* og *in vivo*. Í 6 mánaða rannsókn á transgenic rasH2 erfðabreyttum músum komu krabbameinsvaldandi áhrif ekki fram með enzalutamidi (engin æxli) við skammta allt að 20 mg/kg á dag ($AUC_{24klst} \sim 317 \mu g \cdot h/ml$) sem leiddi til útsetningar í plasma sem var svipuð útsetningu ($AUC_{24klst} \sim 322 \mu g \cdot h/ml$) hjá sjúklingum með CRPC með meinvörpum sem fengu 160 mg á dag.

Dagleg lyfjagjöf hjá rottum í tvö ár með enzalutamidi leiddi til aukningar á tilvikum um æxlisvöxt. Meðtalin eru góðkynja hóstarkirtilsæxli, trefjakirtilæxli í brjóstskirtlum, góðkynja Leydig-frumuæxli í eistum og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru karldýra; góðkynja kornfrumuæxli í eggjastokkum hjá kvendýrum og kirtilæxli í fjarhluta heiladingluls hjá báðum kynjum. Ekki er hægt að útiloka að hóstarkirtilsæxli, kirtilæxli í heiladingli og trefjakirtilæxli í brjóstskirtlum, sem og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru skipti máli hjá mönnum.

Enzalutamid orsakaði ekki ljósnæmi hjá músum *in vitro*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Caprylocaproyl-macrogol-8-glýseríð

Bútýlhýdroxýanisól (E320)

Bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Hylkisskel

Gelatín

Sorbitól-sorbitan-lausun

Glýseról

Títantvíoxíð (E171)

Hreinsað vatn

Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)

Pólývínýlasetatþalat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 28 mjúkum hylkjum. Hver askja inniheldur 4 veski (112 mjúk hylki).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Xtandi. Byggt á verkunarhætti þess og eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá músum getur Xtandi skaðað fóstur í vexti. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika skemmd eða opin Xtandi hylki án þess að nota hlífðarbúnað, t.d. hanska. Sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamídi.

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamídi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Xtandi – 40 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar – filmuhúðaðar töflur, merktar með E 40.

Xtandi – 80 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, ávalar – filmuhúðaðar töflur, merktar með E 80.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xtandi er ætlað:

- sem einlyfjameðferð eða ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hááhættu (high-risk) lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) hjá fullorðnum karlmönnum sem geta ekki fengið björgunargeislameðferð (sjá kafla 5.1).
- ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC (metastatic hormone-sensitive prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við hááhættukrabbameini (high-risk) í blöðruhálskirtli án meinvarpa sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC án meinvarpa (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum sem eru einkennalausir eða með væg einkenni þar sem andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og krabbameinslyfjameðferð á ekki við, enn sem komið er (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm meðan á docetaxel-meðferð stendur eða eftir að henni er lokið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérmenntaðir lækna með reynslu af meðhöndlun á krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með enzalutamídi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 160 mg af enzalutamídi (fjórir 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur) sem stakur skammtur til inntöku daglega.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (CRPC) eða hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (mHSPC) sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Sjúklingar með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) með verulegum áhættuþáttum geta fengið meðferð með Xtandi með eða án LHRH-hliðstæðu. Hjá sjúklingum sem fá Xtandi með eða án LHRH-hliðstæðu er hægt að fresta meðferðinni ef PSA er ógreinanlegt ($< 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð. Hefja skal meðferðina aftur þegar PSA hefur hækkað í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám eða í $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður fengið aðalmeðferð með geislun. Ef PSA er greinanlegt ($\geq 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð skal halda meðferð áfram (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma á hann að taka ávísaðan skammt eins nálægt venjulegum tíma og hægt er. Ef sjúklingur gleymir skammti í heilan dag á hann að halda áfram meðferðinni daginn eftir með venjulegum dagskammti.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . gráðu eiturvekjun eða óþolandi aukaverkun á að gera hlé á töku lyfsins í eina viku eða þangað til einkennin hafa minnkað niður í ≤ 2 . gráðu, þá á að hefja töku lyfsins á ný í sama eða minni skammti (120 mg eða 80 mg) ef það er réttlætanlegt.

Samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla ef mögulegt er. Ef gefa verður sjúklingi öflugan CYP2C8-hemil, skal minnka enzalutamídskammt niður í 80 mg einu sinni á sólarhring. Ef samhliða gjöf öflugs CYP2C8-hemils er hætt á að hefja aftur meðferð með sama skammti af enzalutamídi, sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP2C8-hemli hófst (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaádlögun hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaádlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A, B eða C, talið í sömu röð). Hins vegar hefur komið fram lengdur helmingunartími enzalutamíds hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaádlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun enzalutamíds á ekki við hjá börnum þar sem lyfið er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum við krabbameini í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC), við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) eða hááhættu lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC).

Lyfjagjöf

Xtandi er til inntöku. Filmuhúðuðu töflurnar skal ekki brjóta, mylja eða tyggja heldur á að gleypa þær í heilu lagi með vatni og þær má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Lyfið má ekki gefa konum sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar (sjá kafla 4.6 og 6.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á krömpum

Notkun enzalutamids hefur verið tengd krömpum (sjá kafla 4.8). Ákvörðun um að halda áfram notkun Xtandi hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur skal taka á einstaklingsgrundvelli.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum sem þróast hratt, þar á meðal flogum, höfuðverk, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum, með eða án hás blóðþrýstings. Greining PRES krefst staðfestingar með myndgreiningu af heila, helst með segulómum (MRI). Sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að hætta notkun Xtandi.

Annar illkynja sjúkdómur (Second Primary Malignancies)

Tilkynnt hafa verið tilfelli um annan illkynja sjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi í klínískum rannsóknum. Í 3. stigs klínískum rannsóknum voru þau tilvik sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi, og voru fleiri en hjá lyfleysu, krabbamein í þvagblöðru (0,3%), kirtilkrabbamein í ristli (0,2%), breytifrumu krabbamein (transitional cell carcinoma) (0,2%) og sortuæxli (0,2%).

Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust til læknisins ef þeir verða varir við teikn um blæðingu í meltingarfærum, auðsæja blóðmigu eða ef önnur einkenni, svo sem þvaglátstregða eða áköf þvaglátapörf, koma fram meðan á meðferð með enzalutamidi stendur.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá dæmi í kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða, þegar meðferð með enzalutamidi er hafin. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþéttni, ætti almennt að forðast samhliða notkun enzalutamids og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni margra ensíma, sem taka þátt í efnahvörfum, eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun samhliða warfaríni og kúmarín-líkum segavarnarlyfjum. Ef Xtandi er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (eins og warfaríni eða acenocoumaroli), skal auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta verður varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem enzalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Veruleg skerðing á lifrarástarfsemi

Komið hefur fram lengdur helmingunartími enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarástarfsemi, hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum. Klínískt mikilvægi þessa er ekki

þekkt. Þó má vænta þess að tíminn þar til jafnvægisþéttni og hámarks lyfjafræðilegri verkun er náð og tíminn fram að upphafi eða minnkun ensímverkjunar (sjá kafla 4.5) lengist.

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Þriðja stigs rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með nýlegt hjartadrep (á síðustu 6 mánuðum) eða hvíkula hjartaöng (á síðustu 3 mánuðum), hjartabilun af flokki III og IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) nema ef útfallsbrot vinstri slegils var $\geq 45\%$, hæglátt eða háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á. Þetta skal hafa í huga ef Xtandi er ávísað slíkum sjúklingum.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með Xtandi er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) ættu læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *torsade de pointes*.

Notkun ásamt krabbameinslyfjum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða notkunar Xtandi og frumueyðandi krabbameinslyfja. Samhliða lyfjagjöf enzalutamids hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið er í bláæð (sjá kafla 4.5). Þó er ekki hægt að útiloka aukna tíðni daufkyrningafæðar af völdum docetaxels.

Ofnæmisviðbrögð

Við notkun enzalutamids hafa komið fram ofnæmisviðbrögð sem einkennast af, en einskorðast ekki við, útbrot, bjúg í andliti, tungu, vörum eða koki (sjá kafla 4.8). Tilkynt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) við notkun enzalutamids. Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast skal vel með húðviðbrögðum.

Xtandi sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC).

Niðurstöður EMBARK rannsóknarinnar benda til þess að Xtandi einlyfjameðferð, og ásamt andrógenbælandi meðferð séu ekki jafngild meðferðarúrræði hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Xtandi ásamt andrógenbælandi meðferð er talin æskilegasta meðferðarúrræðið að frátöldum tilvikum þar sem viðbót andrógenbælandi meðferðar getur valdið óásættanlegum eiturverkunum eða áhættu.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (minna en 23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir enzalutamídi

CYP2C8-hemlar

CYP2C8 gegnir mikilvægu hlutverki í brotthvarfi enzalutamids og myndun virka umbrotsefnis þess. Eftir að gemfibrozil (600 mg tvisvar á sólarhring), sem er öflugur CYP2C8-hemill, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, hækkaði AUC enzalutamids um 326% á meðan C_{max} enzalutamids lækkaði um 18%. Summa enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkan AUC um 77% á meðan C_{max} lækkaði um 19%. Forðast skal notkun öflugra hemla (t.d. gemfibrozils) CYP2C8 eða gæta varúðar við notkun þeirra, meðan á meðferð með enzalutamídi stendur. Ef gefa verður sjúklingum öflugan CYP2C8-hemil á að minnka skammt enzalutamids niður í 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-hemlar

CYP3A4 gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum enzalutamids. Eftir að itraconazol, sem er öflugur CYP3A4-hemill (200 mg einu sinni á sólarhring) var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku hækkaði AUC enzalutamids um 41% á meðan C_{max} var óbreytt. Summa óbundins enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 27% á meðan C_{max} var aftur óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

CYP2C8- og CYP3A4-virkjar

Eftir að rifampin (600 mg einu sinni á sólarhring), sem er miðlungsöflugur CYP2C8-virki og öflugur CYP3A4-virki, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, lækkaði AUC enzalutamids og virka umbrotsefnisins um 37% á meðan C_{max} var óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar Xtandi er gefið samhliða CYP2C8- og CYP3A4-virkjum.

Möguleikar á að enzalutamid hafi áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Virkjun ensíma

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og eykur myndun margra ensíma og flutningspróteina. Þess vegna er búist við milliverkun við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma eða flutningspróteina. Lækkun plasmabéttni getur orðið töluverð og leitt til verkunarbrests eða dregið úr verkun. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna. Ensím sem gætu virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og þörmum, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og úridín-5'-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasi (UGT – ensím sem stuðla að glúkónúríd tengingu). Sum flutningsprótein gætu einnig virkjast, t.d. MRP2 (multidrug resistance-associated protein) og OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo rannsóknir hafa sýnt að enzalutamid er öflugur virki CYP3A4 og miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19. Gjöf enzalutamids (160 mg einu sinni á sólarhring), ásamt stökum skammti hvarfefna sem eru næm fyrir CYP, hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein leiddi til 86% lækkunar á AUC midazolams (CYP3A4-hvarfefni), 56% lækkunar á AUC S-warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) og 70% lækkunar á AUC omeprazols (CYP2C19-hvarfefni). Hugsanlegt er að UGT1A1 hafi jafnframt virkjast. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration), hafði Xtandi (160 mg einu sinni á dag) engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið var í bláæð (75 mg/m² sem innrennsli á 3ja vikna fresti). AUC-gildi docetaxels lækkaði um 12% [hlutfall margfeldis meðaltals (GMR) = 0,882 (90% öryggisbil: 0,767; 1,02)] á meðan C_{max} lækkaði um 4% [GMR = 0,963 (90% öryggisbil: 0,834; 1,11)].

Búist er við milliverkunum við ákveðin lyf sem hverfa á brott vegna umbrota eða virks flutnings. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, skal forðast notkun þessara lyfja eða gæta varúðar við notkun þeirra. Grunur leikur á að meiri hætta sé á lifrarskemmdum eftir gjöf parasetamóls hjá sjúklingum sem eru samhliða á lyfjum sem virkja ensím.

Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en ekki eingöngu:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, tramadol)
- Sýklalyf (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- Krabbameinslyf (t.d. cabazitaxel)
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproic-sýra)
- Geðrofslyf (t.d. haloperidol)
- Segavarnarlyf (t.d. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablokkar (t.d. bisoprolol, propranolol)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil)

- Hjartaglúkósíðar (t.d. digoxin)
- Barksterar (t.d. dexamethason, prednisolon)
- Andveirulyf við HIV (t.d. indinavir, ritonavir)
- Svefnlyf (t.d. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Ónæmisbælandi lyf (t.d. tacrolimus)
- Prótonpumpuhamlar (t.d. omeprazol)
- Statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. atorvastatin, simvastatin)
- Skjaldkirtilslyf (t.d. levothyroxin)

Heildar virkjunarmöguleikar enzalutamids koma hugsanlega ekki að fullu fram fyrir en u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferðin hefst, þegar jafnvægi á plasmabéttni hefur náðst, enda þótt sum virkjunaráhrif geti komið fyrir í ljós. Meta skal sjúklinga, sem nota lyf sem eru hvarfefni CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1, með tilliti til hugsanlegrar minnkunar lyfjafraðilegrar verkunar (eða aukinnar verkunar þegar virk umbrotsefni myndast) á fyrsta mánuði meðferðar með enzalutamidi og íhuga skal skammtaaðlögun eftir því sem á við. Vegna langs helmingunartíma enzalutamids (5,8 dagar, sjá kafla 5.2) geta áhrif á ensím verið viðvarandi í einn mánuð eða lengur, eftir að notkun enzalutamids er hætt. Þegar meðferð með enzalutamidi er hætt getur reynst nauðsynlegt að minnka smám saman skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Hvarfefni CYP2C8 og CYP1A2

Enzalutamid (160 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt mikilvægum breytingum á AUC eða C_{max} koffíns (hvarfefni CYP1A2) eða pioglitazons (hvarfefni CYP2C8). AUC pioglitazons hækkaði um 20% á meðan C_{max} lækkaði um 18%. AUC koffíns lækkaði um 11% og C_{max} um 4%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni CYP1A2 eða CYP2C8 er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni P-gp

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid geti hamlað útflæðisflutningspróteininu P-gp. Við jafnvægi hafði enzalutamid væg hamlandi áhrif á P-gp í rannsókn sem gerð var á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt til inntöku af digoxini á undan og samhliða enzalutamidi en digoxin er hvarfefni P-gp og notað sem mælikvarði á virkni þess (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamidi einu sinni á dag). AUC fyrir digoxin jókst um 33% og C_{max} um 17%. Lyf með þröngt meðferðarbil, sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin) skal nota með varúð samhliða Xtandi og þörf gæti verið á aðlögun skammta til þess að viðhalda ákjósanlegri plasmabéttni.

