

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Ek izleme, yeni güvenlik bilgilerinin hızla tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Sağlık uzmanlarının şüphelenilen herhangi bir yan etkiyi bildirmeleri istenmektedir. Yan etkilerin nasıl bildirileceği hakkında bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XTANDI 40 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir yumuşak kapsül 40 mg enzalutamid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol 52.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Beyaz ila hafif griye çalan beyaz renkli, bir yüzünde siyah mürekkeple yazılmış "ENZ" baskısı bulunan, boyu eninden uzun yumuşak kapsül (yaklaşık 20 mm x 9 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

- XTANDI'nin, hormonal tedaviyle ve sonrasında dosetaksel temelli kemoterapiyle progresyonun PSA ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği ve testosteron düzeyinin kastrasyon seviyesinde olduğu gösterilmiş olan, metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar kullanımı endikedir.
- XTANDI'nin kastrasyona dirençli progresyonun PSA ve görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği ve testosteron düzeyi kastrasyon düzeyinde olan (<50 ng/dl), kemoterapinin kontrendike, kemik iliği rezervi ileri derecede azalmış ve/veya diabetes mellitus tanısı olan metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar kullanımı endikedir.
- Daha önce abirateron kullanmış hastalarda XTANDI kullanımı endike değildir.

4.2. Pozoloji ve kullanım şekli

Pozoloji

Önerilen doz, oral olarak günde bir defada tek doz olarak alınan 160 mg (dört 40 mg kapsül) enzalutamiddir.

Cerrahi olarak kastre edilmemiş hastaların tedavisi sırasında LHRH analogu ile medikal kastrasyona devam edilmelidir.

Bir hasta XTANDI'yi alması gereken zamanda almayı unutursa, reçete edilen dozun ilacın alınması gereken zamanına mümkün olan en yakın sürede alınması gerekmektedir. Bir hastanın bir dozu almayı tüm gün unutması halinde, tedaviye normal günlük doz ile bir sonraki gün bırakılan yerden devam edilmelidir.

Bir hasta grade 3 ve üzeri toksisite veya tolere edilemez bir advers reaksiyon yaşarsa, dozlama bir hafta süreyle veya semptomlar grade 2'ye ve/veya altına düzeline kadar durdurulmalıdır ve sonrasında aynı dozda veya uygun görülürse, azaltılmış bir dozda (120 mg veya 80 mg) kaldığı yerden devam edilmelidir.

Güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı

Güçlü CYP2C8 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır. Hastalara eşzamanlı güçlü bir CYP2C8 inhibitörü uygulanması zorunlu ise, enzalutamid dozu günde bir defada 80 mg olacak şekilde düşürülmelidir. Güçlü CYP2C8 inhibitörü ile eşzamanlı uygulama sonlandırıldığında, enzalutamid dozu güçlü CYP2C8 inhibitörüne başlamadan önceki doza geri döndürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

XTANDI, oral kullanım içindir. Kapsüller su ile bütün olarak yutulmalıdır ve yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

Hafif, orta düzeyli veya ağır karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child Pugh Sınıf A, B veya C) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda ilacın yarı ömründe bir artış gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

XTANDI'nin çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur.

XTANDI, dosetaksel tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erişkin erkeklerin tedavisinde endikedir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına ihtiyaç yoktur (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hamile olan veya hamile kalma potansiyeli olan kadınlar (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbet riski

XTANDI'nin nöbet öyküsü olan veya altta yatan beyin hasarını, inmeyi, primer beyin tümörlerini, beyin metastazlarını veya alkolizmi de içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan nöbet için yatkınlığı arttırıcı diğer faktörlere sahip hastalara uygulanması halinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca nöbet riski, nöbet eşliğini düşüren tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak alan hastalarda artabilir.

Daha önce dosetaksel kullanmış hastaların dahil edildiği AFFIRM çalışmasında, XTANDI ile tedavi edilen 800 hastadan 7'sinde (%0.9) nöbet görülmüştür. Plasebo kolunda ise nöbet geçiren hasta olmamıştır. Nöbet XTANDI başlandıktan 31 ile 603 gün sonra olmuştur. PREVAIL çalışmasında, XTANDI ile tedavi gören kemoterapi almamış 871 hastanın 1'inde (%0.1), karşılaştırma kolundaki plasebo kullanan 844 hastanın 1'inde (%0.1) nöbet görülmüştür. Nöbet geçiren hastalarda tedavi tamamen sonlandırılmış ve tüm nöbet vakaları iyileşmiştir. Nöbet geçirmiş hastalara XTANDI'nin tekrar uygulandığı bir klinik çalışma tecrübesi yoktur.

Nöbet için predispozan faktörlere sahip hastalar genellikle çalışmalardan hariç tutuldukları için sınırlı güvenlik verisi mevcuttur. Bu hariç tutulma kriterlerine nöbet, bilinç kaybının olduğu altta yatan bir beyin yaralanması, son 12 ay içinde geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, beyin metastazları ve beyinde arteriovenöz malformasyon hikayesi dahildir. CRPC-2 (AFFIRM) çalışmasında nöbet eşiğini düşüren ilaçların XTANDI ile birlikte kullanılması bir hariç tutma kriteri iken, MCV3100-03 (PREVAIL) çalışmasında bu ilaçların kullanımına izin verilmiştir.

XTANDI kullanımı ile ilişkili nöbet riski nedeniyle hastalara kendilerine veya başkalarına ciddi zarar verebilecek ani bilinç kaybına neden olabilme riski taşıyan aktivitelerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Tedavi sırasında nöbet geçiren hastalardan XTANDI tamamen kesilmelidir.

Posterior Tersinir Ensefalopati Sendromu

XTANDI ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak posterior tersinir ensefalopati sendromu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Posterior tersinir ensefalopati sendromu, hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği, hızla gelişen nöbet, baş ağrısı, konfüzyon ve diğer görsel ve nörolojik rahatsızlıklar gibi belirtileri içeren seyrek görülen, geri dönüşümlü, nörolojik bir bozukluktur. Posterior tersinir ensefalopati sendromunun tanısı tercihen manyetik rezonans görüntüleme ile beynin görüntülenerek doğrulama gerektirir. Posterior tersinir ensefalopati sendromu gelişen hastalarda XTANDI'nin kesilmesi önerilir.

Diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım

Enzalutamid, güçlü bir enzim indükleyicisi olup, sıklıkla kullanılan birçok tıbbi ürünün etkinliğinin kaybolmasına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.5'te verilen örnekler). Bu nedenle enzalutamid tedavisi başlatılırken, eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Enzalutamidin, terapötik etkilerinin hasta için büyük önem arz etmesi ve doz ayarlamalarının kolay bir şekilde etkililiğin veya plazma konsantrasyonlarının monitorizasyonuna dayalı olarak yapılamaması halinde, çoğu metabolize edici enzim veya taşıyıcıların duyarlı substratları olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımından genel olarak kaçınılması gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

Varfarin ve kumarin benzeri antikoagülanların eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. XTANDI'nin CYP2C9 tarafından metabolize edilen bir antikoagülan (varfarin veya asenokumarol gibi) ile eşzamanlı uygulanması halinde, ilave Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) takibinin yapılması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü enzalutamid bu hasta popülasyonunda henüz incelenmemiştir.

Ağır karaciğer yetmezliği

Muhtemelen artan doku dağılımıyla bağlantılı olarak, ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda ilacın yarı ömründe bir artış gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamlılığı halen bilinmemektedir. Bununla birlikte kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılması için gereken sürenin uzaması beklenmektedir ve yanı sıra maksimum farmakolojik etki başlangıcına ve enzim indüksiyonu düşüşüne kadar geçen süre artabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Nötropeni

AFFIRM çalışmasında hastaların mutlak nötrofil sayısının $\geq 1,500/\mu\text{L}$ olması gerekli tutulmuştur. Bu durum, nötropenik hastalara XTANDI reçete edilirken, göz önünde bulundurulmalıdır. XTANDI kullanmadan önce nötropeni düzeltilmelidir.

Yakın zamanda geçirilmiş kardiyovasküler hastalık

Faz 3 çalışmalarında yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (son 6 ay içerisinde) veya stabil olmayan anjinalı (son 3 ay içerisinde), sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≥ 45 olması dışında New York Kalp Derneği Sınıf (NYHA) III veya IV kalp yetmezliği olan, bradikardi veya kontrol edilemeyen hipertansiyon görülen hastalar hariç tutulmuşlardır. Hastalara XTANDI reçetelerken, bunun göz önünde bulundurulması gerekir.

Androjen düşürme tedavisi QT aralığını uzatabilir

QT uzamasına yönelik risk faktörleri öyküsü veya QT uzaması öyküsü olan hastalarda ve eşzamanlı olarak QT aralığını uzatabilecek tıbbi ürünleri (Bkz. Bölüm 4.5) alan hastalarda, hekimler XTANDI başlamadan önce *Torsade de pointes* potansiyeli de dahil olmak üzere yarar risk dengesini değerlendirmelidir.

