

恩杂鲁胺（Xtandi, Enzalutamide）FDA 官方说明书

1 适应症和用途

XTANDI 是适用于治疗以前曾接受多西他奇转移去势耐受前列腺癌患者。

2 剂量和给药方法

2.1 给药信息

XTANDI 的推荐剂量是 160 mg (4 粒 40 mg 胶囊)口服给药每天 1 次。XTANDI 可有或无食物服用[见临床药理学(12.3)]。吞服整个胶囊。请勿咀嚼，溶解，或打开胶囊。

2.2 调整剂量

如患者经受一种 ≥ 3 级毒性或一种不能耐受的副作用，扣压给药移至或直至症状改善至 ≤ 2 级，如有必要然后恢复相同或一个减低剂量(120 mg 或 80 mg)。

同时强 CYP2C8 抑制剂

如可能应避免同时使用强 CYP2C8 抑制剂，如患者必须共同给药强 CYP2C8 抑制剂，减低 XTANDI 剂量至 80 mg 每天 1 次。如强抑制剂共同给药被终止，XTANDI 剂量应返回至开始用强 CYP2C8 抑制剂前的剂量[见药物相互作用(7.1)和临床药理学(12.3)]。

3 剂型和规格

XTANDI 40 mg 胶囊是白色至灰白色椭圆形软明胶胶囊用黑墨汁印有 MDV。

4 禁忌证

妊娠

当给予妊娠妇女 XTANDI 根据其作用机制可能致胎儿危害。XTANDI 不适于妇女使用。妇女妊娠或可能成为妊娠禁忌 XTANDI。如妊娠期间使用药物，或如服用此药时患者成为妊娠，忠告患者对胎儿潜在危害和对妊娠丢失的潜在风险[见特殊人群中使用(8.1)]。

5 警告和注意事项

5.1 癫痫发作

在随机临床试验中，7/800 例(0.9%)用 XTANDI 160 mg 每天 1 次治疗患者经受癫痫发作。在用安慰剂治疗患者中无癫痫发作发生。XTANDI 开始后从 31 至 603 天发生癫痫发作。经受癫痫发作患者被永远停用治疗和所有癫痫发作解决。没有经受癫痫发作患者再次给予 XTANDI 的临床试验经验。

不知道在有癫痫发作诱发因素患者 XTANDI 的安全性因为这些患者被排除在试验外。这些排除标准包括癫痫发作史，患有意识丧失脑损伤，过去 12 个月内短暂性缺血发作，脑血管意外，脑转移，脑动静脉畸形或同时使用可能降低癫痫发作阈的药物。

因为伴随使用 XTANDI 癫痫发作的风险，应劝告患者：如果从事突然丧失意识有风险的任何活动可能对自身和他人引起严重危害。

6 不良反应

在说明书的以下节中更详细讨论：

- (1) 癫痫发作[见警告和注意事项(5.1)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在随机临床试验中，在有转移去势耐受前列腺癌以前曾接受多西他奇患者，接受 XTANDI 患者 160 mg 口服每天 1 次(N = 800)或安慰剂(N = 399)。用 XTANDI 中位治疗时间为 8.3 个月和用安慰剂 3.0 个月。所有患者继续雄激素剥夺治疗[deprivation therapy]。患者被允许，但不是要求，用糖皮质激素。试验期间，48%用 XTANDI 组患者和 46%用安慰剂组患者接受糖皮质激素。所有不良事件和实验室异常用 NCI CTCAE 版本 4 分级。

在随机临床试验中接受 XTANDI 患者报道最常见不良药物反应($\geq 5\%$)是虚弱/疲劳，背痛，腹泻，关节痛，潮热，外周血水肿，肌肉骨骼痛，头痛，上呼吸道感染，肌肉无力，眩晕，失眠，下呼吸道感染，脊髓压迫症和马尾神经综合征，血尿，感觉异常，焦虑，和高血压。XTANDI-治疗患者报道 3 和更高级不良反应为 47%而安慰剂-治疗患者为 53%。XTANDI-治疗患者报道由于不良事件终止为 16%而安慰剂-治疗患者为 18%。最常见不良反应导致治疗终止为癫痫发作，XTANDI-治疗患者发生 0.9%与之比较安慰剂-治疗患者没有(0%)。表 1 显示在随机临床试验中报道不良反应发生为 $\geq 2\%$ 在 XTANDI 组与安慰剂组比较频数绝对增加。