Hvarfefni BCRP

Við jafnvægi hafði enzalutamid ekki þýðingarmiklar breytingar á útsetningu fyrir rosuvastatin sem er hvarfefni BCRP (breast cancer resistance protein) og notað sem mælikvarði á virkni þess hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt af rosuvastatini til inntöku fyrir og samhliða gjöf enzalutamids (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamidi einu sinni á dag). AUC fyrir rosuvastatin minnkaði um 14% en C_{max} jókst um 6%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni BCRP er gefið samhliða Xtandi.

Hvarfefni MRP2, OAT3 og OCT1

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun MRP2 (í þörmum) og jafnframt OAT3 (organic anion transporter 3) og OCT1 (organic cation transporter 1) (altækt). Fræðilega séð er einnig möguleiki á virkjun þessara flutningspróteina og tengslaáhrifin eru enn sem komið er ekki þekkt.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, ætti að íhuga vandlega samhliða notkun Xtandi með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað Tosrade de pointes.

Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir enzalutamídi

Fæða hefur ekki áhrif á umfang útsetningar fyrir enzalutamídi. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Xtandi á meðgöngu hjá mönnum og lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á fóstur eða valdið fósturláti ef konur taka það á meðgöngu (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki er vitað hvort enzalutamíð eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Nota á smokka fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð með enzalutamídi lýkur, ef sjúklingur stundar kynlíf með þungaðri konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri á að nota smokk ásamt annarri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Enzalutamíð er ekki ætlað konum. Konur sem eru eða gætu orðið þungaðar mega ekki nota enzalutamíð (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Brjóstgjöf

Enzalutamíð er ekki ætlað konum. Ekki er þekkt hvort enzalutamíð sé til staðar í brjóstamjólk. Enzalutamíð og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að enzalutamíð hefur áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xtandi getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, þar sem greint hefur verið frá geðrænum og taugafræðilegum aukaverkunum, þ.m.t. krampi (sjá kafla 4.8). Upplýsa ætti sjúklinga um hugsanlega hættu á geðrænum eða taugafræðilegum aukaverkunum við akstur eða notkun véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif enzalutamíðs á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þróttleysi/þreyta, hitasteypa, háþrýstingur, beinbrot og byltur. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars blóðþurrðarhjartasjúkdómur og krampi.

Krampi kom fyrir hjá 0,6% sjúklinga sem fengu enzalutamíð, 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 0,3% sjúklinga sem fengu bicalutamíð.

Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamíð hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillahéilkenni (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni hér fyrir neðan. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: hvítfrumnafeð, daufkyrningafeð Tíðni ekki þekkt*: blóðflagnafeð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*: bjúgur í andliti, bjúgur í tungu, bjúgur á vörum, bjúgur í koki
Geðræn vandamál	Algengar: kvíði Sjaldgæfar: ofsjónir
Taugakerfi	Algengar: höfuðverkur, minnisskerðing, minnisleysi, athyglisröskun, bragðtruflun, fótaóeirðarheilkenni, vitglöp Sjaldgæfar: krampi [‡] Tíðni ekki þekkt*: afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
Hjarta	Algengar: blóðþurrðarhjartasjúkdómur [†] Tíðni ekki þekkt*: QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hitasteypa, háþrýstingur
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt*: ógleði, uppköst, niðurgangur
Húð og undirhúð	Algengar: húðþurrkur, kláði Tíðni ekki þekkt*: regnbogaroði, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar: beinbrot [‡] Tíðni ekki þekkt*: vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar: brjóstastækkun hjá körlum, verkur í geirvörtum [#] , eymсли í brjóstum [#]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: þróttleysi/þreyta
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar: byltur

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu.

‡ Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum (Standardized MedDRA Query) yfir „krampa“ sem nær yfir krampa, alflog, samsett staðflog, staðflog og síflog. Þetta nær yfir mjög sjaldgæf tilfelli af kröpum með fylgikvillum sem leiða til dauða.

† Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum yfir „hjartadrep“ og „aðra blóðþurrðarhjartasjúkdóma“ sem nær yfir eftirfarandi valheiti sem sáust hjá a.m.k. tveimur sjúklingum í slembaðri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu: hjartaöng, kransæðasjúkdómur, hjartadrep, bráður kransæðasjúkdómur, óstöðug hjartaöng, blóðþurrð í hjarta og kransæðakölkun.

‡ Nær yfir öll valheiti með orðinu „brot“ á beinum.

Aukaverkanir við enzalutamid einlyfjameðferð.

(MedDRA=Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar - Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampi

Í klínískum samanburðarrannsóknum fékk 31 sjúklingur (0,6%) krampa af 5.110 sjúklingum sem fengu daglegan skammt af 160 mg af enzalutamidi, en fjórir sjúklingar (0,1%) sem fengu lyfleysu og einn sjúklingur (0,3%) sem fékk bicalutamid, fékk krampa. Skammtur virðist hafa mikilvægt forspárgildi varðandi hættu á krampa eins og endurspeglast í upplýsingum úr forklínískum

rannsóknun og rannsókn á stækkandi skömmtum. Í klínísku samanburðarrannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu fengið krampa eða voru með áhættuþætti krampa útilokaðir frá rannsókninni.

Í 9785-CL-0403 (UPWARD) einarma rannsókn þar sem tíðni krampa hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir krömpum var metin (þar sem 1,6% voru með sögu um krampa) fengu 8 (2,2%) af 366 sjúklingum á meðferð með enzalutamídi krampa. Miðgildi meðferðarlengdar var 9,3 mánuðir.

Ekki er vitað á hvaða hátt enzalutamíð lækkar hugsanlega krampaþröskuld en það gæti tengst upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum, sem sýna að enzalutamíð og virka umbrotsefni þess binst GABA-stýrðum klóríðgöngum.

Blóðþurrðarhjartasjúkdómur

Í klínískum slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fram hjá 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt andrógenbælandi meðferð (ADT) samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Fjórtnán (0,4%) sjúklingar sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt andrógenbælandi meðferð og 3 (0,1%) sjúklingar sem fengu lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð fengu blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Í EMBARK rannsókninni kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fyrir hjá 5,4% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 9% sjúklinga sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Enginn sjúklingur sem fékk meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og einn (0,3%) sjúklingur sem fékk enzalutamíð einlyfjameðferð fékk blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Brjóstastækkun hjá körlum

Í EMBARK rannsókninni kom brjóstastækkun hjá körlum (öll stig) fyrir hjá 29 af 353 sjúklingum (8,2%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 159 af 354 sjúklingum (44,9%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Brjóstastækkun hjá körlum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og kom fyrir hjá 3 sjúklingum (0,8%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð.

Verkur í geirvörtum

Í EMBARK rannsókninni kom verkur í geirvörtum (öll stig) fyrir hjá 11 af 353 sjúklingum (3,1%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 54 af 354 sjúklingum (15,3%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Verkur í geirvörtum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi eða enzalutamíð einlyfjameðferð.

Eymsli í brjóstum

Í EMBARK rannsókninni komu eymsli í brjóstum (öll stig) fyrir hjá 5 af 353 sjúklingum (1,4%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 51 af 354 sjúklingum (14,4%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Eymsli í brjóstum af 3. stigi eða hærra komu ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi eða enzalutamíð einlyfjameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekkert mótefni er til við enzalutamídi. Ef til ofskömmtunar kemur á að hætta meðferð með enzalutamídi og hefja almennar stuðningsaðgerðir með það í huga að helmingunartíminn er 5,8 dagar. Sjúklingar gætu verið í aukinni hættu á krömpum eftir ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: andhormón og skyld lyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB04

Verkunarháttur

Þekkt er að blöðruhálskirtilskrabbamein er næmt fyrir andrógeni og að það svari hömlun á boðum andrógen-viðtaka. Þrátt fyrir litla eða jafnvel ógreinanlega þéttni andrógens í sermi halda boð andrógen-viðtaka áfram að stuðla að versnun sjúkdómsins. Örvun æxlisfrumuvaxtar fyrir tilstilli andrógen-viðtaka krefst staðsetningar í kjarna og bindingar við DNA. Enzalutamid er öflugur hemill á boð andrógen-viðtaka sem blokkar nokkur þrep í boðleiðum hans. Enzalutamid hamlar með samkeppni andrógentengingu við andrógen-viðtaka og hamlar þar af leiðandi yfirfærslu virkjaðra viðtaka yfir í kjarna og hamlar tengslum virkjaðs andrógen-viðtaka við DNA, jafnvel þegar tjáning andrógen-viðtaka er óhófleg og í blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumum sem eru ónæmar fyrir and-andrógenum. Meðferð með enzalutamidi dregur úr vexti blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna og getur stuðlað að dauða krabbameinsfrumna og minnkun æxlis. Í forklínískum rannsóknum skorti enzalutamid örvandi virkni á andrógen-viðtaka.

Lyfhrif

Í 3. stigs klínískri rannsókn (AFFIRM) hjá sjúklingum sem ekki hafði gagnast fyrri krabbameinsmeðferð með docetaxel, lækkaði gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)) um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildi hjá 54% sjúklinganna sem fengu meðferð með enzalutamidi, samanborið við 1,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Í annarri 3. stigs klínískri rannsókn (PREVAIL) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærra tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Í 2. stigs klínískri rannsókn (TERRAIN) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærra tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 82,1% á móti 20,9% (mismunur = 61,2%, $p < 0,0001$).

Í einarma rannsókn (9785-CL-0410) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið minnst 24 vikna meðferð með abirateroni (ásamt prednisoni) var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu hjá 22,4%. Í samræmi við fyrri sögu um notkun krabbameinslyfja var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi hjá 22,1% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður og hjá 23,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður.

Í klínísku rannsókninni MDV3100-09 (STRIVE) á CRPC án meinvarpa og með meinvörpum kom marktækt herra svörunarhlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 81,3% á móti 31,3% (mismunur = 50,0%, $p < 0,0001$).

Í klínísku rannsókninni MDV3100-14 (PROSPER) á CRPC án meinvarpa kom marktækt herra svörunarhlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá

sjúklingum sem fengu enzalutamid, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu 76,3% á móti 2,4% (mismunur = 73,9%, $p < 0,0001$).

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun enzalutamids í þremur slembiröðuðum, fjölsetra, 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hjá sjúklingum með versnandi krabbamein í blöðruhálskirtli þar sem andrógenbælandi meðferð (androgen deprivation therapy) brást [LHRH-hliðstæða eða eftir brotnám beggja eistna]. PREVAIL rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð en AFFIRM rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem höfðu áður fengið docetaxel og PROSPER rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC án meinvarpa. Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum með mHSPC í fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Í annarri slembiraðaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu [MDV3100 13 (EMBARC)] var sýnt fram á verkun hjá sjúklingum með hááhættu BCR nmHSPC. Sjúklingarnir fengu allir meðferð með LHRH-hliðstæðu eða gengust undir brotnám beggja eistna, nema annað sé tekið fram.

Í meðferðarörmunum var Xtandi gefið til inntöku í skammtinum 160 mg á sólarhring. Í klínísku rannsóknunum fimm (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fengu sjúklingar lyfleysu í samanburðarminum en þeim var ekki skylt að taka prednisón.

Einar og sér segja breytingar á þéttni PSA í sermi ekki alltaf til um klínískan ávinning. Þess vegna var í rannsóknunum fimm mælt með því að sjúklingar héldu áfram rannsóknarmeðferðinni þar til skilyrði til að fresta eða hætta meðferð væru uppfyllt eins og tilgreint er í hverri rannsókn fyrir sig hér á eftir.

Rannsókn MDV3100-13 (EMBARC) (sjúklingar með hááhættu BCR HSPC án meinvarpa)

Í EMBARK rannsókninni voru 1.068 sjúklingar með hááhættu BCR nmHSPC sem var slembiraðað 1:1:1 til að fá meðferð með enzalutamidi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð ($N = 355$), enzalutamidi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring í opinni einlyfjameðferð ($N = 355$) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð ($N = 358$) (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem leuprolid). Allir sjúklingar höfðu áður gengist undir endanlega meðferð með blöðruhálskirtilsnámi eða geislameðferð (þ.m.t. nærgeislun) eða hvoru tveggja í lækningaskyni. Sjúklingar þurftu að vera með sjúkdóm án meinvarpa staðfestan með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review) og hááhættu lífefnafræðilega endurkomu (skilgreind með PSA tvöföldunartíma ≤ 9 mánuðir). Sjúklingar þurftu einnig að vera með PSA gildi ≥ 1 ng/ml ef þeir höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám (með eða án geislameðferðar) sem aðalmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða PSA gildi að minnsta kosti 2 ng/ml yfir lægsta gildi ef þeir höfðu aðeins fengið geislameðferð áður. Sjúklingar sem höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám og voru hæfir til að fá björgunargeislameðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingum var lagskipt eftir PSA skimun (≤ 10 ng/ml samanborið við > 10 ng/ml), PSA tvöföldunartíma (≤ 3 mánuðir samanborið við > 3 mánuðir samanborið við ≤ 9 mánuðir) og fyrri hormónameðferð (fyrri hormónameðferð samanborið við enga fyrri hormónameðferð). Hjá sjúklingum með ógreinanleg PSA gildi ($< 0,2$ ng/ml) í viku 36 var meðferðin stöðvuð í viku 37 og síðan hafin aftur þegar PSA gildin hækkuðu í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem höfðu áður gengist undir brotnám blöðruhálskirtils eða $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir blöðruhálskirtilsnám. Hjá sjúklingum þar sem PSA gildi voru greinanleg í viku 36 ($\geq 0,2$ ng/ml) hélt meðferðin áfram án tímabundinnar stöðvunar þar til viðmiðum til að hætta meðferð fyrir fullt og allt var náð. Meðferð var hætt varanlega þegar versnun sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu var staðfest með miðlægu mati eftir upphaflegt staðbundið mat.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs við slembiröðun var 69 ár (á bilinu: 49,0–93,0). Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru

hvítir (83,2%), 7,3% voru asískir og 4,4% voru svartir. Miðgildi fyrir tvöföldunartíma PSA var 4,9 mánuðir. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga höfðu áður fengið endanlega meðferð með róttæku blöðruhálskirtilsnámi, 75% sjúklinga höfðu áður fengið geislameðferð (þ.m.t. nærgeislun) og 49% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með hvoru tveggja. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga voru með Gleason-stig ≥ 8 . Við skráningu í rannsóknina voru gildi á ECOG-færnisfori (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 hjá 92% sjúklinga og 1 hjá 8% sjúklinga.