Kemoterapi ile kullanımı

XTANDI'nin sitotoksik kemoterapi ile eşzamanlı kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Enzalutamid'in birlikte uygulanmasının intravenöz dosetakselin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.5); ancak, dosetaksele bağlı nötropeni oluşumunda artış olasılığı dışlanamaz.

Yardımcı maddeler

XTANDI sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Hipersensitivite reaksiyonları

Enzalutamid kullanımı ile dilde ödem, dudakta ödem ve faringeal ödem gibi ancak bunlarla sınırlı kalmayan semptomlarla kendini gösteren hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin enzalutamide maruziyeti etkileme potansiyeli

CYP2C8 inhibitörleri

CYP2C8, enzalutamid eliminasyonunda ve aktif metabolitin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Güçlü CYP2C8 inhibitörü gemfibrozilin (günde iki defa 600 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral uygulamasını takiben, enzalutamid EAA değeri %326 oranında artış göstermiş, öte yandan enzalutamid C_{maks} değeri %18 oranında düşmüştür. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitin toplamı bakımından, EAA %77 artış gösterirken, C_{maks} %19

düşmüştür. Enzalutamid tedavisi sırasında CYP2C8'in güçlü inhibitörlerinden (örn. gemfibrozil) kaçınılmalı veya bunların kullanımında dikkatli olunmalıdır. Hastalara güçlü bir CYP2C8 inhibitörünün eş zamanlı uygulanması zorunlu ise, enzalutamid dozu günde bir defada 80 mg olacak şekilde düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4, enzalutamid metabolizmasında minör bir rol oynamaktadır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazolün (günde bir defa 200 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral uygulamasını takiben, enzalutamidin EAA değeri %41 artarken, C_{maks} değişmeden kalmıştır. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitinin toplamı bakımından, EAA %27 artış gösterirken, C_{maks} yine değişmeden kalmıştır. XTANDI, CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulandığında, herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

CYP2C8 ve CYP3A4 indükleyiciler

Orta düzeyli CYP2C8 ve güçlü CYP3A4 indükleyici rifampinin (günde bir kez 600 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral yolla uygulanmasının ardından enzalutamid ve aktif metabolitinin EAA değeri %37 düşmüş, C_{maks} değeri ise değişmeden kalmıştır. XTANDI CYP2C8 veya CYP3A4 indükleyicilerle birlikte uygulandığında herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Enzalutamid'in diğer tıbbi ürünlere maruziyeti etkileme potansiyeli

Enzim indüksiyonu

Enzalutamid, güçlü bir enzim indükleyicisidir ve pek çok enzimin ve taşıyıcının sentezini artırır; bu nedenle, enzimleri veya taşıyıcıların substratları olan çoğu yaygın tıbbi ürünle etkileşim beklenir. Plazma konsantrasyonlarındaki azalma önemli olabilir ve klinik etkinin kaybına veya azalmasına yol açabilir. Aynı zamanda aktif metabolitlerin oluşma riskinin artması da söz konusudur. İndüklenebilen enzimler; karaciğer ve bağırsaktaki CYP3A ve CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve üridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaz'dır (UGT'ler - glukuronid konjüge edici enzimler). Taşıyıcı protein P-gp ve muhtemelen diğer taşıyıcılar da (örn. çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2), meme kanserine dirençli protein (BCRP) ve organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B1 (OATP1B1) de indüklenebilmektedir.

In vivo çalışmalar, enzalutamidin güçlü bir CYP3A4 indükleyici olduğunu ve orta düzeyde CYP2C9 ve CYP2C19'u indüklediğini göstermiştir. Enzalutamid (günde bir defa 160 mg) ve duyarlı CYP substratlarının tek oral dozlarının prostat kanserli hastalarda eşzamanlı uygulaması, midazolamın (CYP3A4 substratı) EAA değerinde %86 düşüş, S-varfarinin (CYP2C9 substratı) EAA değerinde %56 düşüş ve omeprazolün (CYP2C19 substratı) EAA değerinde %70 düşüş ile sonuçlanmıştır. UGT1A1 de indüklenebilir. XTANDI (günde bir kez 160 mg), metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastaları ile yürütülen bir klinik çalışmada, intravenöz yolda uygulanan dosetakselin (her 3 haftada bir infüzyon yoluyla 75 mg/m²) farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir. Dosetakselin EAA değeri %12 [geometrik ortalama oranı (GMR) = 0.882 (%90 GA: 0.767, 1.02)] azalmış, C_{maks} ise %4 [GMR = 0.963 (%90 GA: 0.834, 1.11)] azalmıştır.

Metabolizma veya aktif transport yoluyla eliminasyona uğrayan belirli tıbbi ürünlerle etkileşim olması beklenir. Terapötik etkilerinin hasta için büyük önem arz etmesi ve doz ayarlamalarının etkililiğe veya plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak kolaylıkla yapılamaması halinde, bu tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılması ya da dikkatli kullanılmaları gerekir. Parasetamol uygulaması sonrasında karaciğer hasarı riskinin, enzim indükleyiciler ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda daha yüksek olduğundan şüphelenilmektedir.

Etkilenebilen tıbbi ürün grupları bu ilaçlarla sınırlı olmamakla birlikte şunlardır:

- Analjezikler (örn. fentanil, tramadol)
- Antibiyotikler (örn. klaritromisin, doksisisiklin)
- Antikanser ajanlar (örn. kabazitaksel)
- Antikoagülanlar (örn. asenokumarol, varfarin)
- Antiepileptikler (örn. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproik asit)
- Antipsikotikler (örn. haloperidol)
- Beta blokörler (örn. bisoprolol, propranolol)
- Kalsiyum kanal blokörleri (örn. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Kardiyak glikozitleri (örn. digoksin)
- Kortikosteroidler (örn. deksametazon, prednizolon)
- HIV antiviralleri (örn. indinavir, ritonavir)
- Hipnotikler (örn. diazepam, midazolam, zolpidem)
- CYP3A4 ile metabolize olan statinler (örn. atorvastatin, simvastatin)
- Tiroid ajanları (örn. levotiroksin)

Her ne kadar bazı indüksiyon etkileri daha erken süreçte görülebilir olabilse de, enzalutamidin tam indüksiyon potansiyeli, kararlı-durum plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığı, tedavi başladıktan 1 ay sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 veya UGT1A1'in substratları olan tıbbi ürünleri alan hastalar, enzalutamid tedavisinin ilk ayı sırasında farmakolojik etkilerin olası kaybı (veya aktif metabolitlerin olduğu durumlarda etkilerde görülen artışlar) bakımından değerlendirilmeli ve uygun olduğu durumlarda doz ayarlaması düşünülmelidir. Enzalutamidin uzun yarılanma ömrü düşünüldüğünde (5.8 gün, Bkz. Bölüm 5.2), enzimler üzerindeki etkiler, enzalutamid tedavisi durdurulduktan sonra bir ay veya daha uzun süreyle devamlılık gösterebilir. Enzalutamid tedavisi durdurulduğu zaman, eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünün dozunda kademeli olarak bir azaltma yapılmasına ihtiyaç duyulabilir.

CYP1A2 ve CYP2C8 substratları

Enzalutamid (günde bir defada 160 mg), pioglitazonun (CYP2C8 substratı) EAA veya kafeinin (CYP1A2 substratı) C_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir değişime neden olmamıştır. Kafeinin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %11 ve %4 azalmıştır. Pioglitazonun EAA değeri %20 artış gösterirken, C_{maks} değeri %18 azalmıştır. Bir CYP1A2 ya da CYP2C8 substratı XTANDI ile eşzamanlı uygulandığında, herhangi bir doz ayarlaması endike değildir.

P-gp substratları

In vitro veriler, enzalutamidin dışa atım pompası P-gp'nin bir inhibitörü olabileceğine işaret etmektedir. Enzalutamidin P-gp substratları üzerindeki etkisi *in vivo* değerlendirilmemiştir, ancak klinik kullanım koşulları altında, enzalutamid nükleer pregnan reseptörü (PXR) aktivasyonu aracılığıyla bir P-gp indükleyicisi olabilir. P-gp substratı olan dar terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler (örn. kolşisin, dabigatran eteksilat, digoksin), XTANDI ile eşzamanlı uygulama halinde dikkatli kullanılmalıdır ve ideal plazma konsantrasyonlarının korunması için doz ayarlaması gerektirebilirler.

BCRP, MRP2, OAT3 ve OCT1 substratları

In vitro verilere dayanarak, hem BCRP ve MRP2'nin (bağırsakta), hem de organik anyon taşıyıcısı 3 (OAT3) ve organik katyon taşıyıcısı 1'in (OCT1) (sistemik olarak) inhibisyonu ekarte edilemez. Teorik olarak, söz konusu taşıyıcıların indüksiyonu da mümkündür ve net etki şu an için bilinmemektedir.