表 1.在随机试验中不良反应

	XTANDI N = 800		安慰剂 N = 399	
	1-4级 (%)	3-4级 (%)	1-4级 (%)	3-4级 (%)
一般疾病				
身体虚弱情况 ^a	50.6	9.0	44.4	9.3
外周血水肿	15.4	1.0	13.3	0.8
肌肉和结缔组织疾病				
背痛	26.4	5.3	24.3	4.0
关节痛	20.5	2.5	17.3	1.8
肌肉骨骼痛	15.0	1.3	11.5	0.3
肌肉无力	9.8	1.5	6.8	1.8
肌肉骨骼僵硬	2.6	0.3	0.3	0.0
胃肠道疾病				
腹泻	21.8	1.1	17.5	0.3
血管疾病				
潮热	20.3	0.0	10.3	0.0
高血压	6.4	2.1	2.8	1.3
神经系统疾病				
头痛	12.1	0.9	5.5	0.0
眩晕 ^b	9.5	0.5	7.5	0.5
脊髓压迫症和马尾神经综合征	7.4	6.6	4.5	3.8
感觉异常	6.6	0.0	4.5	0.0
精神损伤疾病 ^c	4.3	0.3	1.8	0.0
感觉迟钝	4.0	0.3	1.8	0.0
感染和虫染				
上呼吸道感染 ^d	10.9	0.0	6.5	0.3
下呼吸道和肺感染 ^e	8.5	2.4	4.8	1.3
精神疾病				
失眠	8.8	0.0	6.0	0.5
焦虑	6.5	0.3	4.0	0.0
肾和泌尿疾病				
血尿	6.9	1.8	4.5	1.0
尿频	4.8	0.0	2.5	0.0
损伤, 中毒和手术并发症				
跌交	4.6	0.3	1.3	0.0
非病理性	4.0	1.4	0.8	0.3
皮肤和皮下组织疾病				
瘙痒	3.8	0.0	1.3	0.0
干皮肤	3.5	0.0	1.3	0.0
呼吸疾病				
鼻出血	3.3	0.1	1.3	0.3

^a 包括乏力和疲乏。^b 包括眩晕和头晕。^c 包括健忘症, 记忆力受损, 认知障碍, 和注意力干扰。^d 包括鼻咽炎, 上呼吸道感染, 窦炎, 鼻炎, 咽炎, 和喉炎。^e 包括肺炎, 下呼吸道感染, 支气管炎, 和肺感染。

实

验室异常

在随机临床试验中, 用 XTANDI 患者(1% 3-4 级)发生 1-4 级中性粒细胞减少为 15%和用安慰剂患者为 6%(无 3-4 级)。两组 1-4 级血小板减少的发生率相似; 用 XTANDI 患者的 0.5%和用安慰剂的 1%患者经受 3-4 级血小板减少。用 XTANDI 患者发生 1-4 级 ALT 升高为 10%(3-4 级为 0.3%)和用安慰剂患者为 18%(3-4 级为 0.5%)。用 XTANDI 患者 3%发生胆红素 1-4 级升高和用安慰剂患者为 2%。

感染

在随机临床试验中,用 XTANDI 治疗患者有 1.0%与之比较用安慰剂患者有 0.3%死于感染或败血症。两治疗组约 6%患者报道感染-相关严重不良事件。

跌交和跌交相关损伤

在随机临床试验中,用 XTANDI 治疗患者跌交或与跌交相关损伤发生 4.6%相比较用安慰剂患者为 1.3%。跌交不伴有意识丧失或癫痫发作。用 XTANDI 治疗患者中跌交-相关损伤更严重和包括非病理性, 关节损伤, 和血肿。