Aðalendapunkturinn var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Lifun án meinvarpa var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli í rannsókn, hvort sem kom á undan.

Aukaendapunktur, prófaðir með tilliti til margfalds samanburðar, sem voru metnir voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu æxlisheimjandi meðferð og heildarlifun. Annar aukaendapunktur, prófaður með tilliti til margfalds samanburðar, var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamid einlyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð.

Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð og sem einlyfjameðferð sýndi tölfræðilega marktæka framför á lifun án meinvarpa samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Helstu niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 2.

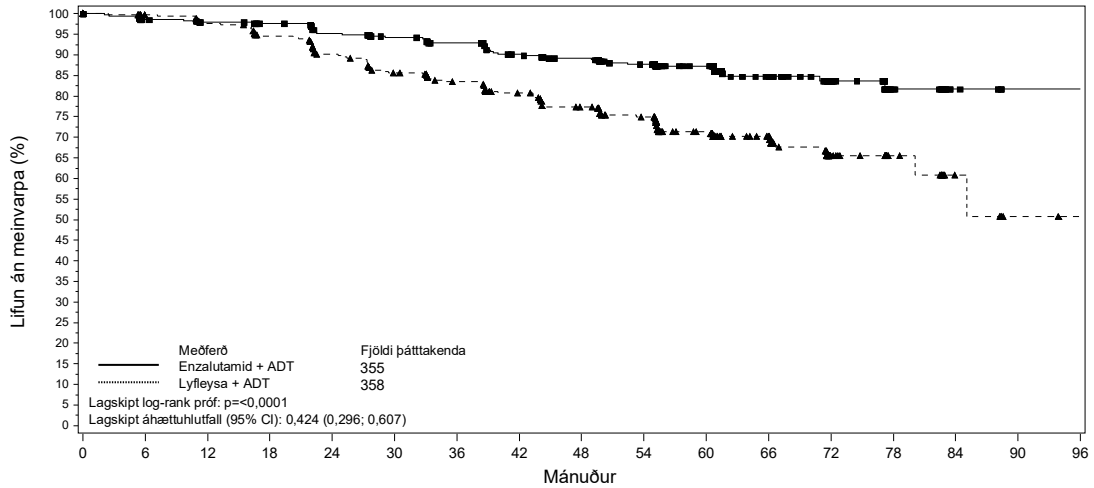
Tafla 2: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð, lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð eða enzalutamid sem einlyfjameðferð í EMBARK rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

	Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 355)	Lyfleysa ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 358)	Enzalutamid sem einlyfjameðferð (N = 355)
Lifun án meinvarpa¹			
Fjöldi tilvika (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tími fram að PSA versnun⁶			
Fjöldi tilvika (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tími fram að nýrri æxlisheimjandi meðferð			
Fjöldi tilvika (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)

	Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 355)	Lyfleysa ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 358)	Enzalutamid sem einlyfjameðferð (N = 355)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Heildarlífur⁸			
Fjöldi tilvika (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

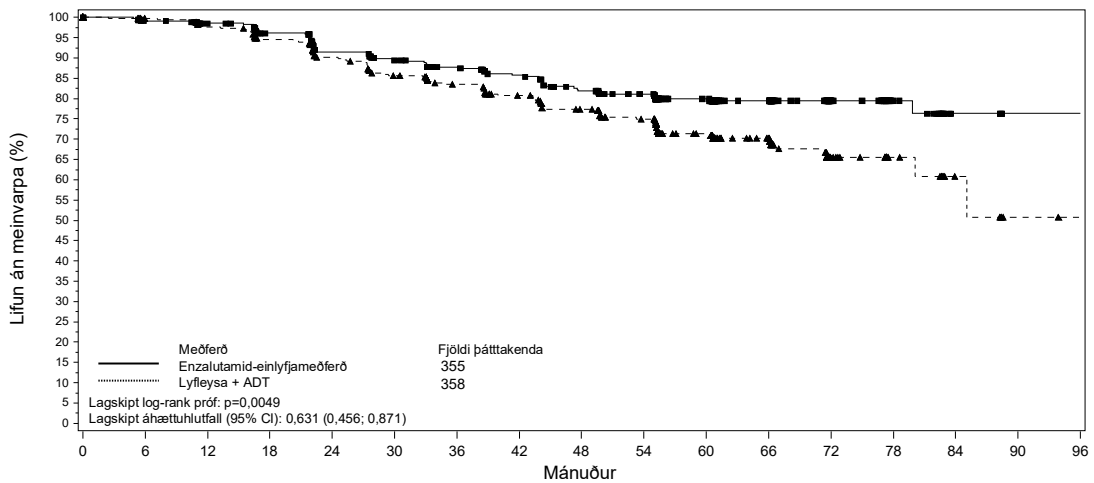
NR = Ekki náð.

1. Miðgildi eftirfylgnitíma 61 mánuður.
2. Byggt á því tilviki sem gerist fyrst (versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfall).
3. Byggt á Kaplan-Meier mati.
4. Áhættuhlutfall er byggt á Cox regression líkani sem er lagskipt eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrri hormónameðferð.
5. Tvíhliða P-gildi er byggt á lagskiptu log-rank prófi eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrri hormónameðferð.
6. Byggt á versnun PSA sem samræmist viðmiðum vinnuhóps Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Miðað við fyrstu notkun æxlishefjandi lyfja við krabbameini í blöðruhálskirtli eftir upphaf rannsóknar.
8. Byggt á fyrirfram tilgreindri milligreiningu með lokadegi gagna 31. janúar 2023 og miðgildi eftirfylgnitíma 65 mánuðir.
9. Niðurstaðan náði ekki fyrirfram tilgreinda tvíhliða marktæknistiginu $p \leq 0,0001$.



Enzalutamid + ADT:																	
Sjúklingar í hættu	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Lycleysa + ADT:																	
Sjúklingar í hættu	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Mynd 1: Kaplan-Meier lifunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)



Enzalutamid-einlyfjameðferð:																	
Sjúklingar í hættu	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Lycleysa + ADT:																	
Sjúklingar í hættu	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Mynd 2: Kaplan-Meier lifunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid sem einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)

Eftir gjöf andrógenbælandi meðferðar sem enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð, lækkuðu gildi testósteróns hratt niður að vönunargildum og héldust lág fram að meðferðarlí eftir 37 vikur. Eftir meðferðarlí hækkuðu testósteróngildin smám saman þar til þau nálgudust upphafsgildi. Þau lækkuðu aftur að vönunargildum þegar meðferð var hafin að nýju. Í enzalutamid einlyfjaarminum hækkuðu gildi testósteróns eftir að meðferð hófst og nálgudust aftur upphafsgildi þegar gert var hlé á meðferð. Þau hækkuðu svo enn á ný eftir að enzalutamid meðferð var hafin að nýju.

9785-CL-0335 (ARCHES) rannsókn (sjúklingar með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli (HSPC) með meinvörpum)

ARCHES rannsóknin tók til 1.150 sjúklinga með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) sem slembiraðað var 1:1 til að fá meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem hormónahvarfsmeðferð með LHRH-hliðstæðu eða brotnám beggja eistna). Sjúklingar fengu enzalutamid 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 574) eða lyfleysu (N = 576).

Sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum samkvæmt jákvæðri niðurstöðu úr beinaskanni (fyrir beinasjúkdóm) eða meinsemdir með meinvörpum samkvæmt sneiðmynd eða segulómun (fyrir mjúkvef) voru hæfir til þátttöku. Sjúklingar þar sem útbreiðsla sjúkdóms takmarkaðist við eitla á mjaðmasvæði voru ekki hæfir til þátttöku. Sjúklingum var leyft að fá allt að 6 lotur af docetaxeli þar sem meðferð var lokið innan tveggja mánaða frá degi 1 og ekkert benti til versunar sjúkdóms meðan á meðferð með docetaxeli stóð eða þegar henni var lokið. Sjúklingar með meinvörp í heila eða grun um meinvörp í heila eða virkan sjúkdóm í innanskúmsbili (leptomeningeal) eða með sögu um flog eða þætti sem geta valdið flogum voru útilokaðir.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 70 ár í báðum meðferðarhópunum. Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru hvítir (80,5%), 13,5% asískir og 1,4% svartir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færniskor var 0 hjá 78% sjúklinga og 1 hjá 22% sjúklinga við inngöngu í rannsóknina. Sjúklingum var lagskipt eftir litlu á móti miklu umfangi sjúkdóms og fyrri meðferð með docetaxeli við krabbameini í blöðruhálskirtli. Þrjátíu og sjö prósent sjúklinga voru með lítið umfang sjúkdóms og 63% voru með mikið umfang sjúkdóms. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga höfðu ekki áður fengið meðferð með docetaxeli, 2% höfðu fengið 1-5 meðferðarlotur og 16% höfðu fengið 6 meðferðarlotur. Samhliðameðferð með docetaxeli var ekki leyfð.

Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS (radiographic progression-free survival)), byggð á óháðri miðlægrri endurskoðun, var aðalendapunkturinn sem skilgreindur var sem tíminn frá slembiröðun fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli (af einhverjum orsökum frá slembiröðun að 24 vikum frá því að gjöf rannsóknarlyfsins var hætt), hvað sem kom fyrir fyrst.

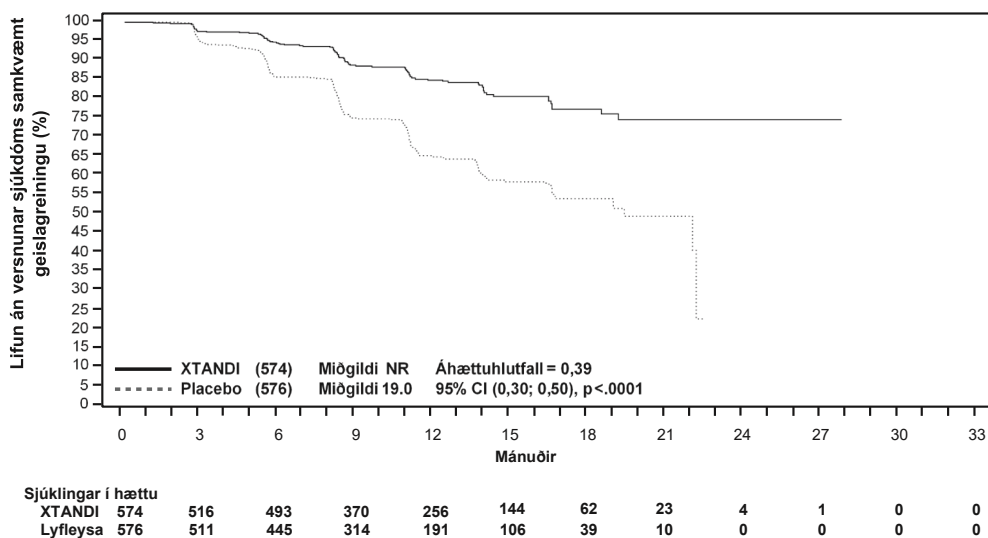
Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 61% lækun á hættu á rPFS tilviki samanborið við lyfleysu [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Samræmi var á niðurstöðum m.t.t. rPFS hjá sjúklingum með mikið eða lítið umfang sjúkdóms og sjúklingum hvort sem þeir höfðu fengið meðferð með docetaxeli áður eða ekki. Miðgildi tíma fram að rPFS tilviki náðist ekki í enzalutamid arminum og var 19,0 mánuðir (95% CI: 16,6; 22,2) í lyfleysuarminum.

Tafla 3: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum í meðferð með annaðhvort enzalutamídi eða lyfleysu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

	Enzalutamíð ásamt ADT (N = 574)	Lyfleysa ásamt ADT (N = 576)
Aðalendapunktur		
Lífun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu		
Fjöldi tilvika (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-gildi ²	p < 0,0001	

NR = Ekki náð.

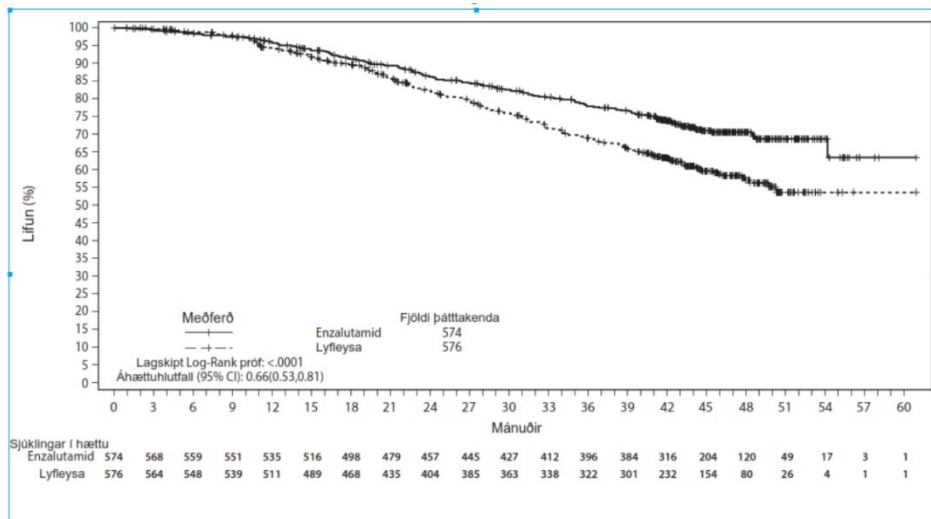
1. Reiknað með Brookmeyer og Crowley aðferð.
2. Lagskipt samkvæmt umfangi sjúkdóms (lítið samanborið við mikið) og fyrri notkun docetaxels (já eða nei).



Mynd 3: Kaplan-Meier ferill fyrir lífun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

Lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metnir voru í rannsókninni þ.m.t. tími fram að PSA versnun, tími fram að því að ný æxlishefjandi meðferð hófst, hlutfall PSA sem var ekki greinanlegt (lækkun í < 0,2 míkrogr/l) og hlutlægt svörunarhlutfall (RECIST 1.1 á grundvelli sjálfstæðrar endurskoðunar). Fyrir alla þessa aukaendapunkta var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu.