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler

Androjen düşürme tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, XTANDI'nin QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik tıbbi ürünler, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler, vb. gibi *Torsade de pointes*'i indüklemeye kapasitesi olan tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Enzalutamid maruziyetinde gıda etkisi

Yiyeceklerin, enzalutamide maruziyet miktarında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda, XTANDI yiyecekler dikkate alınmaksızın uygulanmıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Enzalutamid gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

XTANDI gebe olan ya da gebe olma ihtimali olan kadınlarda kontrendikedir.

XTANDI'nin hamilelikte kullanımı üzerine herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır ve bu tıbbi ürün çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanıma yönelik değildir.

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon enzalutamidin veya metabolitlerinin spermde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Hastanın hamile bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi halinde, enzalutamid tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 3 ay boyunca kondom kullanılması gerekir. Hastanın hamile kalma olasılığı olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi halinde ise, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 ay boyunca kondom veya başka bir doğum kontrol yönteminin kullanılması gerekir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Enzalutamid kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Enzalutamid hamile olan veya hamile kalma olasılığı olan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

Enzalutamid kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Enzalutamidin insan sütüyle atılıp, atılmadığı bilinmemektedir. Enzalutamid ve/veya metabolitleri sıçan sütü ile atılmaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları, enzalutamidin erkek sıçanlarda ve köpeklerde üreme sistemini etkilediğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nöbeti de içeren psikiyatrik ve nörolojik olayların bildirilmiş olması nedeniyle (Bkz. Bölüm 4.8), enzalutamidin araç veya makine kullanma yeteneği üzerine orta derecede etkisi olabilir.

Nöbet öyküsü olan veya diğer yatkinlaştırıcı faktörleri (*Bkz. Bölüm 4.4*) taşıyan hastalar araç veya makine kullanımına dair risklerden haberdar edilmelidir. Enzalutamidin araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar asteni/bitkinlik, sıcak basması, baş ağrısı ve hipertansiyondur. Diğer önemli advers reaksiyonlar arasında düşme, patolojik olmayan kırıklar, bilişsel bozukluk ve nötropeni yer almaktadır.

Enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %0.5'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0.1'inde ve bikatulamid ile tedavi edilen hastaların %0.3'ünde nöbet görülmüştür. Enzalutamid ile tedavi edilen vakalarda seyrek olarak posterior tersinir ensefalopati sendromu bildirilmiştir(*Bkz. Bölüm 4.4*).

Yan etkilerin tablo halinde özeti

Klinik çalışmalar sırasında gözlenen yan etkiler sıklık kategorisine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni
Bilinmiyor*: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor*: Dil ödemi, dudak ödemi, farinks ödemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete
Yaygın olmayan: Görsel halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Hafıza kaybı, amnezi, dikkat bozukluğu, huzursuz bacak sendromu
Yaygın olmayan: Bilişsel bozukluk, nöbet
Bilinmiyor*: Posterior tersinir ensefalopati sendromu

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor*: QT-uzaması (*Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5*)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması, hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor*: Bulantı, kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kuru cilt, pruritus

Bilinmiyor*: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kırıklar **

Bilinmiyor*: Miyalji, kas spazmları, kas zayıflığı, sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni/yorgunluk

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Düşme

* Pazarlama sonrası deneyimden spontan bildirimler

** Patolojik kırıklar dışında bütün kırıkları kapsar

Seçilmiş advers reaksiyonlarının tarifi

Nöbet

Kontrollü klinik çalışmalarda, 160 mg enzalutamid günlük dozu ile tedavi edilen 2051 hastadan 10'unda (%0.5) bir kez nöbet yaşarken, plasebo alan hastaların (<%0.1) birinde ve bikatulamid alan hastaların (%0.3) birinde nöbet yaşanmıştır. Dozun, prelinik verilerle ve bir doz-arttırma çalışmasından elde edilen verilerle yansıtıldığı üzere nöbet riskine yönelik önemli bir tahmin faktörü olduğu görülmektedir. Her iki faz 3 çalışmasında da, önceden nöbet geçirmiş veya nöbet için risk faktörü taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

AFFIRM çalışmasında, günlük 160 mg enzalutamid dozuyla tedavi edilen kemoterapi sonrası 800 hastadan yedisi (%0.9) nöbet yaşamıştır, öte yandan plasebo alan hastalarda nöbet oluşmamıştır. Nöbet riskleri bağımsız olarak artmış olabilen bu hastaların çoğunda potansiyel katkısı bulunan faktörlere rastlanmıştır. PREVAIL çalışmasında, 160 mg enzalutamid günlük dozu ile tedavi edilen daha önce kemoterapi görmemiş 871 hastadan biri (%0.1) ve plasebo alan 844 hastadan biri (%0.1) bir kez nöbet yaşamıştır. Kemoterapi görmemiş hastalarda yapılmış bikatulamid kontrollü çalışmalarda ise, enzalutamid ile tedavi gören 380 hastadan üçü (%0.8) ve bikatulamid ile tedavi gören 387 hastadan biri (%0.3) nöbet yaşamıştır.

Enzalutamidin hangi mekanizma ile nöbet eşiğini düşürebileceği bilinmemektedir; ancak enzalutamidin ve aktif metabolitinin GABA kapılı klor kanalına bağlandığı ve söz konusu kanalın aktivitesini inhibe edebildiğini gösteren *in vitro* çalışmalardan edinilen verilerle ilişkili olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Enzalutamidin antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, enzalutamid tedavisi durdurulmalı ve 5.8 gün yarılanma ömrü de dikkate alınarak genel destekleyici önlemlerin başlatılması gerekmektedir. Doz aşımını takiben hastalar artmış nöbet riski taşıyor olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavi, antiandrojenler

ATC kodu: L02BB04

Etki mekanizması

Prostat kanserinin androjene duyarlı olduğu ve androjen reseptör sinyalinin inhibisyonuna yanıt verdiği bilinmektedir. Düşük veya tespit edilemeyen serum androjen düzeylerine rağmen, androjen reseptör sinyalizasyonu hastalık progresyonunu arttırmaya devam etmektedir. Tümör hücre büyümesinin androjen reseptörü üzerinden uyarılması, nükleer lokalizasyonu ve DNA'ya bağlanmayı gerektirmektedir. Enzalutamid androjen reseptör sinyalizasyon yolağında pek çok basamağı bloke eden, potent bir androjen reseptör sinyalizasyon inhibitörüdür. Enzalutamid, yarışmalı olarak androjenlerin androjen reseptörlerine bağlanmasını, aktive olmuş reseptörlerin nükleusa translokasyonunu ve androjen reseptörünün aşırı eksprese olduğu ve antiandrojenlere prostat tümör hücrelerinin dirençli olduğu durumlarda bile akvite olmuş androjen reseptörünün DNA ile birleşmesini inhibe eder. Enzalutamid tedavisi, prostat kanseri hücrelerinin büyümesini azaltır ve kanser hücresinin ölümünü ve tümör regresyonunu indükleyebilir. Preklinik çalışmalarda, enzalutamid, androjen reseptörüne agonist etki göstermemiştir.

Farmakodinamik etkiler

Öncesinde dosetaksel ile kemoterapinin başarısız olduğu hastalarda yapılan bir faz 3 klinik çalışmada, plasebo alan hastaların %1.5'ine karşılık, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %54'ünde PSA düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre en az %50 azalma görülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Enzalutamidin etkililiği androjen düşürme tedavisi [Luteinleştirici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu veya bilateral orşiektomi sonrasında] altında progresse olmuş metastatik prostat kanseri olan hastalarda yapılmış iki randomize, plasebo-kontrollü çok merkezli faz 3 klinik çalışmada belirlenmiştir [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)]. PREVAIL çalışmasında daha öncesinde kemoterapi almamış hastalar çalışmaya dahil edilirken, AFFIRM çalışmasında öncesinde dosetaksel almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalar LHRH analogu almaya devam etmiş ya da bu hastalarda öncesinde bilateral orşiektomi yapılmıştır. Aktif tedavi kolunda, XTANDI günde 160 mg dozda ağızdan uygulanmıştır. Her iki klinik çalışmada da hastalar kontrol kolunda plasebo almış ve hastalara prednizon veya başka bir glukokortikoid alma olanağı tanınmakla birlikte bu uygulama şart koşulmamıştır (izin verilen maksimum günlük doz 10 mg prednison veya eşdeğeri).

PSA serum konsantrasyonundaki değişimler ile ayrı olarak her zaman klinik yarar öngörülmemektedir. Bu nedenle her bir çalışmaya yönelik aşağıda belirtilen tedaviyi bırakma kriterleri karşılanana kadar, her iki çalışmada da hastaların kendi çalışma tedavilerine devam etmeleri tavsiye edilmiştir.