幻觉

在随机临床试验中,用 XTANDI 治疗患者 1.6%被报道有 1 或 2 级幻觉相比较用安慰剂患者为 0.3%。Of the 有幻觉患者中大多数是在事件时用含阿片类药物。幻觉是视觉, 触觉, 或未确定。

7 药物相互作用

7.1 抑制或诱导 CYP2C8 药物

在健康志愿者中强 CYP2C8 抑制剂(吉非贝齐[gemfibrozil])的共同给药增加 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 的综合血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。如可能应避免 XTANDI 与强 CYP2C8 抑制剂的共同给药。如不能避免 XTANDI 与一个强 CYP2C8 抑制剂共同给药, 减低 XTANDI 的剂量[见剂量和给药方法(2.2)和临床药理学(12.3)]。

尚未在体内评价 CYP2C8 诱导剂对 enzalutamide 的药代动力学的影响。XTANDI 与强或中度 CYP2C8 诱导剂共同给药(如, 利福平[rifampin])可能改变血浆 XTANDI 的暴露和如可能应避免。建议选择无或小 CYP2C8 诱导潜能药物同时给药[见临床药理学(12.3)]。

7.2 抑制或诱导 CYP3A4 药物

在健康志愿者中强 CYP3A4 抑制剂(伊曲康唑[itraconazole])的共同给药增加 enzalutamide 加 N 去甲基 enzalutamide 的综合 AUC 至 1.3 倍[见临床药理学(12.3)]。

尚未在体内评价 CYP3A4 诱导剂对 enzalutamide 的药代动力学的影响。共同给药 of XTANDI 与强 CYP3A4 诱导剂(如, 卡马西平[carbamazepine], 苯巴比妥[Phenobarbital], 苯妥英[phenytoin], 利福布丁[rifabutin], 利福平, 利福喷丁[rifapentine])血浆暴露 XTANDI 的可能减低和如可能应避免。建议选择一种与无或小 CYP3A4 诱导潜能的同时药物。中度 CYP3A4 诱导剂(如, 波生坦[bosentan], 依非韦伦[efavirenz], 依曲韦林[etravirine], 莫达非尼[modafinil], 奈夫西林[nafcillin])和圣约翰草[St. John's Wort]也可能减低 XTANDI 的血浆暴露和如可能应避免[见临床药理学(12.3)]。

7.3 XTANDI 对药物代谢酶的影响

Enzalutamide 是一种在人中强 CYP3A4 诱导剂和一种中度 CYP2C9 和 CYP2C19 诱导剂。在稳态时，XTANDI reduced the 血浆暴露对咪达唑仑[midazolam](CYP3A4 底物)，华法林[warfarin](CYP2C9 底物)，和奥美拉唑[omeprazole](CYP2C19 底物)。应避免 XTANDI 与治疗指数狭窄被 CYP3A4 代谢药物同时使用(如，阿芬太尼[alfentanil]，环孢霉素[cyclosporine]，双氢麦角胺[dihydroergotamine]，麦角胺[ergotamine]，芬太尼[fentanyl]，匹莫齐特[pimozide]，奎尼丁[quinidine]，西罗莫司[sirrolimus]和他克莫司[tacrolimus])，CYP2C9 (如，苯妥因[phenytoin]，华法林)和 CYP2C19 (如，S-美芬妥英[mephenytoin])，因为 enzalutamide 可能减低它们的暴露。如不能避免与华法林共同给药，进行另外 INR 监测[见临床药理学(12.3)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠 Category X [见禁忌证 (4)].