Annar lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metinn var í rannsókninni var heildarlífur. Í fyrirframskilgreindri lokagreiningu á heildarlífur, sem var gerð eftir 356 dauðsföll, var sýnt fram á 34% minnkaða hættu á dauðsfalli sem var tölfræðilega marktækt hjá hópnum sem fékk enzalutamíð samkvæmt slembivali samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu samkvæmt slembivali [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Miðgildi heildarlífunar náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum. Áætlað miðgildi eftirfylgnitíma fyrir alla sjúklinga var 44,6 mánuðir (sjá mynd 4).



Mynd 4: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

MDV3100-14 (PROSPER) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa)

Í PROSPER rannsókninni var 1.401 sjúklingur með einkennalaust CRPC án meinvarpa, með verulegum áhættuþáttum, sem hélt áfram á andrógenbælandi meðferð (ADT (androgen deprivation therapy) skilgreint sem LHRH hliðstæða eða brotnám beggja eistna). Sjúklingar þurftu að hafa PSA tvöföldunartíma ≤ 10 mánuðir, PSA ≥ 2 ng/ml og staðfestingu um sjúkdóm án meinvarpa með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review).

Sjúklingum með sögu um væga til miðlungsmikla hjartabilun (NYHA flokkur I eða II) og sjúklingar sem tóku lyf í tengslum við lækun á krampaþröskuldi fengu að taka þátt. Sjúklingar voru útilokaðir við fyrri sögu um krampa, ástand sem gæti gert þá útsettari fyrir krampa eða ákveðnar fyrri meðferðir við krabbameini í blöðruhálskirtli (þ.e. krabbameinslyfjameðferðum, ketoconazol, abirateron acetat, aminoglutethimid og/eða enzalutamid).

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu annaðhvort enzalutamid 160 mg einu sinni á dag (N = 933) eða lyfleysu (N = 468). Sjúklingum var lagskipt eftir PSA tvöföldunartíma (Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT)) (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir) og notkun marklyfs á bein (já eða nei).

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 74 ár í enzalutamid arminum og 73 ár í lyfleysuarminum. Flestir sjúklinganna (u.þ.b. 71%) í rannsókninni voru af hvítum kynstofni, 16% voru asískir og 2% voru svartir. Áttatíu og eitt prósent (81%) sjúklinga var með ECOG færnis skor 0 og 19% var með ECOG færnis skor 1.

Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli innan 112 daga frá því að meðferð var hætt án vísbendinga um versnun samkvæmt geislagreiningu, hvað sem kom fyrir fyrst. Helstu aukaendapunktur sem voru metnir í rannsókninni voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja (TTA), heildarlifun (OS). Viðbótar aukaendapunktur voru m.a. tími fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar og lifun án krabbameinslyfjameðferðar. Sjá niðurstöður hér á eftir (tafla 4).

Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 71% lækun á hlutfallslegri áhættu m.t.t. versnunar samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli samanborið við lyfleysu [HR = 0,29 (95% CI:

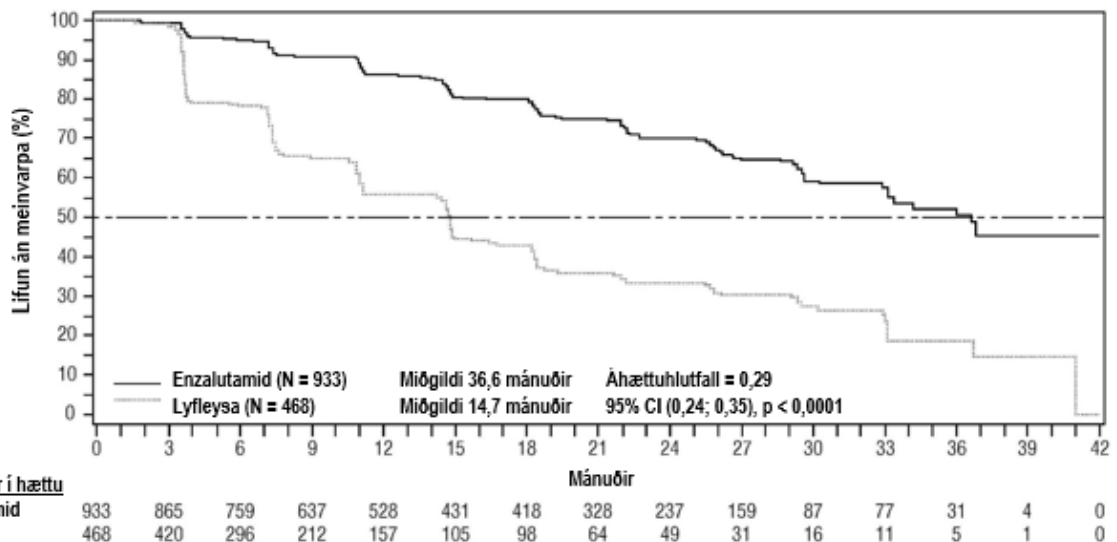
0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi MFS var 36,6 mánuðir (95% CI: 33,1; NR) í enzalutamid arminum á móti 14,7 mánuðum (95% CI: 14,2; 15,0) í lyfleysuarminum. Samrýmanlegar niðurstöður MFS sáust einnig í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir), lýðfræðilegum svæðum (Norður-Ameríka, Evrópa, aðrir heimshlutar), aldri (< 75 ára eða ≥ 75 ára), fyrri notkun marklyfs á bein (já eða nei) (sjá mynd 5).

Tafla 4: Samantekt á verkunarniðurstöðum í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamid (N = 933)	Lyfleysa (N = 468)
Aðalendapunktur		
Lifun án meinvarpa		
Fjöldi tilvika (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	
Helstu aukaendapunktur verkunar		
Heildarlifun⁴		
Fjöldi tilvika (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-gildi ³	$p = 0,0011$	
Tími fram að PSA versnun		
Fjöldi tilvika (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	
Tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja		
Fjöldi tilvika (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-gildi ³	$p < 0,0001$	

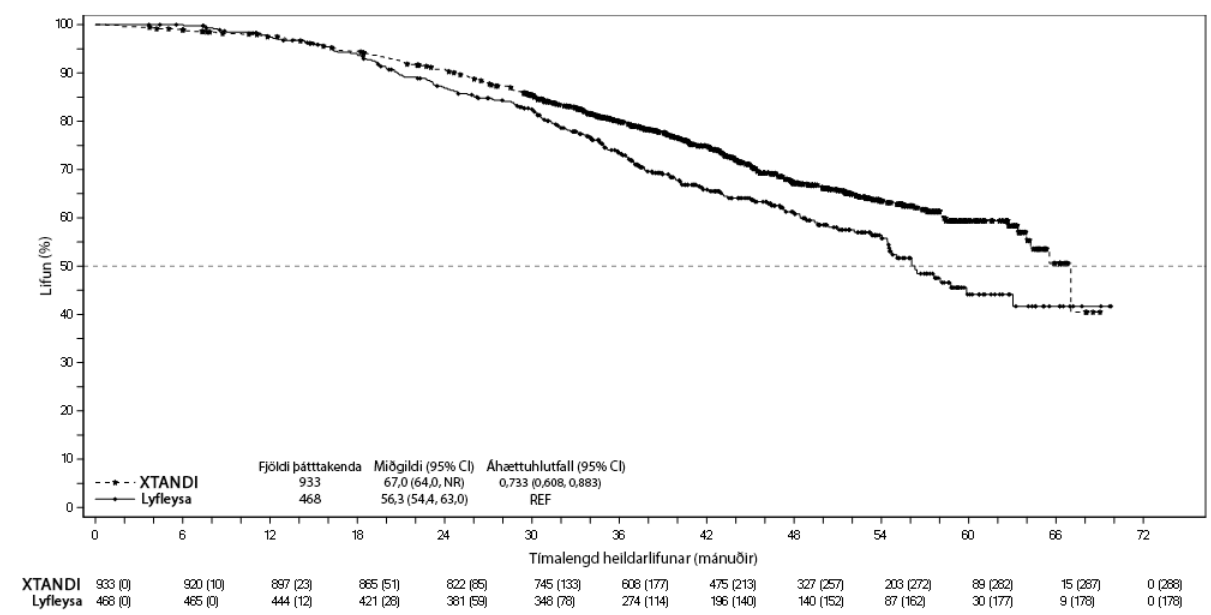
NR = Ekki náð.

1. Byggt á Kaplan-Meier mati.
2. HR er byggt á Cox regression líkani (þar sem meðferð er eina skýribreytan) lagskipt samkvæmt PSA tvöföldunartíma og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein. HR er afstætt miðað við lyfleysu með < 1 enzalutamidi í hag.
3. P-gildi er fengið úr lagskiptu log-rank prófi PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir, ≥ 6 mánuðir) og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein (já, nei).
4. Byggt á fyrirframtilgreindri milligreiningu með lokadegi gagna 15. október 2019.



Mynd 5: Kaplan-Meier ferlar með lifun án meinvarpa í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

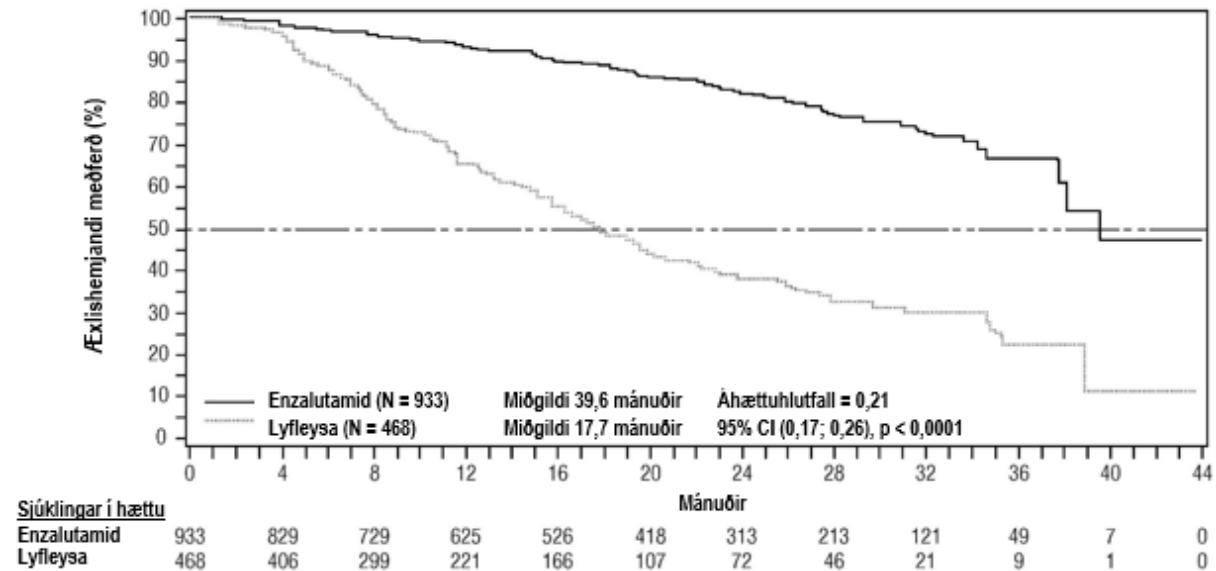
Við lokagreiningu á heildarlifun, þegar 466 dauðsföll höfðu verið rannsökuð, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá enzalutamid samanborið við sjúklinga sem slembiraðað var til að fá lyfleysu með 26,6% minni hættu á dauðsfalli [áhættuhlutfall (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (sjá mynd 6). Miðgildi eftirfylgnitíma var 48,6 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 47,2 mánuðir í lyfleysuhópnum. Þrjátíu og þrjú prósent sjúklinga sem fengu enzalutamid og 65% sjúklinga sem fengu lyfleysu fengu að minnsta kosti eina æxlishefjandi viðbótarmedferð sem gæti framlengt heildarlifun.



Mynd 6: Kaplan-Meier ferlar með heildarlifun í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 93% lækkun á hlutfallslegri áhættu m.t.t. PSA versnunar samanborið við lyfleysu [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Miðgildi tíma fram að PSA versnun var 37,2 mánuðir (95% CI: 33,1; NR) í enzalutamid arminum á móti 3,9 mánuðum (95% CI: 3,8;4,0) í lyfleysuarminum.

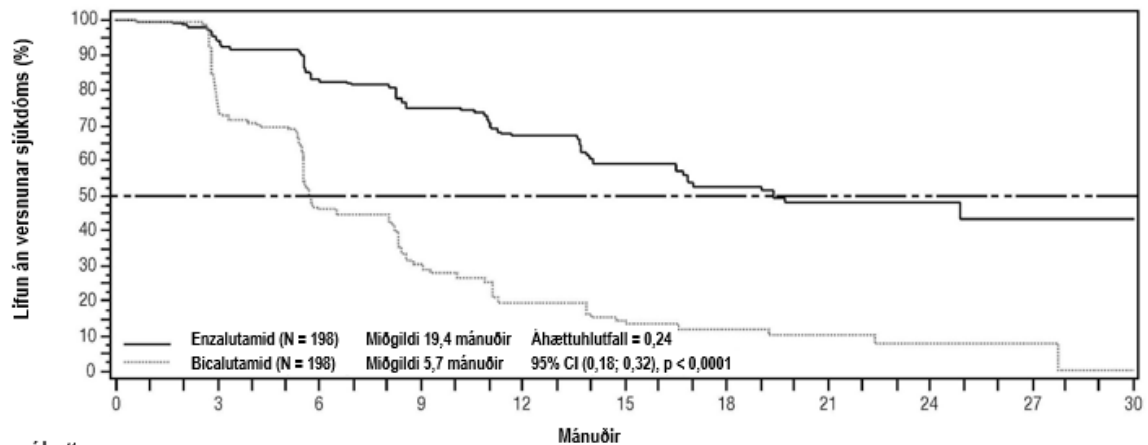
Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka seinkun fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni samanborið við lyfleysu [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Miðgildi tíma fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni var 39,6 mánuðir (95% CI: 37,7, NR) í enzalutamid arminum á móti 17,7 mánuðum (95% CI: 16,2, 19,7) í lyfleysuarminum (sjá mynd 7).