MDV3100-03 (PREVAIL) çalışması (daha öncesinde kemoterapi görmemiş hastalar)

Daha önce kemoterapi almamış asemptomatik veya hafif semptomatik toplam 1717 hasta, ya günde bir kez ağızdan 160 mg enzalutamid (N = 872) veya günde bir kez ağızdan plasebo (N = 845) almak üzere 1:1 randomize edildi. Viseral hastalığı olan hastalar, hafif-orta derece kalp yetmezliği olan hastalar (NYHA Sınıf I veya II) ve nöbet eşiğinin düşürülmesi ile ilişkili ilaç tedavilerini alan hastalara izin verildi. Önceden nöbet öyküsü veya nöbete yatkınlığı arttırabilecek bir durumu olan hastalar ve prostat kanserinden kaynaklanan orta veya şiddetli ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalık progresyonuna (radyolojik progresyon, iskelet ile ilgili bir olay veya klinik progresyon kanıtı) ve sitotoksik bir kemoterapinin ya da bir araştırma ajanının başlatılmasına kadar veya kabul edilemez toksisite gözlenene kadar çalışma tedavisine devam edildi.

Hastaların demografik ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeliydi. Medyan yaş 71 (aralık 42-93) ve ırksal dağılım %77 beyaz, %10 Asyalı, %2 siyahi ve %11 diğer veya bilinmeyen ırklar şeklindeydi. Hastaların %68'nin ECOG performans skoru 0; hastaların %32'sinin ise, ECOG performans skoru 1'di. Başlangıç ağrı değerlendirme, Kısa Ağrı Envanteri Kısa Formunda tanımına uygun olarak (0 ila 10 ölçeğinde son 24 saat süresince en kötü ağrı), hastaların %67'sinde 0-1 (asemptomatik) ve hastaların %32'sinde 2-3 (hafif semptomatik) şeklindeydi. Hastaların yaklaşık %45'inde çalışmaya girerken ölçülebilir yumuşak doku hastalığı ve hastaların %12'sinde ise, viseral (akciğer ve/veya karaciğer) metastazlar vardı.

Ortak primer etkililik sonlanım noktaları genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalımdı (rPFS). Ortak primer sonlanım noktalarına ek olarak, sitotoksik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen süre, en iyi genel yumuşak doku yanıtı, ilk iskelet ile ilgili olaya kadar geçen süre, PSA yanıtı (başlangıç değerinden $\geq$ %50 azalma), PSA progresyonuna kadar geçen zaman ve FACT-P toplam skoru düşüşüne kadar geçen zaman kullanılarak da fayda değerlendirilmiştir.

Radyolojik progresyon, Prostat Kanseri Klinik Çalışmaları Çalışma Grubu 2 (PCWG2) kriterleri (kemik lezyonlarına yönelik) ve/veya Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1) (yumuşak doku lezyonlarına yönelik) kullanılarak değerlendirilmiştir. rPFS analizinde, progresyonun radyolojik değerlendirilmesinde merkezi inceleme kullanılmıştır.

540 ölüm gözlemlendiğinde, genel sağkalım için önceden belirlenmiş ara analizde, enzalutamid tedavisi plasebo tedavisine kıyasla genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır ve ölüm riskinde %29.4 azalma elde edilmiştir [HR=0.706, (%95 GA: 0.596; 0.837), $p < 0.0001$]. 784 ölüm vakası gözlemlendiğinde, güncellenmiş bir sağkalım analizi yürütülmüştür. Bu analizin sonuçları ara analiz ile tutarlı idi (tablo 2, şekil 1). Güncellenmiş analiz sırasında, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %52'si ve plasebo tedavi edilen hastaların %81'i metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde genel sağkalımı uzatabilen ardışık tedavileri almıştır.

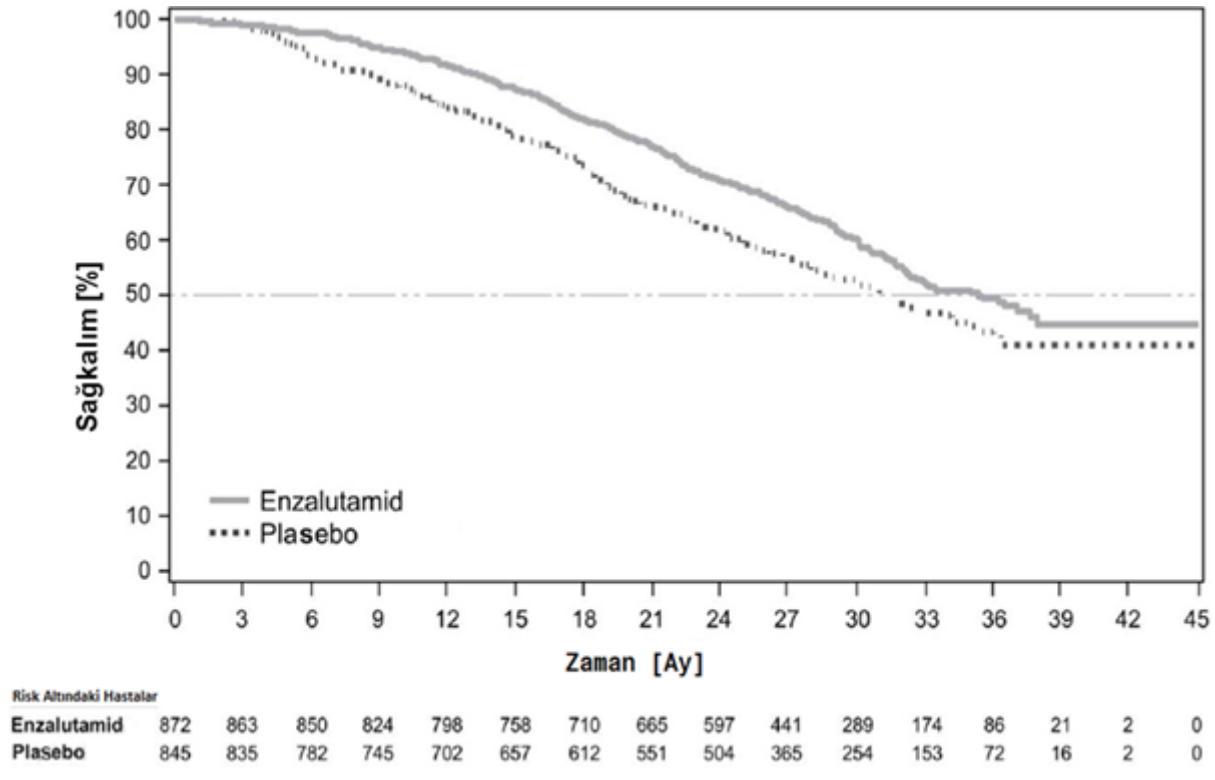
Tablo 2: PREVAIL Çalışmasında Enzalutamid veya Plasebo ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Sağkalımı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

	Enzalutamid (N = 872)	Plasebo (N = 845)
Önceden belirlenmiş ara analiz		
Ölüm vakalarının sayısı (%)	241 (%27.6)	299 (%35.4)
Medyan, ay (%95 GA)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P-değeri ^a	< 0.0001	
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	
Güncellenmiş sağkalım analizi		
Ölüm vakalarının sayısı (%)	368 (%42.2)	416 (%49.2)
Medyan, ay (%95 GA)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P-değeri ^a	0.0002	
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.77 (0.67, 0.88)	

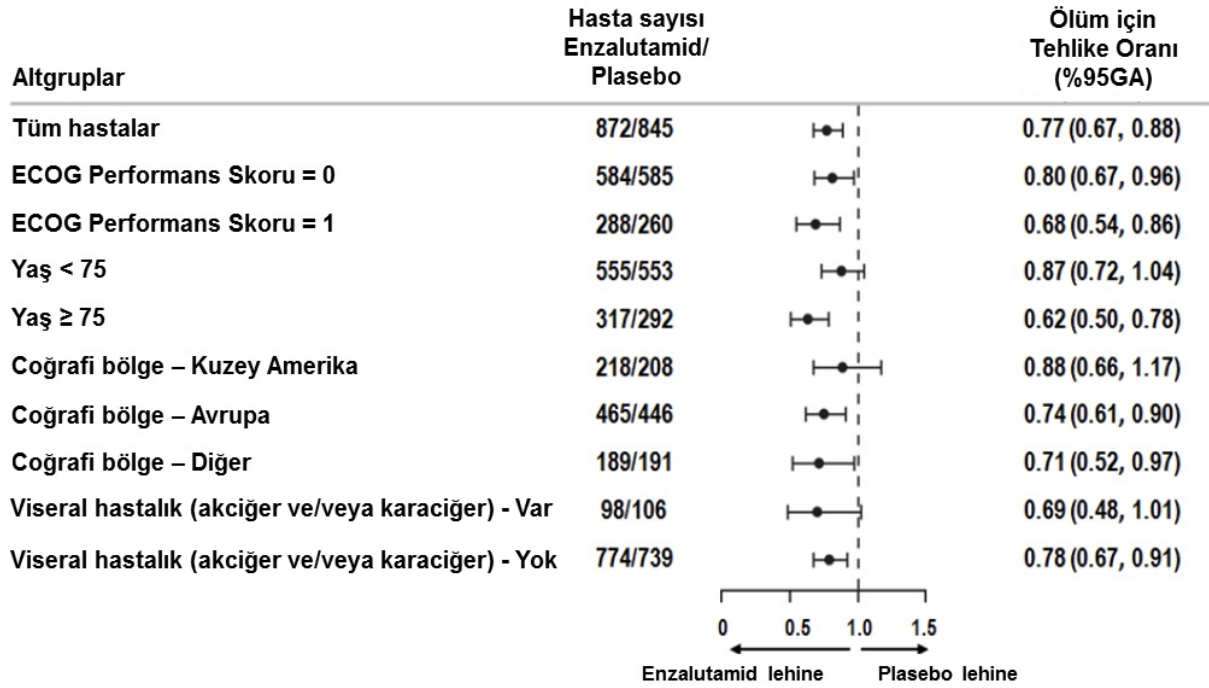
^a P-değeri tabakalandırılmamış bir log sıra testinden elde edilmiştir.