根据其作用机制当给予妊娠妇女 XTANDI 可能致胎儿危害。而没有人或动物数据关于 XTANDI 在妊娠使用和 XTANDI 不适于妇女使用，重要是要知道母体使用一种雄激素受体抑制剂可能影响胎儿的发育。妊娠或当接受药物可能成为妊娠妇女禁忌 XTANDI。如妊娠期间使用此药，或如患者当用此药时成为妊娠，忠告患者对胎儿潜在危害和妊娠丢失的潜在风险。劝告有生育能力女性用 XTANDI 治疗期间避免成为妊娠。

8.2 哺乳母亲

XTANDI 不适于妇女使用。不知道 enzalutamide 是否排泄在人乳汁中。因为许多药物排泄在人乳汁，和因为哺乳婴儿来自 XTANDI 潜在严重不良反应，应作出决策或终止哺乳，或终止药物考虑药物对母亲的重要性。

8.3 儿童使用

尚未确定 XTANDI 在儿童患者的安全性和有效性。

8.4 老年人使用

在随机临床试验中接受 XTANDI 800 例患者中，71% 是 65 和以上，而 25% 是 75 和以上。这些患者和较年轻患者间未观察到安全性和有效性总体差别。其他临床经验没有确定老年和较年轻患者反应的差别，但是不能除外某些老年个体更大敏感性。

8.5 有肾受损患者

对 XTANDI 未进行专门的肾受损试验。根据用来自有转移去势耐受前列腺癌患者和健康志愿者临床试验数据群体药代动力学分析，有预先存在轻度至中度肾受损($30 \text{ mL/min} \leq \text{肌酐清除率}[\text{CrCL}] \leq 89 \text{ mL/min}$)的患者与有基线正常肾功能($\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$)患者和志愿者比

较未观察到 enzalutamide 清除率的显著差别。对轻度至中度肾受损患者无需调整初始剂量。尚未评估严重肾受损($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$)和肾病终末期[见临床药理学(12.3)]。

8.6 有肝受损患者

对 XTANDI 未进行专门的肝受损试验比较有基线轻度或中度肝受损(分别为 Child-Pugh 类别 A 和 B)相比有正常肝功能健康对照志愿者中综合 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 综合全身暴露。有轻度或中度基线肝受损志愿者与正常肝功能志愿者比较 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 的综合 AUC 相似。对基线轻度或中度肝受损患者无需调整初始剂量。未曾评估基线严重肝受损(Child-Pugh 类别 C)[见临床药理学(12.3)]。

9 药物过量

过量事件中停止用 XTANDI 治疗和开始一般支持性措施考虑半衰期 5.8 天。在剂量递增研究中,在 $< 240 \text{ mg}$ 每天未报道癫痫发作,而报道 3 次癫痫发作,在 360 mg , 480 mg ,和 600 mg 每天各 1 例。过量后患者可能处在增加癫痫发作的风险。

10 临床药理学

10.1 作用机制

Enzalutamide 是一种雄激素受体抑制剂作用在雄激素受体信号通路不同步骤。曾证明 Enzalutamide 与雄激素竞争性抑制结合至雄激素受体和抑制雄激素受体核易位和与 DNA 相互作用。一个主要代谢物, N-去甲基 enzalutamide, 表现出与 enzalutamide 相似体外活性。在体外 Enzalutamide 减低增殖和诱发前列腺癌细胞的细胞死亡,和在小鼠前列腺癌异种移植模型中减小肿瘤体积。

10.2 药代动力学

在有转移去势耐受前列腺癌患者和健康男性志愿者评价 enzalutamide 及其主要活性代谢物(N-去甲基 enzalutamide)的药代动力学。Enzalutamide 的血浆药代动力学被适当地用有一级吸收的线性二房室模型描述。

吸收

在有转移去势耐受前列腺癌患者中口服给予(XTANDI 160 mg 每天)后, 到达最大血浆 enzalutamide 浓度(C_{max})中位时间是 1 小时(范围 0.5 至 3 小时)。在稳态时, s 对 enzalutamide 和 N-去甲基 enzalutamide 血浆平均 C_{max} 值分别是 $16.6 \mu\text{g/mL}$ (23% CV)和 $12.7 \mu\text{g/mL}$ (30% CV), 和血浆平均给药前谷值分别是 $11.4 \mu\text{g/mL}$ (26% CV)和 $13.0 \mu\text{g/mL}$ (30% CV)。