Mynd 7: Kaplan-Meier ferlar fyrir tíma fram að fyrstu notkun nýrrar æxlishefjandi meðferðar í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

MDV3100-09 (STRIVE) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa/með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

STRIVE rannsóknin tók til 396 sjúklinga með CRPC án meinvarpa eða með meinvörpum með versnandi sjúkdóm samkvæmt sermismælingum eða geislagreiningu þrátt fyrir fyrri andrógenbælandi meðferð. Sjúklingum var slembiraðað og fengu enzalutamid 160 mg einu sinni á dag (N = 198) eða bicalutamid 50 mg einu sinni á dag (N = 198). PFS var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembivali fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, PSA versnun eða dauðsfalli í rannsókninni. Miðgildi PFS var 19,4 mánuðir (95% CI: 16,5; ekki náð) í enzalutamid arminum á móti 5,7 mánuðum (95% CI: 5,6; 8,1) í bicalutamid arminum [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Undantekningarlaust var ávinningur m.t.t. enzalutamids fram yfir bicalutamid varðandi PFS hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga. Hjá undirhópnum án meinvarpa (N = 139) fengu alls 19 sjúklingar af 70 (27,1%) enzalutamid og 49 af 69 (71,0%) sjúklingar sem fengu bicalutamid fengu PFS tilvik (68 heildartilvik). Áhrættuhlutfallið var 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) og miðgildi tíma fram að PFS tilviki var ekki náð í enzalutamid arminum á móti 8,6 mánuðum í bicalutamid arminum (sjá mynd 8).



Sjúklingar í hættu

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Enzalutamid	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
Bicalutamid	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

Mynd 8: Kaplan-Meier ferlar yfir lifun án versnunar sjúkdóms í STRIVE rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

9785-CL-0222 (TERRAIN) rannsókn (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

TERRAIN rannsóknin tók til 375 sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð og and-andrógénmeðferð áður og var slembiraðað í hópa sem fengu 160 mg enzalutamid einu sinni á dag (N = 184) eða 50 mg bicalutamid einu sinni á dag (N = 191). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 15,7 mánuðir hjá sjúklingum á enzalutamidi en 5,8 mánuðir hjá sjúklingum á bicalutamidi [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Lifun án versnunar sjúkdóms var skilgreind af óháðum miðlægum matsaðilum út frá vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, tilvikum tengdum beinagrind, nýjum tilvikum æxlishefjandi meðferðar eða dauðsfalls af einhverjum orsökum, hvað sem kom fyrst fyrir. Undantekningalaust kom PFS ávinningur fram hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga.

MDV3100-03 (PREVAIL) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum)

Alls var 1.717 sjúklingum, einkennalausum eða með væg einkenni, sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, slembiraðað í hlutföllunum 1:1 og fengu annaðhvort enzalutamid til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 872) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 845). Sjúklingum með sjúkdóm í innri líffærum, sjúklingum með sögu um væga til miðlungsvæga hjartabilun (af NYHA-flokki I eða II) og sjúklingum sem tóku lyf er tengdust því að lækka krampaþröskuld var heimil þátttaka. Sjúklingar með fyrri sögu um krampakast eða kvilla sem aukið gæti hættuna á krampakasti og sjúklingar með miðlungsmikla eða alvarlega verki frá krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku. Rannsóknarmeðferð hélt áfram uns sjúkdómurinn ágerðist (geislagreining sýndi merki um versnun, tilvik tengt beinagrind, sjúklingi hrakar) og annaðhvort frumudrepandi meðferð með krabbameinslyfjum hófst eða rannsóknarlyfjum beitt, eða þar til eiturvekun varð óásætlanleg.

Í báðum örmum voru lýðfræðiupplýsingar sjúklinga og sjúkdómsástand við grunnlínu í jafnvægi. Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 42-93) og dreifing kynstofna var sem hér segir: 77% af hvítum kynstofni, 10% af asískum kynstofni, 2% af svörtum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni eða kynstofni ekki þekktur. Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinga sýndu ECOG Performance Score-einkunnagjöf 0 og 32% sjúklinga sýndi ECOG Performance Score-einkunnagjöf 1. Verkjamat við grunnlínu var 0-1 (einkennalaus) hjá 67% sjúklinga og 2-3 (væg einkenni) hjá 32% sjúklinga á Brief Pain Inventory Short Form-verkjakvarðanum (mesti verkur undanfarinn sólarhring á kvarðanum

0 til 10). Um það bil 45% sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvef við upphaf rannsóknar og 12% sjúklinga voru með meinvörp í innvörpum (lungu og/eða lifur).

Samsettar aðalendapunktur verkunar (Co-primary efficacy endpoints) voru heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Til viðbótar við samanlagða aðalendapunkta var einnig lagt til grundvallar mati á ávinningi tími fram að upphafi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar, bestu heildarviðbrögð mjúkvefja, tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind, PSA svörun ($\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu), tími fram að versnun PSA og tími fram að versnun lífsgæða skv. FACT-P-skori.

Lagt var mat á versnun með geislagreiningu með því að nota raðmyndgreiningu (sequential imaging studies) eins og hún er skilgreind hjá vinnuhópi Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (þegar um skemmdir í beinvef er að ræða) og/eða skilmerkjum Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)-reglna (fyrir skemmdir í mjúkvef). Við greiningu á rPFS var stuðst við miðlæga endurskoðun (centrally-reviewed) mats á versnun samkvæmt geislagreiningu.

Í fyrirframtilgreindri milligreiningu (pre-specified interim analysis) á heildarlifun, eftir 540 dauðsföll, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun við meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu og dró hún úr hættu á dauðsfalli um 29,4% [HR = 0,706, (95% öryggisbil: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Eftir 784 dauðsföll var greining á lifun uppfærð. Niðurstöður þeirrar greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr milligreiningunni (tafla 5). Í uppfærðu greiningunni höfðu 52% sjúklinganna á meðferð með enzalutamídi og 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu fengið viðbótarmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem gæti lengt heildarlifun.

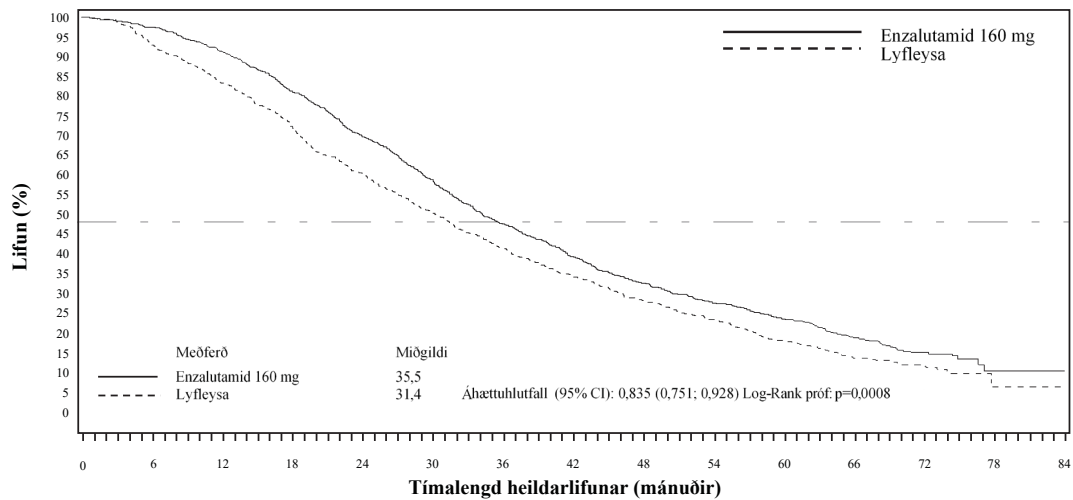
Lokagreining á PREVAIL gögnum sem náðu yfir 5 ár sýndi fram á að tölfræðilegur marktækur bati m.t.t. heildarlifunar hélst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93); p -gildi = 0,0008] þrátt fyrir að 28% sjúklinga sem fengu lyfleysu hafi skipt yfir í enzalutamídi. Tíðni 5 ára heildarlifunar var 26% fyrir enzalutamídi arminn samanborið við 21% fyrir lyfleysuarminn.

Tafla 5: Heildarlifun sjúklinga í meðferð með annaðhvort enzalutamídi eða lyfleysu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

	Enzalutamídi (N = 872)	Lyfleysa (N = 845)
Fyrirframtilgreind milligreining		
Fjöldi dauðsfalla (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-gildi ¹	$p < 0,0001$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppfærð greining á lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-gildi ¹	$p = 0,0002$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Greining á 5 ára lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	689 (79)	693 (82)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-gildi ¹	$p = 0,0008$	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

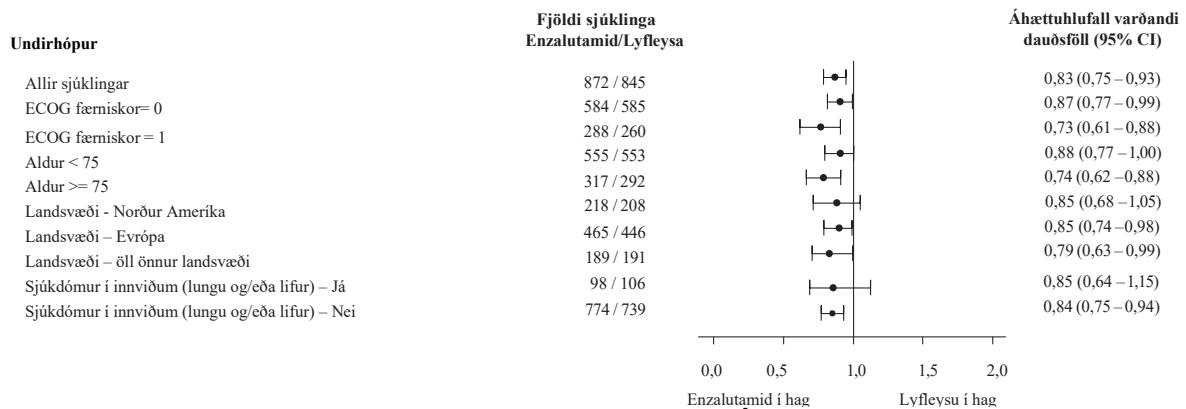
NR, ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr ólagskiptu log-rank prófi.
2. Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu líkani varðandi hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfall < 1 enzalutamídi í hag.



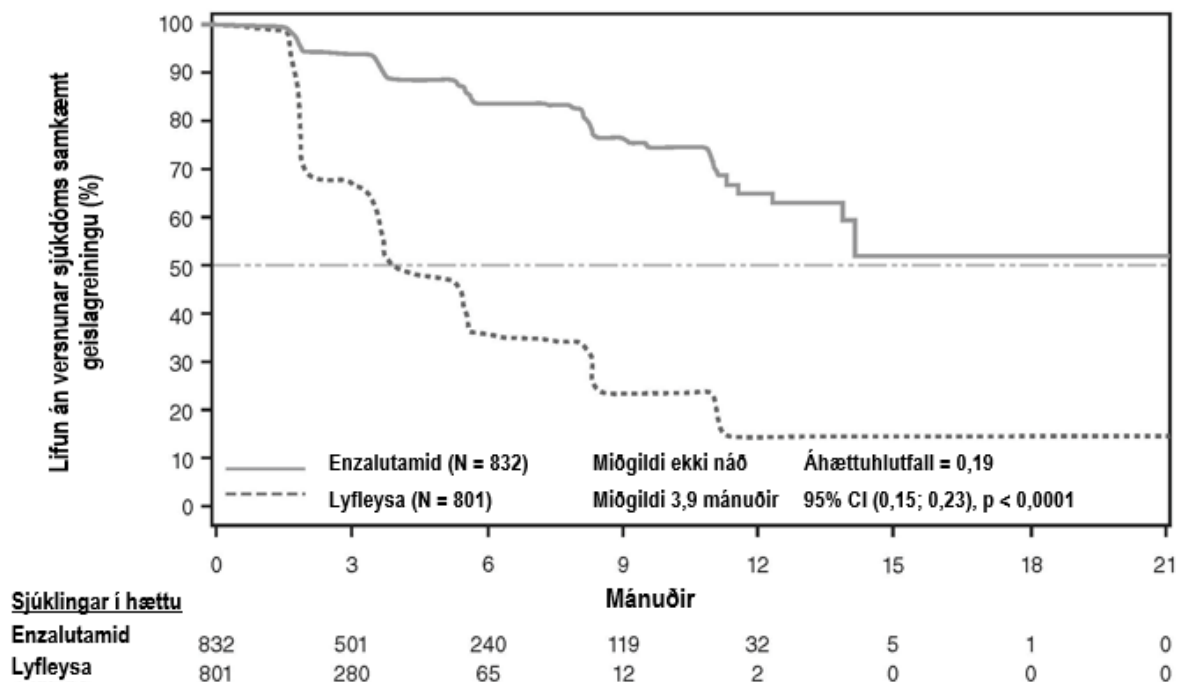
Enzalutamid 160 mg:	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Sjúklingar í hættu															
Lycleysa:	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
Sjúklingar í hættu															

Mynd 9: Kaplan-Meier heildarlífunarferlar, byggðir á greiningu á 5 ára lífun í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



Mynd 10: Greining á 5 ára heildarlífun eftir undirhópum: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata á milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 81,4% [HR=0,19 (95% öryggisbil: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Eitt hundrað og átján (14%) sjúklingar sem fengu enzalutamíð og 321 (40%) sjúklingur sem fékk lyfleysu fundu fyrir aukaverkun. Miðgildi rPFS náðist ekki (95% öryggisbil: 13,8 náðist ekki) hjá hópnum sem fékk enzalutamíð og var 3,9 mánuðir (95% öryggisbil: 3,7; 5,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (mynd 11). Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinningur í öllum fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga (t.d. aldur, grunnlínugildi ECOG færni, grunnlínugildi PSA og LDH, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu og sjúkdómur í innri líffærum við skimun). Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu við eftirfylgni, en greiningin byggði á mati rannsakanda á versnun samkvæmt geislagreiningu, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 69,3% [HR=0,31 (95% öryggisbil: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi rPFS var 19,7 mánuðir í enzalutamíð-hópnum og 5,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.



Þegar frumgreining fór fram voru slembiraðaðir sjúklingar 1.633 að tölu.

Mynd 11: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Til viðbótar við samsetta aðalendapunkta verkunar (co-primary efficacy endpoints) var einnig sýnt fram á eftirfarandi fyrirfram skilgreinda endapunkta.

Miðgildi tíma fram að upphafi frumdrepani krabbameinslyfjagjafar var 28,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 10,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,35 (95% öryggisbil: 0,30; 0,40, p < 0,0001)].