^b Tehlike Oranı, tabakalanmış bir orantısız riskler modelinden elde edilmiştir. Tehlike oranı < 1 enzalutamid lehinedir.
NR, erişilmemiştir.

Şekil 1: PREVAIL Çalışmasında Güncellenmiş Sağkalım Analizine Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

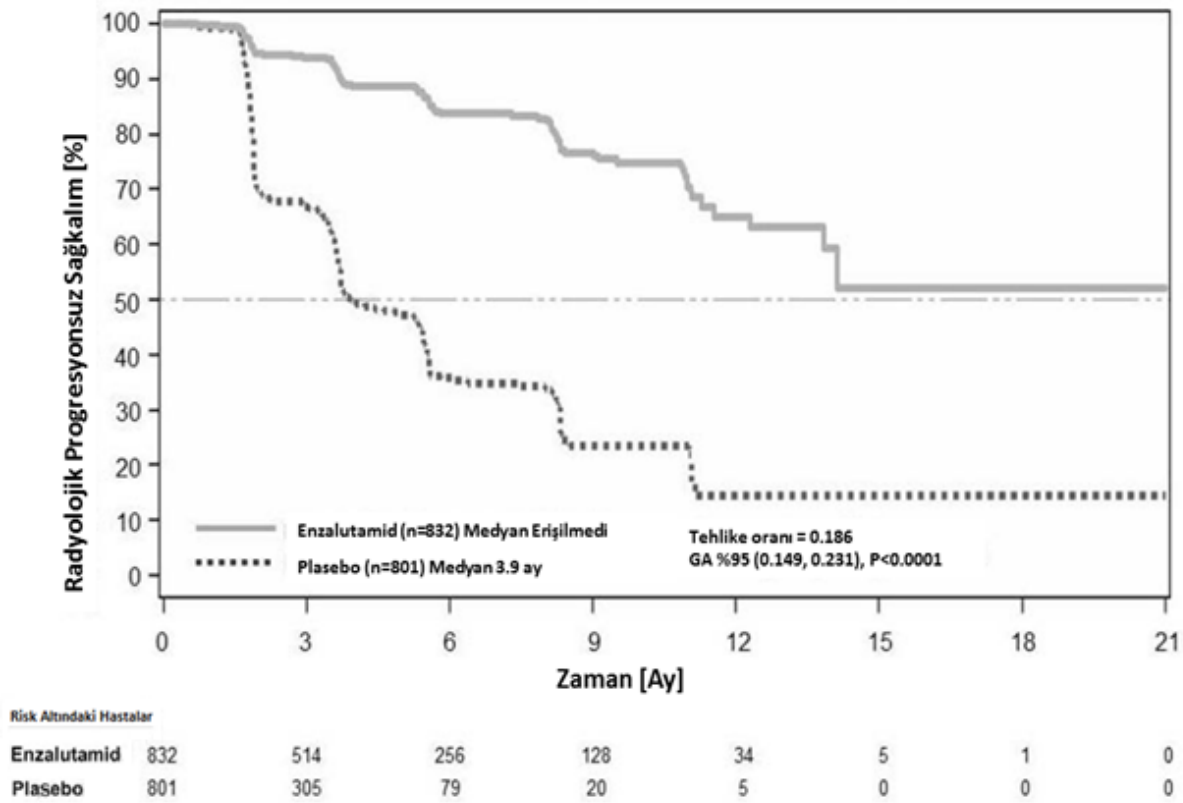


Şekil 2: Alt Gruplara Göre Güncellenmiş Genel Sağlık Analizi: PREVAIL Çalışmasında Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralığı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)



Önceden belirlenmiş rPFS analizinde, radyolojik progresyon veya ölüm riskinde %81.4 azalma ile [HR = 0.186 (%95 GA: 0.149, 0.231), $p < 0.0001$] tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterildi. Enzalutamid ile tedavi edilen 118 hastada (%14) ve plasebo ile tedavi edilen 321 hastada (%40) bir olaya rastlandı. Enzalutamid ile tedavi edilen grupta medyan rPFS'ye ulaşılmadı (%95 GA: 13.8, ulaşılmadı) ve plasebo ile tedavi edilen grupta 3.9 ay (%95 GA: 3.7, 5.4) olarak bulundu (Şekil 3). Önceden belirlenmiş hasta alt gruplarında (örn. yaş, başlangıç ECOG performansı, başlangıç PSA ve LDH, tanı anında Gleason skoru ve taramada viseral hastalık) tutarlı bir şekilde rPFS faydası gözlemlendi. Önceden belirlenmiş ve araştırmacının radyolojik progresyon incelemesine dayalı takip rPFS analizinde, tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ve radyolojik progresyon veya ölüm riskinde %69.3 azalma gösterildi [HR = 0.307 (%95 GA: 0.267, 0.353), $p < 0.0001$]. Medyan rPFS enzalutamid grubunda 19.7 ay ve plasebo grubunda 5.4 ay olarak idi.

Şekil 3: PREVAIL Çalışmasında Radyolojik Progresyonsuz Sağlık için Kaplan-Meier Eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)



Primer analiz sırasında, randomize edilmiş 1633 hasta mevcuttu.

Ortak primer etkililik sonlanım noktalarına ek olarak, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler aynı zamanda aşağıdaki prospektif olarak tanımlanmış sonlanım noktalarında da gösterilmiştir.

Sitotoksik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen medyan zaman enzalutamid alan hastalarda 28.0 ay ve plasebo alan hastalarda 10.8 ay olmuştur (HR=0.350, %95 GA: [0.303, 0.403], p<0.0001).

Başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan ve objektif yumuşak doku yanıtı olan enzalutamid ile tedavi edilen hastaların oranı %58.8 (%95 GA: 53.8, 63.7) ve buna karşılık bu oran plasebo alan hastalarda %5.0'ti (%95 GA: 3.0, 7.7). Objektif yumuşak doku yanıtı bakımından enzalutamid ve plasebo kolları arasındaki mutlak fark %53.9'du (%95 GA: %48.5, %59.1, p<0.0001). Tam yanıt enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %19.7'sinde; plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'inde bildirilmiştir. Kısmi yanıt ise, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %39.1'inde ve buna karşılık plasebo ile tedavi edilen hastaların %3.9'unda bildirilmiştir.

Enzalutamid ilk iskelet ile ilişkili olay riskini %28 oranında anlamlı düzeyde azaltmıştır [HR = 0.718 (%95 GA: 0.610, 0.844) p-değeri < 0.0001]. İskelet ile ilişkili bir olay prostat kanseri nedeniyle kemiğe radyoterapi veya cerrahi uygulaması, patolojik kemik kırığı, omurilik basısı veya kemik ağrısının tedavisine yönelik antineoplastik tedavinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Analize 587 iskelet ile ilişkili olay dahil edilmiştir ve bu olaylardan 389'u (%66.3) kemiğe radyoterapi, 79'u (%13.5) omurilik basısı, 70'i (%11.9) patolojik kemik kırığı, 45'i (%7.6) kemik ağrısını tedavi etmeye yönelik antineoplastik tedavide değişiklik ve 22 olay (%3.7) kemiğe cerrahi uygulamasıydı.

Enzalutamid alan hastaların %78.0'inde istatistiksel olarak plasebo alan hastaların %3.5'lik oranına kıyasla daha yüksek oranda başlangıç değerinden $\geq$ %50 düşüş olarak tanımlanmış toplam PSA yanıt oranı elde edilmiştir (fark = %74.5, $p < 0.0001$).