每天给药方案，在第 28 天实现 enzalutamide 稳态，而相对于单次给药 enzalutamide 积蓄约 8.3-倍。Enzalutamide 血浆浓度每天波动是低(平均峰-至-谷比值 1.25)。在稳态时，跨越每天剂量范围 30 至 360 mg enzalutamide 显示接近剂量正比例药代动力学。

单次 160 mg 口服剂量 XTANDI 被给予健康志愿者与高脂肪餐或在空腹条件。高脂肪餐对 enzalutamide 或 N-去甲基 enzalutamide 的 AUC 不改变。结果总结在图 1 中。

分布和蛋白结合

患者单次口服剂量后 enzalutamide 的平均表观分布容积(V/F)是 110 L (29% CV)。

Enzalutamide 是 97%至 98%结合至血浆蛋白，主要白蛋白。 N-去甲基 enzalutamide 是 95%结合至血浆蛋白。

代谢

单次口服给予 14C-enzalutamide 160 mg 后，血浆样品被分析 enzalutamide 及其代谢物直至给药后 77 天。 Enzalutamide, N-去甲基 enzalutamide, 和一个主要的无活性羧酸代谢物占血浆中 14C-放射性的 88%， 分别代表总体 14C-AUC_{0-inf} 的 30%， 49%,和 10%。

体外，人 CYP2C8 和 CYP3A4 是负责 enzalutamide 的代谢。根据体内和体外数据，CYP2C8 是主要负责活性代谢物(N-去甲基 enzalutamide)的形成。

消除

Enzalutamide 主要通过肝代谢消除。单次口服 14C-enzalutamide 160 mg 后，给药后 77 天回收 85%的放射性：在尿中回收 71%(只包括痕量 enzalutamide 和 N-去甲基 enzalutamide)，和在粪中回收 14%(0.4%剂量为未变化 enzalutamide 和 1%为 N-去甲基 enzalutamide)。

患者单次口服剂量后 enzalutamide 的平均表观清除率(CL/F)是 0.56 L/h (范围 0.33 至 1.02 L/h)。

患者单次口服后 enzalutamide 的平均末端半衰期(t_{1/2})是 5.8 天(范围 2.8 至 10.2 天)。健康志愿者中单次口服 160 mg 的 enzalutamide, 对 N-去甲基 enzalutamide 的平均末端 t_{1/2} 是约 7.8 至 8.6 天。

在特殊人群中的药代动力学

肾受损：用来自 59 例健康男性志愿者和 926 例被纳入临床试验的有转移去势耐受前列腺癌患者的数据进行一项群体药代动力学分析(根据预先存在的肾功能)，包括 512 例有正常肾功能(CrCL ≥ 90 mL/min)，332 例有轻度肾受损(CrCL 60 至 < 90 mL/min)，88 例有中度肾受损 (CrCL 30 至 < 60 mL/min)，和 1 例有严重肾受损 (CrCL < 30 mL/min)。有预先存在轻度和中度肾受损(CrCL 30 至 < 90 mL/min)患者与有正常肾功能患者和志愿者比较 Enzalutamide 的表观清除率相似。不能确定严重肾受损或肾病终末期对 enzalutamide 药代动力学潜在影响因为只从 1 例患者得到临床和药代动力学数据[见特殊人群中使用(8.6)]。

肝受损：在有正常肝功能(N = 16)志愿者和有预先存在轻度(N = 8, Child-Pugh 类别 A)或中度(N = 8, Child-Pugh B)肝受损中检查 enzalutamide 和 N-去甲基 enzalutamide 的血浆药代动力学。XTANDI 被给予单次 160 mg 剂量。有轻度或中度基线肝受损与有正常肝功能志愿者比较 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 的综合 AUC 相似。结果总结在图 1 中。有严重肝受损(Child-Pugh Class C)患者没有得到临床和药代动力学数据[见特殊人群中使用(8.7)]。