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og sýndu hlutlæga svörun í mjúkvef var 58,8% (95% 53,8, 63,7) samanborið við 5,0% (95% öryggisbil: 3,0, 7,7) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tölulegur mismunur hlutlægrar svörunar mjúkvefjar á milli enzalutamid-arms og lyfleysuarms var [53,9% (95% öryggisbil: 48,5, 59,1, p < 0,0001)]. Greint var frá fullri svörun (complete response) hjá 19,7% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu og greint var frá svörun að hluta (partial responses) hjá 39,1% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Enzalutamid dró marktækt úr hættunni á fyrsta beinagrindartengda tilviki um 28% [HR = 0,718 (95% öryggisbil: 0,61, 0,84) p < 0,0001]. Beinagrindartengt tilvik var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini vegna krabbameins í blöðruhálskirtli, beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, þrýstingur á mænu (spinal cord compression) eða breyting á æxlisemjandi meðferð við verkjum í beinum. Greiningin náði til 587 beinagrindartengdra tilvika og af þeim voru 389 tilvik (66,3%) geislun beina, 79 tilvik (13,5%) voru þrýstingur á mænu, 70 tilvik (11,9%) voru beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, 45 tilvik (7,6%) voru breytingar á æxlisemjandi meðferð við verkjum í beinum og 22 tilvik (3,7%) voru skurðaðgerðir á beinum.

Sjúklingar sem fengu enzalutamid sýndu marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, p < 0,0001).

Miðgildi tíma fram að versnun PSA samkvæmt PCWG2-skilmerkjum var 11,2 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,17; 95% öryggisbil: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Meðferð með enzalutamidi dró úr hættunni á skerðingu FACT-P um 37,5% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að skerðingu FACT-P var 11,3 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,6 mánuðir í lyfleysuhópnum.

CRPC2 (AFFIRM) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem fengu áður krabbameinslyfjameðferð)

Verkun og öryggi enzalutamids hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu fengið docetaxel og notuðu LHRH-hliðstæðu eða höfðu gengist undir eistnanám, var metið í slembaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 1.199 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annaðhvort 160 mg af enzalutamidi til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 800) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring (N = 399). Sjúklingarnir máttu nota prednison en þurftu þess ekki (hámarkssólarhringsskammtur var 10 mg af prednisoni eða jafngildi þess). Sjúklingarnir, sem var með slembivali skipað í annan hvorn hópinn, áttu að halda áfram á meðferðinni þangað til sjúkdómurinn versnaði (skilgreint sem versnun staðfest með geislagreiningu eða tilvik sem tengist beinagrind) og ný altæk æxlishefjandi meðferð hófst, eiturverkanir voru óviðunandi eða þeir hættu í rannsókninni.

Í upphafi rannsóknar var séð til þess að jafnvægi væri á milli meðferðarhópanna varðandi eftirfarandi lýðfræðilegar breytur og einkenni sjúkdómsins. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 41-92) og dreifing eftir kynþætti var 93% af hvítum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, og 2% af öðrum uppruna. Skor samkvæmt ECOG mælikvarða á færni var 0-1 hjá 91,5% sjúklinganna og 2 hjá 8,5% sjúklinganna, hjá 28% var meðalskor samkvæmt mælikvarða á verki (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (meðaltal samkvæmt verstu verkjum sem sjúklingar greina frá síðustu 24 klst., reiknað í sjö daga fyrir slembiröðun). Flestir (91%) sjúklinganna voru með meinvörp í beinum og 23% þeirra í lungum og/eða lifur. Í upphafi rannsóknarinnar voru 41% sjúklinganna, sem var slembiraðað, einungis með versnun samkvæmt PSA gildi en 59% sjúklinganna voru með versnun samkvæmt geislagreiningu. Fimmtíu og eitt prósent (51%) sjúklinganna voru á bisfosfónat-lyfi við grunnlínu.

Í AFFIRM rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir frá þátttöku sem voru með sjúkdóm sem gæti aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8) og sem voru á lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuld. Jafnframt voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem voru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) (nema útfallsbrot væri $\geq 45\%$), klínísk mikilvæga hjartsláttaróreglu í sleglum eða gáttasleglarof (án varanlegs gervigangráðs).

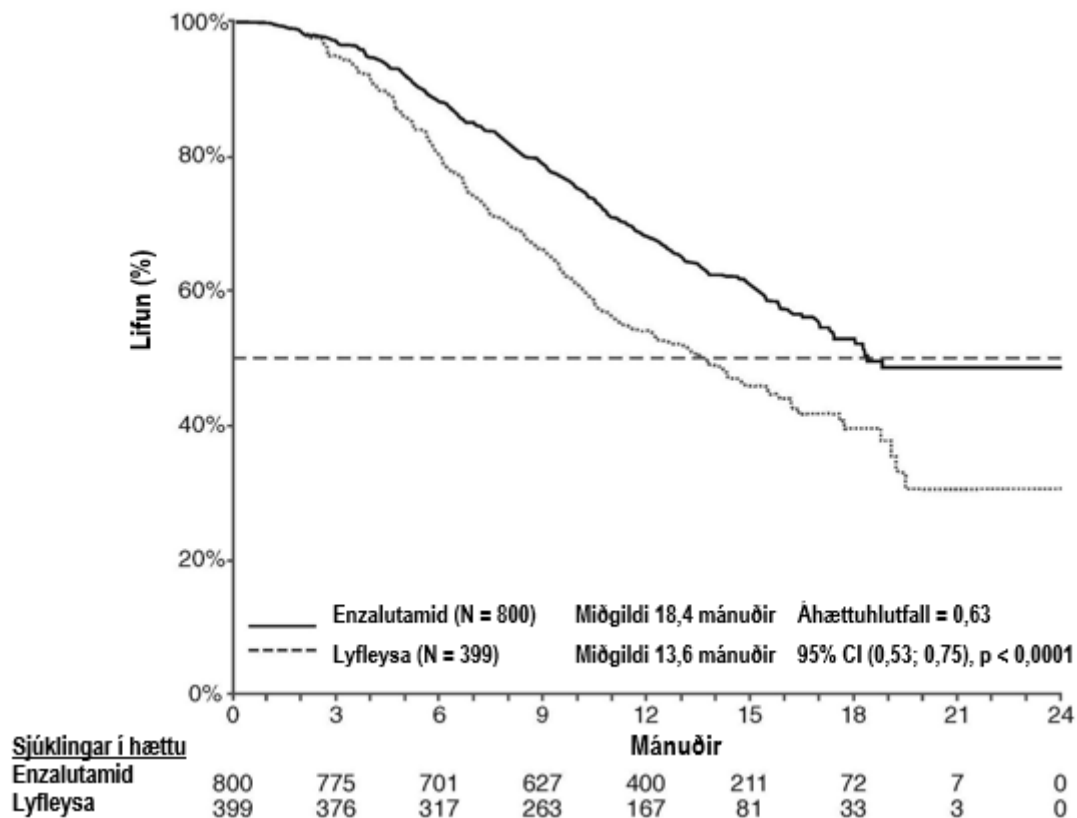
Eftir 520 dauðsföll sýndi fyrirfram ákveðin milligreining, samkvæmt rannsóknaráætlun, tölfræðilega marktæka yfirburði varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem voru á meðferð með enzalutamidi samanborið við lyfleysu (tafla 6 og myndir 12 og 13).

Tafla 6: Heildarlifun sjúklinga sem fengu annaðhvort enzalutamid eða fengu lyfleysu í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat greining))

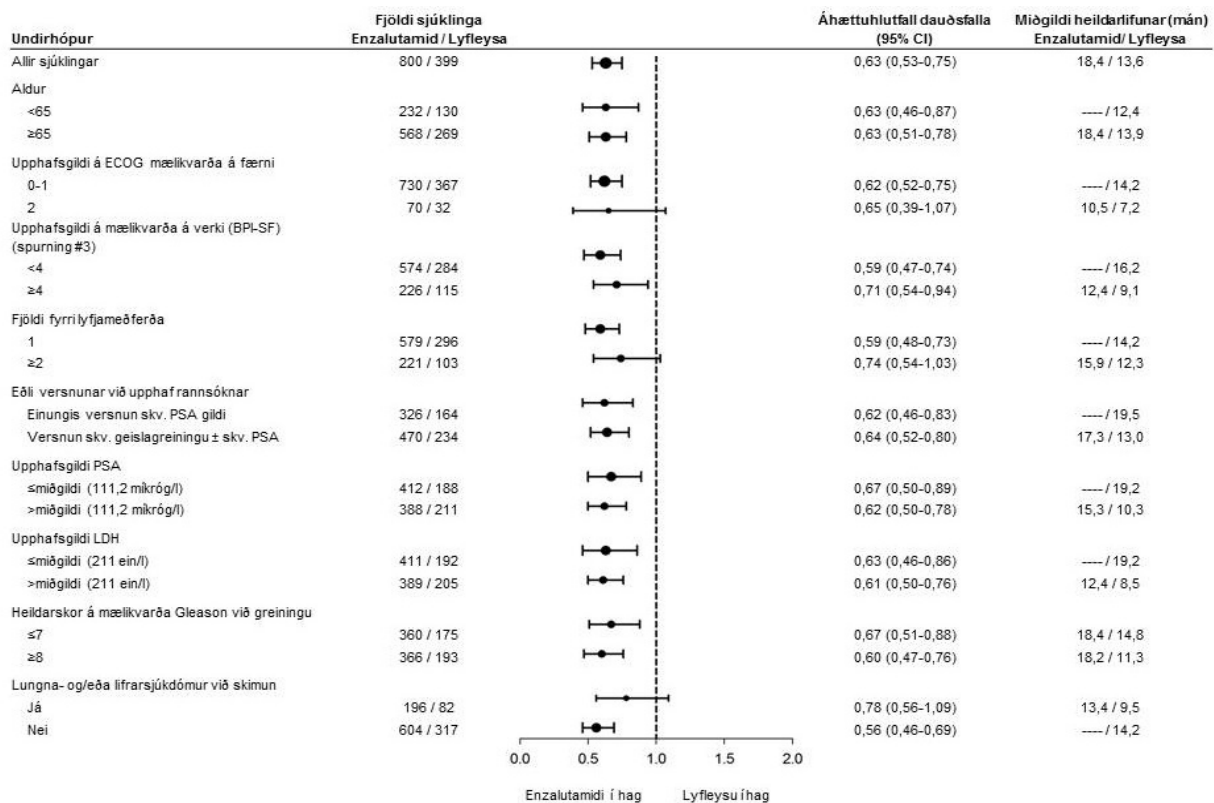
	Enzalutamid (N = 800)	Lyfleysa (N = 399)
Dauðsföll (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-gildi ¹	p < 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr log-rank-prófi sem var lagskipt eftir skori á ECOG mælikvarða á færni (0-1 á móti 2) og meðalskori á mælikvarða á verki (< 4 á móti ≥ 4).
2. Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu áhættuhlutfalls-líkani. Áhættuhlutfall < 1 er enzalutamidi í hag.



Mynd 12: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



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

Mynd 13: Heildarlífun eftir undirhópum í AFFIRM rannsókninni – áhættuhlutfall og 95% öryggisbil

Auk ávinnings sem kom fram varðandi heildarlífun voru niðurstöður varðandi helstu aukaendapunkta (PSA hækkun, lífun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu og tími fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind) enzalutamíði í hag og voru tölfræðilega marktækar eftir leiðréttingu fyrir fjölda prófana.

Lífun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, metin af rannsóknarlækni á grundvelli útgáfu 1.1 af RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) með tilliti til mjúkvæfja og að 2 eða fleiri mein hefðu sést í beinum á beinaskanni, var 8,3 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 2,9 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,40, (95% öryggisbil: 0,35, 0,47); $p < 0,0001$]. Í greiningunni fólust 216 dauðsföll án staðfestingar um versnun sjúkdóms og 645 tilvik staðfestrar versnunar, af þeim voru 303 tilvik (47%) vegna framgangs sjúkdóms í mjúkvæfjum, 268 (42%) vegna framgangs meina í beinum og 74 tilvik (11%) vegna bæði meina í mjúkvæf og beinum.

Staðfest PSA lækkun um 50% eða 90% varð 54,0% og 24,8%, talið í sömu röð, hjá sjúklíngum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 1,5% og 0,9%, talið í sömu röð, hjá sjúklíngum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að versnun, samkvæmt PSA, var 8,3 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 3,0 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,25, (95% öryggisbil: 0,20, 0,30); $p < 0,0001$].

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki sem tengdist beinagrind var 16,7 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu meðferð með enzalutamíði og 13,3 mánuðir hjá sjúklíngum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,69, (95% öryggisbil: 0,57, 0,84); $p < 0,0001$]. Tilvik sem tengist beinagrind var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini, sjúklegt brot, þrýstingur á mænu eða breyting á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk. Greiningin tók til 448 tilvika sem tengdust beinagrind. Af þeim voru 277 tilvik (62%) geislameðferð á beinum, 95 tilvik (21%) voru þrýstingur á

mænu, 47 tilvik (10%) sjúklegt brot, 36 tilvik (8%) breytingar á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk og 7 tilvik (2%) voru skurðaðgerð á beini.

9785-CL-0410 rannsókn (enzalutamid á eftir abirateroni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)

Rannsóknin var einarma með 214 sjúklingum, með ágengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu enzalutamid (160 mg einu sinni á dag) eftir minnst 24 vikna meðferð með abirateron acetati ásamt prednisoni. Miðgildi rPFS (lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, aðalendapunktur rannsóknarinnar) var 8,1 mánuður (95% CI: 6,1; 8,3). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð. PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnildi) var 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). Hjá þeim 69 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum var miðgildi rPFS 7,9 mánuðir (95% CI: 5,5; 10,8). PSA svörun var 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). Hjá þeim 145 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður var miðgildi rPFS 8,1 mánuður (95% CI: 5,7; 8,3). PSA svörun var 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Þótt svörun væri takmörkuð hjá nokkrum sjúklingum við meðferð með enzalutamidi á eftir abirateroni er ástæða þess ekki þekkt sem stendur. Með sniði rannsóknarinnar var hvorki hægt að greina þá sjúklinga sem líklegir væru til að hafa gagn af meðferðinni né í hvaða röð hagstæðast væri að gefa enzalutamid og abirateron.

Aldraðir

Meðal 5.110 sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem fengu enzalutamid voru 3.988 sjúklingar (78%) 65 ára og eldri og 1.703 sjúklingar (33%) voru 75 ára og eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur, hvorki á öryggi né verkun, milli þessara eldri sjúklinga og þeirra sem yngri voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á enzalutamidi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enzalutamid er lítið vatnsleysanlegt. Vatnsleysanleiki enzalutamids er aukinn með caprylocaproyl-macrogolglýseríði sem fleytiefni/yfirborðsvirkt efni. Í forklínískum rannsóknum jókst frásog enzalutamids þegar það var leyst upp í caprylocaproyl-macrogolglýseríði.