PCWG2 kriterlerine göre PSA progresyonuna kadar geçen medyan zaman enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 11.2 ay ve plasebo almış hastalarda 2.8 ay olarak kaydedildi [HR=0.169, (%95 GA: 0.147, 0.195), $p < 0.0001$].

FACT-P'de kötüleşme riskini enzalutamid tedavisi plaseboya göre %37.5 azaltmıştır ($p < 0.001$). FACT-P'de kötüleşmeye kadar geçen medyan süre enzalutamid grubunda 11.3 ay iken, plasebo grubunda 5.6 olarak kaydedilmiştir.

9785-CL-0222 (TERRAIN) Çalışması (önceden kemoterapi almamış hastalar)

TERRAIN çalışmasına önceden kemoterapi ve antiandrojen tedavisi almamış günde bir kez 160 mg dozunda enzalutamid (n=184) veya günde bir kez 50 mg dozunda bikatulamid (n=191) almak üzere randomize edilmiş toplam 375 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi enzalutamid alan hastalar için 15.7 ay iken bikatulamid alan hastalar için 5.8 aydı [HR = 0.44 (%95 GA: 0.34, 0.57), $p < 0.0001$]. Progresyonsuz sağkalım, hangisi önce olursa, bağımsız merkezi inceleme ile radyolojik hastalık progresyonunun objektif kanıtı, iskeletle ilişkili olaylar, yeni bir antineoplastik tedavinin başlanması veya herhangi bir nedenden ölüm olarak tanımlanmıştır. Tutarlı progresyonsuz sağkalım faydası, önceden belirlenmiş hasta altgruplarının hepsinde gözlenmiştir.

CRPC2 (AFFIRM) çalışması (önceden kemoterapi almış hastalar)

Enzalutamidin dosetaksel almış ve LHRH analogu kullanmakta olan veya orşiektomi yapılmış metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalardaki etkililiği ve güvenliliği, randomize, plasebo-kontrollü, çok merkezli, faz 3 bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Toplamda 1199 hasta, 2:1 oranında ya oral yolla günde bir defada 160 mg dozda enzalutamid almak (N = 800) ya da günde bir defada plasebo almak (N = 399) üzere randomize edilmiştir. Hastaların prednizon veya başka bir glukokortikoid almasına izin verilmiş (izin verilen maksimum günlük doz 10 mg prednizon veya buna eşdeğer doz olmuştur), ancak şart koşulmamıştır. Her iki tedavi koluna randomize edilen hastalar, hastalık progresyonuna (doğrulanmış radyografik progresyon veya iskeletle ilişkili olayların oluşumu olarak tanımlanmıştır) ve yeni sistemik antineoplastik tedavinin başlangıcına, kabul edilemez toksisiteye veya tedavinin bırakılmasına kadar tedavilerini sürdürmüştür.

Tedavi grupları arasında aşağıdaki hasta demografik ve başlangıç hastalık özellikleri dengeli idi. Medyan yaş 69 (41-92 aralığı) ve ırksal dağılım %93 beyaz, %4 siyahi, %1 Asyalı ve %2 diğer ırklar şeklinde olmuştur. ECOG performans skoru hastaların %91.5'inde 0-1 ve %8.5'inde 2 idi; %28'inde ortalama Kısa Ağrı Envanteri skoru ≥ 4 'tü (hastalar tarafından bildirilen randomizasyon öncesinde yedi gün süreyle önceki 24 saat üzerinden hesaplanan en kötü ağrının ortalaması). Çoğu hastada (%91) kemikte metastazlar gözlenmiş ve hastaların %23'ünde visceral akciğer ve/veya karaciğer tutulumu bildirilmiştir. Çalışmaya girişte, randomize edilen hastaların %41'inde yalnızca PSA progresyonu bulunurken, hastaların %59'unda radyolojik progresyonu mevcuttu. Hastaların %51'i başlangıçta bifosfonatlarla tedavi görmekteydi.

AFFIRM çalışmasında, nöbete yatkın hale getirebilecek tıbbi durumu (Bkz. Bölüm 4.8) olan, nöbet eşiğini düşürdüğü bilinen tıbbi ürünleri kullanan ve aynı zamanda, kontrol edilemeyen

hipertansiyon gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan, yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş veya stabil olmayan anjinası olan, New York Kalp Derneği Sınıf III veya IV kalp yetmezliği olan (ejeksiyon fraksiyonu $\geq$ %45 olanlar hariç), klinik olarak anlamlı ventriküler aritmilerin veya AV bloğunun (kalıcı pacemaker olmayanlar) görüldüğü hastalar dahil edilmemiştir.

520 ölüm sonrasında yapılan protokolle önceden belirlenmiş ara analiz, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların genel sağkalımında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük olduğunu göstermiştir (Tablo 3 ve Şekil 4 ve 5).

Tablo 3: AFFIRM Çalışmasında Enzalutamid veya Plasebo ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Sağkalımı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

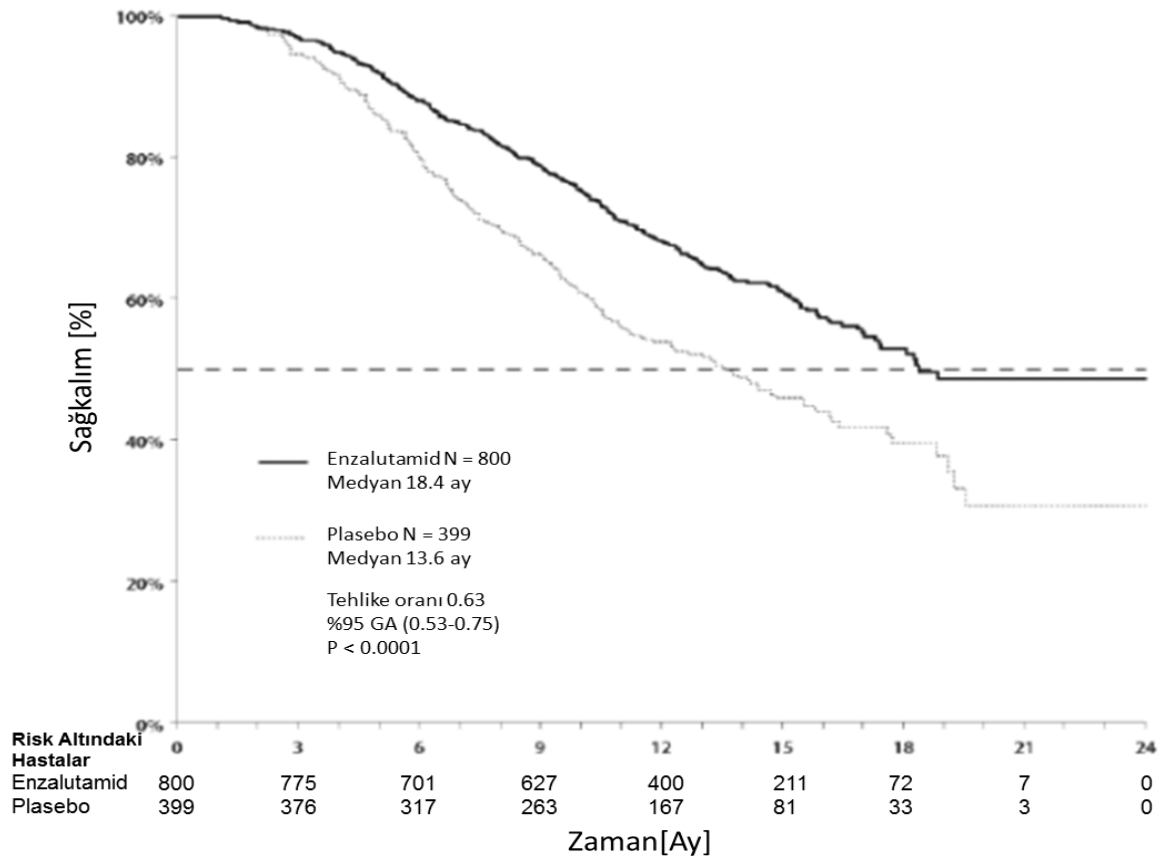
	Enzalutamid (N=800)	Plasebo (N=399)
Ölümler (%)	308 (%38.5)	212 (%53.1)
Medyan Genel sağkalım (ay) (%95 GA)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
p değeri ^a	< 0.0001	
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a P-değeri ECOG performans skoruna (0-1 vs. 2) ve ortalama ağrı skoruna (< 4'e karşı $\geq$ 4) göre sınıflandırılan bir log-sıra testi ile tabakalanarak elde edilmiştir.