体重和年龄：群体药代动力学分析显示体重(范围：46 至 63 kg)和年龄(范围：41 至 92 岁)对 enzalutamide 的暴露没有临床意义的影响。

性别：未评价性别对 enzalutamide 的药代动力学的影响。

种族：在随机临床试验患者的大多数是高加索人(> 92%)。没有足够数据评价其他种族在 enzalutamide 的药代动力学潜在差别。

药物相互作用

其他药物对 XTANDI 的影响：在健康志愿者中一项药物-药物相互作用试验，单独给予单次 160 mg 口服剂量 XTANDI 或多次口服给予吉非贝齐后(强 CYP2C8 抑制剂)。吉非贝齐增加 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 的 AUC_{0-inf} 为 2.2-倍与对 C_{max} 小效应。这个结果总结在图 1 中[见剂量和给药方法(2.2)和药物相互作用(7.1)]。

在健康志愿者一项药物-药物相互作用试验，单独给予单次 160 mg 口服剂量 XTANDI 或多次口服给予伊曲康唑后(强 CYP3A4 抑制剂)。伊曲康唑增加 enzalutamide 加 N-去甲基 enzalutamide 的 AUC_{0-inf} 为 1.3-倍对 C_{max} 没有影响。结果总结在图 1 中[见剂量和给药方法(2.2)和药物相互作用(7.2)]。