Lyfjahvörf enzalutamids hafa verið metin hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og hjá heilbrigðum karlmonnum. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) enzalutamids hjá sjúklingum eftir inntöku staks skammts er 5,8 dagar (á bilinu 2,8 til 10,2 dagar) og jafnvægi næst á u.þ.b. einum mánuði. Við inntöku daglegra skammta verður upphleðsla enzalutamids u.þ.b. 8,3-föld miðað við stakan skammt. Daglegar sveiflur á plasmáþéttni eru litlar (hlutfallið milli hámarks- og lágbéttni er 1,25). Úthreinsun enzalutamids er aðallega fyrir tilstilli umbrota í lifur, sem leiða til myndunar virks umbrotsefnis sem er jafn virkt enzalutamidi og er í blóðrásinni í u.þ.b. sömu plasmáþéttni og enzalutamid.

Frásog

Frásog filmuhúðaðra enzalutamids taflna var metið í heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum eftir stakan 160 mg skammt af Xtandi filmuhúðuðum töflum og lyfjahvarfalíkön og hermun voru notuð til að spá fyrir um lyfjahvörf við jafnvægi. Byggt á þessum spám, ásamt öðrum stuðningsgögnum, er miðgildi tíma til að ná hámarksplasmáþéttni (C_{max}) 2 klukkutímar (bil 0,5 til 6 klukkutímar) og við jafnvægi eru lyfjahvörf enzalutamids og virka umbrotsefnis þess svipað hjá filmuhúðuðu töflunum og Xtandi mjúku hylkjunum. Eftir inntöku á mjúku hylkjunum (Xtandi 160 mg daglega) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, er meðalgildi

C_{max} við jafnvægi fyrir enzalutamid og virka umbrotsefnis þess 16,6 míkróg/ml (23% frávikshlutfall) og 12,7 míkróg/ml (30% frávikshlutfall), talið í sömu röð.

Á grundvelli rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance study) hjá mönnum er áætlað að frásog enzalutamids eftir inntöku sé að minnsta kosti 84,2%. Enzalutamid er ekki hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp eða BCRP.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á umfang frásogs. Í klínískum rannsóknum var Xtandi gefið án tillits til fæðu.

Dreifing

Sýnilegt meðaldreifingarrúmmál (V/F) enzalutamids eftir stakan skammt er 110 l (29% frávikshlutfall) hjá sjúklingum. Dreifingarrúmmál enzalutamids er meira en rúmmál heildarvöka í líkamanum, sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æðakerfis. Rannsóknir á nagdýrum benda til þess að enzalutamid og virka umbrotsefnis þess geti farið yfir blóð-heilaþröskuld.

Enzalutamid er 97% til 98% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmini. Virka umbrotsefnið er 95% bundið plasmapróteinum. Engin tilfærsla á prótínbindingu milli enzalutamids og annarra mjög bundinna lyfja (warfarín, íbúprófen og salísýlsýra) kom fram *in vitro*.

Umbrot

Enzalutamid umbrotar ítarlega. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum eru tvö: N-desmetyl-enzalutamid (virkt) og karboxýlsýruafleiða (óvirkt). Enzalutamid umbrotar fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5), sem bæði eiga þátt í myndun virka umbrotsefnisins. N-desmetyl-enzalutamid umbrotar *in vitro* í karboxýlsýruafleiðuna fyrir tilstilli carboxylestera 1, sem hefur einnig minni háttar hlutverki að gegna við umbrot enzalutamids yfir í karboxýlsýruafleiðuna. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnaði ekki fyrir tilstilli CYP *in vitro*.

Við klíníska notkun er enzalutamid öflugur virki CYP3A4, sem er miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19 og hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sýnilegt meðalúthreinsun (CL/F) enzalutamids hjá sjúklingum er á milli 0,520 og 0,564 l/klst.

Eftir inntöku ^{14}C -enzalutamids finnst 84,6% geislavirkninnar 77 dögum eftir inntöku skammts: 71,0% finnst í þvagi (aðallega sem óvirka umbrotsefnið, með votti af enzalutamidi og virka umbrotsefninu) og 13,6% finnst í hægðum (0,39% af skammti sem óbreytt enzalutamid).

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid sé ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1 og N-desmetyl-enzalutamid sé hvorki hvarfefni fyrir P-gp né BCRP.

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid og aðalumbrotsefni þess hamli ekki eftirfarandi flutningspróteinum í klínískt viðeigandi þéttni : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eða OAT1.

Línulegt samband

Engin meiri háttar frávik frá hlutfalli miðað við skammta hafa komið fram við skammta á bilinu 40 til 160 mg. Við jafnvægi héldust C_{min} gildi enzalutamids og virka umbrotsefnisins hjá einstökum sjúklingum stöðug lengur en eitt ár við langvarandi meðferð, sem sýnir línuleg lyfjahlörf eftir að jafnvægi er náð.

Skert nýrnastarfsemi

Engum formlegum rannsóknum hefur verið lokið varðandi notkun enzalutamids hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með > 177 míkrómól/l (2 mg/dl) af kreatíníni í sermi voru

útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Á grundvelli þýðisgreiningar er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar gildi reiknaðrar kreatínúthreinsunar (CrCL) eru ≥ 30 ml/mín (áætlað samkvæmt formúlu Cockcroft og Gault). Enzalutamid hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ólíklegt er að enzalutamid hverfi á brott í verulegu magni við lotubundna blóðskilun eða samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á heildarútsetningu fyrir enzalutamidi eða virkum umbrotsefnum þess. Helmingunartími enzalutamids tvöfaldaðist hinsvegar í sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi (10,4 sólarhringar til samanburðar við 4,7 sólarhringa), hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum.

Lyfjahlvörf enzalutamids voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga (N = 6), miðlungsmikla (N = 8) eða verulega (N = 8) skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A, B eða C talið í sömu röð) við grunnlínu og 22 þöruðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi til samanburðar. Eftir inntöku staks 160 mg skammts af enzalutamidi hækkaði AUC og C_{max} enzalutamids hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, annars vegar um 5% og hins vegar 24%, talið upp í sömu röð, AUC og C_{max} enzalutamids hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 29% og lækkaði hins vegar um 11%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 5% og lækkaði hins vegar um 41%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Varðandi summu enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins, hækkaði AUC og C_{max} hjá einstaklingum með væga skerðingu, annars vegar um 14% og hins vegar 19%, AUC og C_{max} hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 14% og lækkaði hins vegar um 17%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} hjá einstaklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 34% og lækkaði hins vegar um 27%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í klínísku samanburðarrannsóknunum ($> 75\%$) voru af hvítum kynstofni. Út frá gögnum um lyfjahlvörf í rannsókn á japönskum og kínverskum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli var ekki um að ræða klínískt mikilvægan mun á útsetningu hjá hópunum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að leggja mega mat á hugsanlegan mun á lyfjahlvörfum enzalutamids hjá öðrum kynstofnum.

Aldraðir

Í þýðisgreiningunni á lyfjahlvörfum sáust engin klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahlvörf enzalutamids.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðferð með enzalutamidi hjá músum með fangi leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa/fósturs og ytri breytinga og breytinga í beinagrind. Ekki voru gerðar frjósemisrannsóknir á enzalutamidi en í rannsóknum á rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) sást rýrnun, sáðfrumnaleysi/sáðfrumnafæð, og ofvöxtur/vefjauki í æxlunarfærum, sem var í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamids. Í rannsóknum á músum (4 vikna), rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) voru breytingar á æxlunarfærum, í tengslum við enzalutamid, minnkuð þyngd líffæra með rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa. Ofstækkun og/eða offjölgun Leydig-frumna komu fram hjá músum (4 vikna) og hundum (39 vikna). Aðrar breytingar á vefjum í æxlunarfærum voru ofvöxtur/vefjauki í heiladingli og rýrnun sáðblaðra í rottum og sáðfrumnafæð í eistum og hrörnun sáðpípla í hundum. Kynjamunur sást á brjóstskirtlum hjá rottum (rýrnun hjá karldýrum og

vefjaauki í brjóstkirtilsbleðlum (lobular hyperplasia) hjá kvendýrum). Breytingar á æxlunarfærum hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamids og gengu alveg eða að hluta til baka eftir 8 vikna afturbatátímabil. Hjá hvorugri tegundinni urðu nokkrar aðrar mikilvægar klínískar meinafræðilegar eða vefjameinafræðilegar breytingar í öðrum líffærarakerfum.

Rannsóknir á ungafullum rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í fóstur. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ^{14}C -enzalutamidi hjá rottum á 14. degi meðgöngu í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í fóstri hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var lægri en í plasma móður með hlutfallið 0,27 á milli vefs og plasma. Geislavirkni í fóstri minnkaði niður í 0,08-faldan hámarksstyrk 72 klst. eftir lyfjagjöf.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ^{14}C -enzalutamidi í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í mjólk hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var allt að 3,54-falt hærrí en í plasma móður. Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í vefi nýfæddra rotta úr mjólk og hverfa í framhaldinu á brott.

Enzalutamid hafði ekki eiturverkanir á erfðaefni í röð hefðbundinna prófana *in vitro* og *in vivo*. Í 6 mánaða rannsókn á transgenic rasH2 erfðabreyttum músum komu krabbameinsvaldandi áhrif ekki fram með enzalutamidi (engin æxli) við skammta allt að 20 mg/kg á dag ($\text{AUC}_{24\text{klst}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) sem leiddi til útsetningar í plasma sem var svipuð útsetningu ($\text{AUC}_{24\text{klst}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) hjá sjúklingum með CRPC með meinvörpum sem fengu 160 mg á dag.

Dagleg lyfjagjöf hjá rottum í tvö ár með enzalutamidi leiddi til aukningar á tilvikum um æxlisvöxt. Meðtalin eru góðkynja hóstarkirtilsæxli, trefjakirtilæxli í brjóstkirtlum, góðkynja Leydig-frumuæxli í eistum og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru karldýra; góðkynja kornfrumuæxli í eggjastokkum hjá kvendýrum og kirtilæxli í fjarhluta heiladingluls hjá báðum kynjum. Ekki er hægt að útiloka að hóstarkirtilsæxli, kirtilæxli í heiladingli og trefjakirtilæxli í brjóstkirtlum, sem og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru skipti máli hjá mönnum.

Enzalutamid orsakaði ekki ljósnæmi hjá músum *in vitro*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósa asetat súkkinat
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumkroskarmellósi
Magnesíum sterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Talkúm
Makrógol (8000)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

40 mg filmuhúðaðar töflur

Pappveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 28 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur 112 filmuhúðaðar töflur (4 veski).

80 mg filmuhúðaðar töflur

Pappveski sem inniheldur PVC/PCTFE/álþynnu með 14 filmuhúðuðum töflum. Hver askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur (4 veski).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Xtandi. Byggt á verkunarhætti þess og eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá músum getur Xtandi skaðað fóstur í vexti. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika brotnar eða skemmdar Xtandi töflur án þess að nota hlífðarbúnað, t.d. hanska. Sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar. Filmuhúðuðu töflurnar á hvorki að tyggja, brjóta né mylja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/002 (filmuhúðuð tafla 40 mg)

EU/1/13/846/003 (filmuhúðuð tafla 80 mg)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg mjúk hylki
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPADEFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/846/001 112 mjúk hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg mjúk hylki
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sorbitol (E420).
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg

17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/846/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/846/003

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 40 mg filmhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VESKI (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xtandi 80 mg filmhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Xtandi 40 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Xtandi 80 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xtandi 40 mg mjúk hylki enzalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xtandi
3. Hvernig nota á Xtandi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xtandi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað

Xtandi inniheldur virka efnið enzalutamid. Xtandi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein:

- Sem svarar ekki lengur hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hafa áður gengist undir brottnám blöðruhálskirtils eða geislameðferð og eru með hratt hækkandi PSA, en krabbamein hefur ekki breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð til að lækka testósterón

Verkun Xtandi

Xtandi er lyf sem verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (eins og testósterón). Með því að koma í veg fyrir virkni andrógena stöðvar enzalutamid vöxt og skiptingu blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Xtandi

Ekki má nota Xtandi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enzalutamidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð (sjá „Meðganga, brjóstagið og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá einnig í „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“ hér fyrir neðan og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú tekur lyf sem getur valdið krampa eða aukið tilhneigingu til að fá krampa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“, hér fyrir neðan).

Ef þú færð krampa meðan á meðferðinni stendur:

Farðu til læknisins eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaeilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaeilkenni (PRES) sem er mjög sjaldgæfur, afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er. (Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á nýju krabbameini (annar illkynja sjúkdómur)

Tilkynnt hefur verið um nýtt (annað) krabbamein, meðal annars krabbamein í þvagblöðru og ristli hjá sjúklingum sem fá meðferð með Xtandi.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og mögulegt er ef þú verður var/vör við einkenni um blæðingu frá meltingarvegi, blóð í þvagi eða finnur oft fyrir bráðri þörf fyrir þvaglát á meðan þú tekur Xtandi.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Xtandi

- ef þú notar önnur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. warfarín, acenocoumarol, clopidogrel)
- ef þú færð krabbameinslyfjameðferð á borð við docetaxel
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

Einhver vandamál tengd hjarta- og æðakerfi, þar með taldar hjartsláttartruflanir, eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hættan á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar Xtandi er notað.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamídi getur það valdið útbrotum eða bólgu í andliti, tungu, vörum eða hálsi. Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamídi eða einhverju öðru innihaldsefni í þessu lyfi, skaltu ekki taka Xtandi.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot á húð eða flögnun húðar, blöðrumyndanir og/eða sár í munn í tengslum við meðferð með Xtandi. Leitið strax til læknis ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú þarft að vita nöfnin á lyfjunum sem þú notar. Hafðu lista yfir þau meðferðis til þess að sýna lækninum þegar þér er ávísað nýju lyfi. Þú skalt ekki byrja eða hætta að nota nokkurt lyf fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækninn sem ávísaði Xtandi.

Segðu lækninum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja. Þessi lyf geta aukið hættu á krampa þegar þau eru tekin samhliða Xtandi:

- Ákveðin lyf við astma og öðrum öndunarfærasjúkdómum (t.d. aminophyllin, theophyllin).