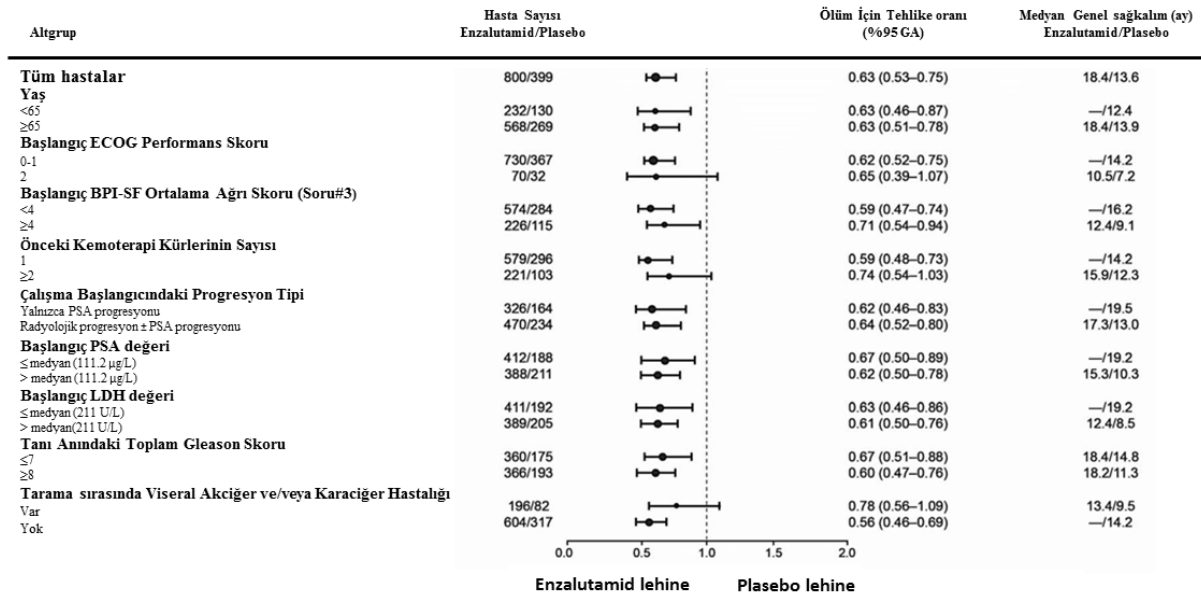
^b Tehlike Oranı, tabakalanmış bir orantısal riskler modelinden elde edilmiştir. Tehlike oranı < 1 enzalutamid lehinedir.

NR, erişilmemiştir.

Şekil 4: AFFIRM Çalışmasında Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)



Şekil 5: AFFIRM Çalışmasında Alt gruplara göre Genel Sağkalım – Tehlike Oranı ve %95 Güven Aralığı



ECOG: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu; BPI-SF: Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form; PSA: Prostata Spesifik Antijen

Genel sağkalımda gözlenen iyileşmeye ek olarak, ana ikincil sonuçları (PSA progresyonu, radyolojik progresyonsuz sağkalım ve iskelet ile ilişkili ilk olaya kadar geçen zaman) da enzalutamid lehine ve çoklu testlere göre ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Araştırmacı tarafından yumuşak doku ve kemik taramasında 2 veya daha fazla kemik lezyonu görülmesine ilişkin RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak değerlendirilen radyolojik progresyonsuz sağkalım, enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 8.3 ay ve plasebo almış olan hastalarda 2.9 ay olarak bulunmuştur (HR = 0.404, %95 GA: [0.350, 0.466]; p < 0.0001). Söz konusu analiz dokümente edilmiş progresyon olmaksızın 216 ölümü ve 303'ü (%47) yumuşak doku progresyonuna bağlı, 268'i (%42) kemik lezyonu progresyonuna ve 74'ü (%11) hem yumuşak dokuya hem de kemik lezyonlarına bağlı bulunan 645 belgelenmiş progresyon vakasını kapsamıştır.

%50 veya %90 konfirme edilmiş PSA düşüşü enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %54.0 ve %24.8 ve plasebo almış hastalarda sırasıyla %1.5 ve %0.9 olarak bulunmuştur (p < 0.0001). PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 8.3 ay ve plasebo almış olan hastalarda 3.0 aydı (HR = 0.248, %95 GA: [0.204, 0.303]; p < 0.0001).

İskelet ile ilişkili ilk olaya kadar geçen medyan zaman enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 16.7 ay ve plasebo almış hastalarda 13.3 ay olarak bulunmuştur (HR = 0.688, %95 GA: [0.566, 0.835]; p < 0.0001). İskelet ile ilişkili bir olay prostat kanseri nedeniyle kemiğe uygulanan bir radyoterapi veya cerrahi uygulanması, patolojik kemik kırığı, omurilik kompresyonu veya kemik ağrısının tedavisine yönelik antineoplastik tedavinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Söz konusu analiz 448 iskelet ilişkili olayı kapsamıştır. Bu olayların 277'si (%62) kemiğe radyoterapi uygulanmasını, 95'i (%21) omurilik kompresyonunu, 47'si (%10) patolojik kemik kırığını, 36'sı (%8) kemik ağrısını tedavi etmek için antineoplastik tedavide değişiklik ve 7'si (%2) kemik cerrahisini içermekte idi.

Öncesinde abirateron asetat almış hastalarda enzalutamid etkililiği çalışılmamıştır.

Yaşlılar

Faz 3 çalışmalarında enzalutamid almış 1671 hastadan, 1261 hasta (%75) 65 yaş ve üzeri ve 516 hasta (%31) 75 yaş ve üzeri hastalardı. Daha yaşlı olan ve daha genç olan bu hastalarda güvenlik veya etkililik bakımından genel farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden XTANDI'nin pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. XTANDI'ye ait pediatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlik verisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Enzalutamid suda çok zayıf çözünür. Bu üründe, emulsifiye edici/süpfaktan olarak kaprilokaproil makrogliseritleri ile enzalutamid çözünürlüğü artırılmıştır. Preklinik çalışmalarda, enzalutamid emilimi, kaprilokaproil makrogliseritlerinde çözündürüldüğünde artmıştır.

Enzalutamid farmakokinetiği prostat kanseri hastalarında ve sağlıklı erkek gönüllülerde değerlendirilmiştir. Enzalutamid için hastalarda tek oral doz sonrası ortalama terminal yarılanma süresi ($t_{1/2}$) 5.8 gündür (2.8-10.2 gün aralığı) ve kararlı duruma yaklaşık bir ay içerisinde ulaşılmaktadır. Günlük oral uygulama ile enzalutamid tek doza göre yaklaşık 8.3 kat birikmektedir. Plazma konsantrasyonlarında gözlenen günlük dalgalanmaları düşüktür (zirve-çukur oranı 1.25). Enzalutamid klirensi primer olarak karaciğer metabolizması aracılığıyla gerçekleşerek, enzalutamide eşit düzeyde aktif olan ve enzalutamid ile hemen hemen aynı plazma konsantrasyonlarında dolaşıma katılan aktif bir metabolitini oluşturur.

Emilim:

Enzalutamidin hastalardaki maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}), uygulamadan 1 ila 2 saat sonra gözlenmiştir. İnsanlarda yapılan bir kütle denge çalışmasına dayanarak, enzalutamidin oral emiliminin en az %84.2 olduğu tahmin edilmektedir. Enzalutamid P-gp veya BCRP dışı atım pompalarının bir substratı değildir. Kararlı durumda, enzalutamidin C_{maks} değeri 16.6 µg/mL (değişim katsayısı %23) ve aktif metabolitinin ortalama C_{maks} değeri 12.7 µg/mL'dir (değişim katsayısı %30).

Yiyeceklerin emilim miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda, XTANDI yiyecekler dikkate alınmaksızın uygulanmıştır.

Dağılım:

Enzalutamidin tek bir oral doz sonrasında hastalardaki ortalama görünür dağılım hacmi (V/F) 110 L'dir (değişim katsayısı %29). Enzalutamidin dağılım hacmi, vücuttaki toplam su hacminden daha büyük olup, bu da ekstravasküler dağılımın geniş olduğunun göstergesidir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, enzalutamidin ve aktif metabolitinin kan beyin bariyerini geçebildiğini göstermektedir.

Enzalutamid, başlıca albümine olmak üzere, plazma proteinlerine %97 ila %98 oranında bağlanır. Aktif metaboliti ise, plazma proteinlerine %95 oranında bağlanmaktadır. *İn vitro*

olarak enzalutamid ve plazma proteinlerine yüksek olarak bağlanan diğer ilaçlar (varfarin, ibuprofen ve salisilik asit) arasında herhangi bir protein bağlanma yeri değişimi yoktur.

Biyotransformasyon:

Enzalutamid geniş ölçüde metabolize olur. İnsan plazmasında iki majör metaboliti vardır: N-desmetil enzalutamid (aktif) ve bir karboksilik asit türevidir (inaktif). Enzalutamid, her iki enzimin de söz konusu aktif metabolitin oluşumunda rol oynadığı CYP2C8 ve daha az miktarda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir (Bkz. Bölüm 4.5). *İn vitro* olarak, N-desmetil enzalutamid, enzalutamidin karboksilik asit metabolitine metabolize edilmesinde de minör bir rol oynayan karboksilesteraz 1 tarafından karboksilik asit metabolitine metabolize edilir. *İn vitro* olarak N-desmetil enzalutamid CYP'ler tarafından metabolize edilmez.