未曾在体内评价 CYP2C8 和 CYP3A4 诱导剂对 XTANDI 暴露的影响。

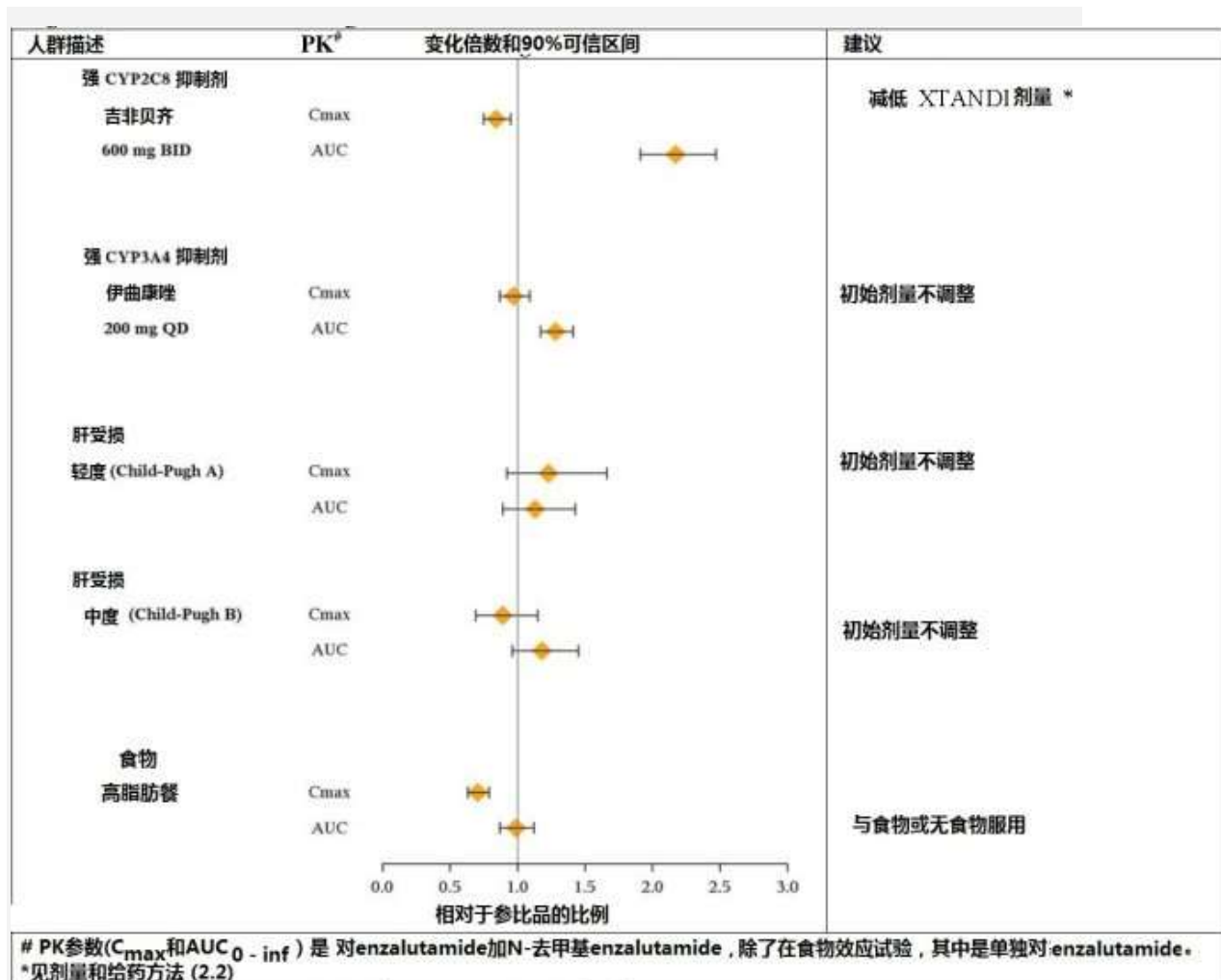


图 1. 其他药物和内在/外在因子对 XTANDI 的影响

XTANDI 对其他药物的影响：在一项有去势耐受前列腺癌患者体内表型鸡尾酒药物-药物相互作用试验，一个单次口服给予 CYP 探针底物鸡尾酒(对 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 和 CYP3A4)与 XTANDI 前和同时给予(在 160 mg 每天给药至少 55 天后给予)。结果总结在图 2 中。结果显示在体内, 在稳态时, XTANDI 是一种强 CYP3A4 诱导剂和一种中度 CYP2C9 和 CYP2C19 诱导剂[见药物相互作用(7.3)]。XTANDI 对 CYP2C8 底物暴露没有引起临床意义的变化。