- Lyf sem notuð eru við ákveðnum geðröskunum, eins og þunglyndi og geðklofa (t.d. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Ákveðin verkjalyf (t.d. pethidin).

Segðu læknum frá því ef þú notar eftirfarandi lyf. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun Xtandi eða Xtandi getur haft áhrif á verkun þessara lyfja.

Þetta eru m.a. lyf sem notuð eru:

- til þess að lækka kólesteról (t.d. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- við verkjum (t.d. fentanyl, tramadol)
- við krabbameini (t.d. cabazitaxel)
- við flogaveiki (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproínsýra)
- við ákveðnum geðröskunum, eins og miklum kvíða eða geðklofa (t.d. diazepam, midazolam, haloperidol)
- við svefntruflunum (t.d. zolpidem)
- við hjartasjúkdómum eða til blóðþrýstingslækkunar (t.d. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- við alvarlegum sjúkdómum sem tengjast bólgu (t.d. dexamethason, prednisolon)
- við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir)
- við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- við truflunum á starfsemi skjaldkirtils (t.d. levothyroxin)
- við þvagsýrugigt (t.d. colchicin)
- við magakvillum (t.d. omeprazol)
- til að fyrirbyggja hjartasjúkdóma eða heilaslag (t.d. dabigatran etexilat)
- til að koma í veg fyrir höfnun líffæra (t.d. tacrolimus)

Xtandi getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínidín, procainamid, amiodaron og sotalol) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með sumum öðrum lyfjum [t.d. metadoni (notað til verkjastillingar og sem hluti af afeitrun lyfjafíknar), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyfjum (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Segðu læknum frá því ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Það gæti þurft að breyta skammti Xtandi eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

- **Xtandi er ekki ætlað konum.** Ef lyfið er tekið á meðgöngu gæti það haft skaðleg áhrif á ófætt barnið eða hugsanlega valdið fósturláti. Konur sem eru þungar, gætu orðið þungar eða eru með barn á brjósti mega ekki taka lyfið.
- Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.
- Ef þú stundar kynlíf með konu sem gæti orðið þunguð skaltu nota verju og aðra örugga getnaðarvörn, meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú stundar kynlíf með þunguðri konu skaltu nota smokk til þess að verja ófætt barnið.
- Konur sem umönnunaraðilar sjá kafla 3 „Hvernig nota á Xtandi“ um meðhöndlun og notkun.

Akstur og notkun véla

Xtandi getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynt hefur verið um krampa hjá sjúklingum sem nota Xtandi.

Ef þú ert í aukinni hættu á að fá krampa skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Xtandi inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 57,8 mg af sorbitól (ákveðin sykurtugund) í hverju mjúku hylki.

3. Hvernig nota á Xtandi

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 160 mg (fjögur mjúk hylki), tekin á sama tíma einu sinni á sólarhring.

Taka Xtandi

- Gleypið mjúku hylkin í heilu lagi með vatni.
- Ekki tyggja, leysa upp eða opna mjúku hylkin áður en þau eru gleyp
- Xtandi má taka með eða án fæðu.
- Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Xtandi. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika skemmd eða opin Xtandi hylki án þess að vera í hlífðarhönskum.

Hugsanlegt er að lækurinn ávísi einnig öðrum lyfjum meðan þú tekur Xtandi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri mjúk hylki en lækurinn hefur ávísað skaltu hætta notkun Xtandi og hafa samband við læknum. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá krampa eða aðrar aukaverkanir.

Ef gleymist að taka Xtandi

- Ef þú gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi í heilan dag skaltu taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi lengur en einn dag skaltu hafa samband við læknum án tafar.
- **Ekki á að taka tvöfaldan skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xtandi

Hættu ekki notkun lyfsins nema lækurinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri líkur eru á krömpum ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en ráðlagt er, ef ákveðin önnur lyf eru notuð eða ef þú ert í meiri hættu á að fá krampa en almennt gengur og gerist.

Ef þú færð krampa, skaltu hafa samband við læknum eins fljótt og þú getur. Lækurinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), sem er mjög sjaldgæfur afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við læknum eins fljótt og auðið er.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Þreyta, byltur, beinbrot, hitasteypa, hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur, kvíðatilfinning, húðþurrkur, kláði, minniserfiðleikar, teppa í hjartaslagæðum (blóðþurrðarhjartasjúkdómur), brjóstastækkun hjá körlum (gynaecomastia), verkur í geirvörtum, eymsli í brjóstum, einkenni um heilkenni fótaóeirðar (óstjórnleg þörf fyrir að hreyfa hluta líkamans, yfirleitt fætur), minnkuð einbeiting, gleymaska, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að hugsa skýrt

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Ofskynjanir, fá hvít blóðkorn

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir, breytingar á hjartalínuriti (QT-lenging), magaóþægindi þar með talin ógleði, viðbrögð í húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húðinni og geta litið út eins og skotskífa eða „skotmark“ með dökkrauðri miðju sem er umlukt fölarí rauðum hringjum (regnbogaroði), útbrot, uppköst, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum eða mari), niðurgangur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xtandi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pappaveskinu og ytri öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Takið ekki mjúkt hylki sem lekur, er skemmt eða ber þess merki að átt hafi verið við það.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xtandi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enzalutamid. Hvert mjúkt hylki inniheldur 40 mg af enzalutamidi.
- Önnur innihaldsefni mjúka hylkisins eru caprylocaproyl-macrogol-8-glyceríð, bútýlhýdroxýanisól (E320) og bútýlhýdroxýtólúen (E321)
- Innihaldsefni mjúku hylkisskeljarinnar eru gelatín, sorbitól-sorbitan-laun (sjá kafla 2), glýseról, títantvíoxíð (E171) og hreinsað vatn.
- Innihaldsefni prentbleksins eru svart járnnoxíð (E172) og pólývínýlasetatþalat

Lýsing á útliti Xtandi og pakkingastærðir

- Xtandi mjúk hylki eru hvít til beinhvít, ílöng, mjúk hylki (um það bil 20 mm x 9 mm) með áprentuðu „ENZ“ á annarri hliðinni.
- Hver askja inniheldur 112 mjúk hylki í 4 veskjum fyrir þynnupakkingar með 28 mjúkum hylkjum hvert.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur

enzalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xtandi
3. Hvernig nota á Xtandi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xtandi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xtandi og við hverju það er notað

Xtandi inniheldur virka efnið enzalutamid. Xtandi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein:

- Sem svarar ekki lengur hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hafa áður gengist undir brottnám blöðruhálskirtils eða geislameðferð og eru með hratt hækkandi PSA, en krabbamein hefur ekki breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð til að lækka testósterón

Verkun Xtandi

Xtandi er lyf sem verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (eins og testósterón). Með því að koma í veg fyrir virkni andrógena stöðvar enzalutamid vöxt og skiptingu blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Xtandi

Ekki má nota Xtandi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enzalutamídi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð (sjá „Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá einnig í „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“ hér fyrir neðan og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú tekur lyf sem getur valdið krampa eða aukið tilhneigingu til að fá krampa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi“, hér fyrir neðan).

Ef þú færð krampa meðan á meðferðinni stendur:

Farðu til læknisins eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem er mjög sjaldgæfur, afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er. (Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á nýju krabbameini (annar illkynja sjúkdómur)

Tilkynnt hefur verið um nýtt (annað) krabbamein, meðal annars krabbamein í þvagblöðru og ristli hjá sjúklingum sem fá meðferð með Xtandi.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og mögulegt er ef þú verður var/vör við einkenni um blæðingu frá meltingarvegi, blóð í þvagi eða finnur oft fyrir bráðri þörf fyrir þvaglát á meðan þú tekur Xtandi.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Xtandi

- ef þú notar önnur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. warfarín, acenocoumarol, clopidogrel)
- ef þú færð krabbameinslyfjameðferð á borð við docetaxel
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

Einhver vandamál tengd hjarta- og æðakerfi, þar með taldar hjartsláttartruflanir, eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hættan á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar Xtandi er notað.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamídi getur það valdið útbrotum eða bólgu í andliti, tungu, vörum eða hálsi. Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamídi eða einhverju öðru innihaldsefni í þessu lyfi, skaltu ekki taka Xtandi.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot á húð eða flögnun húðar, blöðrumyndanir og/eða sár í munni í tengslum við meðferð með Xtandi. Leitið strax til læknis ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xtandi

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú þarft að vita nöfnin á lyfjunum sem þú notar. Hafðu lista yfir þau meðferðis til þess að sýna

lækninum þegar þér er ávísað nýju lyfi. Þú skalt ekki byrja eða hætta að nota nokkurt lyf fyrr en þú hefur ráðfært þig við lækninn sem ávísaði Xtandi.

Segðu lækninum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja. Þessi lyf geta aukið hættu á krampa þegar þau eru tekin samhliða Xtandi:

- Ákveðin lyf við astma og öðrum öndunarfarasjúkdómum (t.d. aminophyllin, theophyllin).
- Lyf sem notuð eru við ákveðnum geðröskunum, eins og þunglyndi og geðklofa (t.d. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Ákveðin verkjalyf (t.d. pethidin).

Segðu lækninum frá því ef þú notar eftirfarandi lyf. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun Xtandi eða Xtandi getur haft áhrif á verkun þessara lyfja.

Þetta eru m.a. lyf sem notuð eru:

- til þess að lækka kólesteról (t.d. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- við verkjum (t.d. fentanyl, tramadol)
- við krabbameini (t.d. cabazitaxel)
- við flogaveiki (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproínsýra)
- við ákveðnum geðröskunum, eins og miklum kvíða eða geðklofa (t.d. diazepam, midazolam, haloperidol)
- við svefntruflunum (t.d. zolpidem)
- við hjartasjúkdómum eða til blóðþrýstingslækkunar (t.d. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- við alvarlegum sjúkdómum sem tengjast bólgu (t.d. dexamethason, prednisolon)
- við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir)
- við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- við truflunum á starfsemi skjaldkirtils (t.d. levothyroxin)
- við þvagsýrugigt (t.d. colchicin)
- við magakvillum (t.d. omeprazol)
- til að fyrirbyggja hjartasjúkdóma eða heilaslag (dabigatran etexilat)
- til að koma í veg fyrir höfnun líffæra (t.d. tacrolimus)

Xtandi getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínidín, procainamid, amiodaron og sotalol) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með sumum öðrum lyfjum [t.d. metadoni (notað til verkjastillingar og sem hluti af afeitrun lyfjafíknar), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyfjum (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Segðu lækninum frá því ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Það gæti þurft að breyta skammti Xtandi eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

- **Xtandi er ekki ætlað konum.** Ef lyfið er tekið á meðgöngu gæti það haft skaðleg áhrif á ófætt barnið eða hugsanlega valdið fösturláti. Konur sem eru þunguðar, gætu orðið þunguðar eða eru með barn á brjósti mega ekki taka lyfið.
- Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.
- Ef þú stundar kynlíf með konu sem gæti orðið þunguð skaltu nota verju og aðra örugga getnaðarvörn, meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú stundar kynlíf með þunguðri konu skaltu nota smokk til þess að verja ófætt barnið.
- Konur sem umönnunaraðilar sjá kafla 3 „Hvernig nota á Xtandi“ um meðhöndlun og notkun.

Akstur og notkun véla

Xtandi getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynt hefur verið um krampa hjá

sjúklingum sem nota Xtandi.

Ef þú ert í aukinni hættu á að fá krampa skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Xtandi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (minna en 23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xtandi

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 160 mg (fjórir 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur), tekin á sama tíma einu sinni á sólarhring.

Taka Xtandi

- Gleypið töflurnar í heilu lagi með vatni.
- Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar áður en þær eru gleypar.
- Xtandi má taka með eða án fæðu.
- Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Xtandi. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika brotnar eða skemmdar Xtandi töflur án þess að vera í hlífðarhönskum.

Hugsanlegt er að lækirinn ávísi einnig öðrum lyfjum meðan þú tekur Xtandi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en lækirinn hefur ávísað skaltu hætta notkun Xtandi og hafa samband við lækinn. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá krampa eða aðrar aukaverkanir.

Ef gleymist að taka Xtandi

- Ef þú gleymir að taka Xtandi á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi í heilan dag skaltu taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Xtandi lengur en einn dag skaltu hafa samband við lækinn án tafar.
- **Ekki á að taka tvöfaldan skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xtandi

Hættu ekki notkun lyfsins nema lækirinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Xtandi og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri líkur eru á krömpum ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en ráðlagt er, ef ákveðin önnur lyf eru notuð eða ef þú ert í meiri hættu á að fá krampa en almennt gengur og gerist.

Ef þú færð krampa, skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Xtandi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Xtandi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), sem er mjög sjaldgæfur afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Þreyta, byltur, beinbrot, hitasteypa, hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Höfuðverkur, kvíðatilfinning, húðþurrkur, kláði, minniserfiðleikar, teppa í hjartaslagæðum (blóðþurrðarhjartasjúkdómur), brjóstastækkun hjá körlum (gynaecomastia), verkur í geirvörtum, eymsli í brjóstum, einkenni um heilkenni fótaóeirðar (óstjórnleg þörf fyrir að hreyfa hluta líkamans, yfirleitt fætur), minnkuð einbeiting, gleymska, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að hugsa skýrt

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Ofskynjanir, fá hvít blóðkorn

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir, breytingar á hjartalínuriti (QT-lenging), magaóþægindi þar með talin ógleði, viðbrögð í húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húðinni og geta litið út eins og skotskífa eða „skotmark“ með dökkrauðri miðju sem er umlukt fólari rauðum hringjum (regnbogaroði), útbrot, uppköst, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum eða mari), niðurgangur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xtandi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pappaveskinu og ytri öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xtandi inniheldur

Virka innihaldsefnið er enzalutamid.

Hver Xtandi 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamídi.

Hver Xtandi 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamídi.

Önnur innihaldsefni í filmuhúðuðu töflunum eru:

- Töflukjarni: Hýprómellósa asetat súkkinat, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, magnesíum sterat.
- Töfluhúð: Hýprómellósi, talkúm, makrógol 8000, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Xtandi og pakkningastærðir

Xtandi 40 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, merktar með E 40. Hver askja inniheldur 112 töflur í 4 veskjum fyrir þynnupakkningar með 28 töflum hvert.

Xtandi 80 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með E 80.

Hver askja inniheldur 56 töflur í 4 veskjum fyrir þynnupakkningar með 14 töflum hvert.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: + 420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 372 6 056 014

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: + 30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.