Klinik kullanım koşulları altında, enzalutamid CYP3A4'ün güçlü bir indükleyicisi, CYP2C9 ve CYP2C19'un orta dereceli bir indükleyicisi olup, CYP2C8 üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir (Bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Enzalutamidin hastalardaki ortalama görünür klirensi (CL/F), 0.520 ve 0.564 L/saat aralığında değişkenlik göstermektedir.

¹⁴C-enzalutamid'in oral uygulamasını takiben, doz sonrası 77. günde radyoaktivitenin %84.6'sı geri toplanmıştır: %71.0'ı idrardan (eser miktarlarda enzalutamid ve aktif metabolit ile birlikte başlıca inaktif metabolit olarak) ve %13.6'sı dışkıdan (dozun %0.39'u değişmemiş enzalutamid olarak) geri toplanmıştır.

İn vitro veriler, enzalutamidin OATP1B1, OATP1B3, veya OCT1'in substratı olmadığını göstermektedir; N-desmetil enzalutamid P-gb veya BCRP için bir substrat değildir.

İn vitro veriler, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda enzalutamidin ve majör metabolitlerinin OATP1B1, OATP1B3, OCT2 veya OAT1 taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

40 ila 160 mg doz aralığında doz orantısallığından herhangi bir majör sapma gözlenmemektedir. Enzalutamidin ve aktif metabolitinin ayrı hastalardaki kararlı durum C_{min} değerleri, bir yılın üzerinde kronik tedavi sırasında sabit kalmıştır; bu da bir kez kararlı duruma ulaşıldığında, zamana göre doğrusal farmakokinetik sergilediğini göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Enzalutamid için resmi herhangi bir böbrek yetmezliği çalışması tamamlanmamıştır. Serum kreatinin düzeyleri $>177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) olan hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur. Bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, hesaplanan kreatinin klirens (CrCL) değerleri $\geq 30 \text{ mL/dak}$ olan hastalarda (Cockcroft ve Gault formülü ile hesaplandı) herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Enzalutamid, ağır böbrek yetmezliği (CrCL $< 30 \text{ mL/dak}$) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda değerlendirilmemiştir ve bu hastaları tedavi ederken dikkatli olunması tavsiye edilir. Enzalutamidin ara ara uygulanan hemodiyaliz veya devamlı ayaktan periton diyalizi ile anlamlı olarak uzaklaştırılması pek mümkün değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezlik enzalutamide veya aktif metabolitine toplam maruziyet üzerinde belirgin bir etki ortaya çıkarmamıştır. Bununla birlikte sağlıklı kontrollere kıyasla ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda, muhtemelen artan doku dağılımıyla bağlantılı olarak ilacın yarı ömrü iki katına çıkmıştır (4.7 güne karşılık 10.4 gün).

Enzalutamid farmakokinetiği başlangıçta hafif (N=6) , orta şiddetli (N=8) veya ağır (N=8) karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A, B veya C) olan gönüllülerde ve normal karaciğer fonksiyonlarına sahip 22 eşlenmiş kontrol gönüllüsünde incelenmiştir. Enzalutamidin tek 160 mg oral dozunu takiben, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif yetmezliği olan gönüllülerde EAA %5 oranında ve C_{maks} değeri ise %24 oranında artmıştır; orta derece yetmezliği olan gönüllülerde, EAA %29 artmış ve C_{maks} %11 azalmıştır; ağır yetmezliği olan gönüllülerde ise, EAA %5 artmış ve C_{maks} ise %41 azalmıştır. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitinin toplamı için, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif yetmezliği olan gönüllülerdeki EAA %14 ve C_{maks} %19 artarken, orta derece yetmezliği olan gönüllülerde EAA %14 artmış ve C_{maks} %17 azalmıştır, ağır yetmezliği olan gönüllülerde ise EAA %34 artmış ve C_{maks} %27 azalmıştır.

İrk:

Klinik çalışmalarda çoğu hasta (>%84) beyaz ırktandı. Prostat kanserli Japon hastalarla yürütülen bir çalışmanın farmakokinetik verilerine dayanarak, Japon ve beyaz ırktan hastalar arasında maruziyet bakımından klinik olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir. Diğer ırklarda enzalutamidin farmakokinetik özellikleri potansiyel farkını değerlendirmek için yeterli bilgi yoktur.

Yaşlı bireyler:

Yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın enzalutamid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebe farelerin enzalutamid ile tedavisi embriyo/fetal ölümlerle ve dış ve iskeletle ilişkili değişikliklerle sonuçlanmıştır. Enzalutamid ile üreme toksisitesi çalışmaları yürütülmemiştir, ancak sıçanlarda (4 ve 26 hafta) ve köpeklerde (4, 13 ve 39 hafta) yapılan çalışmalarda, üreme sisteminde atrofi, aspermi/hipospermi, ve hipertrofi/hiperplazi bildirilmiştir ve bu da enzalutamidin farmakolojik aktivitesiyle örtüşmektedir. Farelerde (4 hafta), sıçanlarda (4 ve 26 hafta) ve köpeklerde (4, 13 ve 39 hafta) yapılan çalışmalarda, üreme organlarında enzalutamid ile ilişkili değişimler, prostat ve epididimisin atrofi nedeniyle organ ağırlığındaki düşmeler nedeniyledir. Farelerde (4 hafta) ve köpeklerde (39 hafta) Leydig hücre hipertrofisi ve/veya hiperplazisi gözlemlenmiştir. Üreme dokularındaki ilave değişiklikler, sıçanlarda hipofiz bezinde hipertrofi/hiperplaziyi ve seminal veziküllerde atrofiyi ve köpeklerde testiküler hipospermiyi ve seminferöz tübül dejenerasyonunu içermiştir. Sıçan meme bezlerinde cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (erkeklerde atrofi ve dişide lobüler hiperplazi). Her iki türde üreme organlarında gözlenen değişimler, enzalutamidin farmakokinetik aktivitesi ile tutarlı bulunmuş ve 8 haftalık iyileşme periyodundan sonra tersine dönmüş veya kısmen çözülmüştür. Her iki türde de karaciğer dahil diğer organ sistemlerinde klinik patoloji veya histopatoloji bakımından başka önemli herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Gebe sıçanlarda yapılan çalışmalar enzalutamid ve/veya metabolitlerinin fetüse geçtiğini göstermiştir. Gebeliğin 14. günü 30mg/kg dozunda (insanlar için endike olan maksimum dozun yaklaşık 1.9 katı) radyoaktif olarak işaretlenmiş ¹⁴C-enzalutamidin sıçanlara oral olarak uygulanmasından sonra, fetüste maksimum radyoaktiviteye bu uygulamadan 4 saat sonra

ulaşmıştır ve bu radyoaktivite 0.27'lik doku/plazma oranı ile anne plazmasındakinden daha düşüktür. Uygulamadan 72 saat sonra fetusteki radyoaktivite, maksimum konsantrasyonun 0.08 katına düşmüştür.

Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalar, enzalutamid ve/veya metabolitlerinin sıçan sütü ile atıldığını göstermektedir. 30mg/kg dozunda (insanlar için endike olan maksimum dozun yaklaşık 1.9 katı) radyoaktif olarak işaretlenmiş ¹⁴C-enzalutamidin emziren sıçanlara oral olarak uygulanmasından sonra, sütte maksimum radyoaktiviteye uygulamadan 4 saat sonra ulaşılmıştır ve bu radyoaktivite anne plazmasındakine göre 3.54 kata kadar daha yüksektir. Çalışma sonuçları da, enzalutamid ve/veya metabolitlerinin süt vasıtası ile bebek sıçan dokularına geçtiğini ve daha sonra elimine edildiğini göstermiştir.

Enzalutamid, mikrobiyal mutagenез testinde (Ames) mutasyonları uyarmamıştır ve ne fare lenfoma hücreleriyle yapılan *in vitro* sitogenetik testlerde, ne de *in vivo* fare mikronükleus testlerinde klastojenik bulunmamıştır. Enzalutamidin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Enzalutamid *in vitro* fototoksik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Kaprilokaproil makrogol-8 gliseridleri
Bütildidroksianisol (E320)
Bütildidroksitoluen (E321)

Kapsül kılıfı:

Jelatin
Sorbitol sorbitan çözeltisi
Gliserol
Titanyum dioksit (E171)
Saflaştırılmış su

Baskı mürekkebi:

Siyah demir oksit (E172)
Polivinil asetat fitalat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren PVC/PCTFE/alüminyum blister içeren karton kutu. Her bir karton kutuda 4 blister bulunur (112 yumuşak kapsül).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Maslak Link Plaza
Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad. No:3-5 K:14
34398 Maslak, Sarıyer, İstanbul
Tel : 0212 440 08 00
Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

2016/146

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