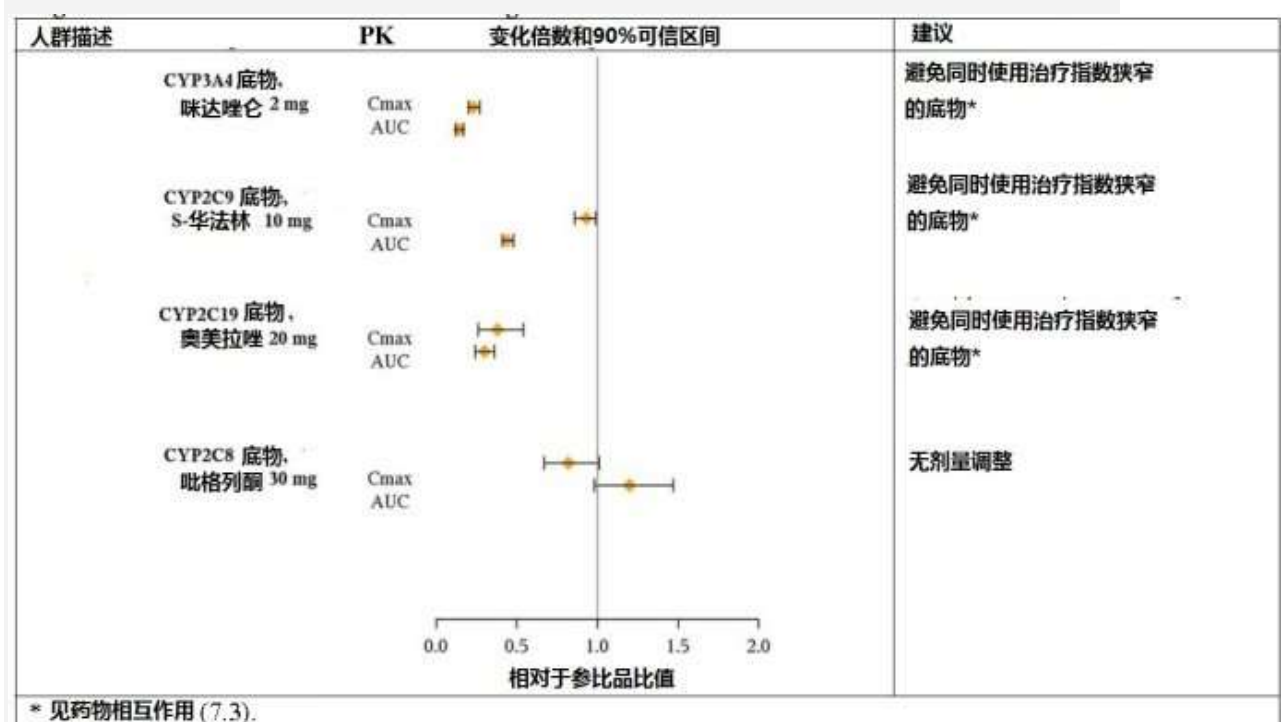


图 2. XTANDI 对其他药物的影响

在体外，enzalutamide，N-去甲基 enzalutamide，和主要无活性羧酸代谢物引起多种 CYP 酶包括 CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，和 CYP3A4/5 直接抑制作用；但是，随后临床数据显示 XTANDI 是的一种 CYP2C9，CYP2C19，和 CYP3A4 诱导剂和对 CYP2C8 没有临床意义影响(见图 2)。在体外，enzalutamide 引起 CYP1A2 的时间-依赖抑制作用。

体外研究显示 enzalutamide 引起 CYP3A4 的诱导作用和预期在治疗相关浓度 enzalutamide 不诱导 CYP1A2。

体外，enzalutamide，N-去甲基 enzalutamide，和主要无活性羧酸代谢物对人 P-糖蛋白不是底物。体外，enzalutamide 和 N-去甲基 enzalutamide 是人 P-糖蛋白的抑制剂，而主要无活性羧基代谢物不是。

10.3 心电生理

在 796 例有去势耐受前列腺癌患者中评价 enzalutamide 160 mg/day 在稳态时对 QTc 间隔的影响。基于 Fridericia 校正方法在用 XTANDI 治疗患者和在用安慰剂治疗患者间平均 QT 间隔从基线变化未观察到差异(即，大于 20 ms)。但是，研究涉及的的限制不能除外由于 enzalutamide 平均 QTc 间隔小的增加(即，低于 10 ms)。

11 非临床毒理学

11.1 癌发生，突变发生，生育能力受损

未进行长期动物研究评价 enzalutamide 的致癌性潜能。

在细菌反向突变(Ames)试验 Enzalutamide 不诱发突变和或体外小鼠淋巴瘤胸苷激酶(Tk)基因突变试验或体内小鼠微核试验不是遗传毒性。

根据在重复给药毒理学研究的非临床发现，与 enzalutamide 药理学活性一致，用 XTANDI 治疗可能损害男性生育能力。在一项大鼠 26-周研究，在 ≥ 30 mg/kg/day(根据 AUC 等于人暴露)观察到前列腺和精囊萎缩。在犬中 4-和 13-周研究，在 ≥ 4 mg/kg/day(根据 AUC 等于人暴露 0.3 倍)观察到精子发生低下和前列腺和附睾萎缩。

12 临床研究

在以前接受基于多西他奇治疗转移去势耐受前列腺癌患者一项随机，安慰剂-对照，多中心 3 期临床试验评估 XTANDI 的疗效和安全性。主要终点是总体活存。总共 1199 例患者被随机化 2:1 接受或 XTANDI 口服剂量 160 mg 每天 1 次(N = 800)或安慰剂口服每天 1 次(N = 399)。所有患者继续雄激素剥夺治疗[deprivation therapy]。患者被允许，但不需要继续或开始糖皮质激素。研究治疗继续直至疾病进展(放射图像进展证据，一个骨骼相关事件，或临床进展)，开始新全身抗肿瘤治疗，不能接受毒性，或撤药。有癫痫发作史患者，用已知减低癫痫发作阈药物，或对癫痫有其他风险因子为不合格。[见警告和注意事项(5.1)]。

在治疗组间平衡以下患者人口统计和基线疾病特征。中位年龄为 69 岁(范围 41-92)和这组分布为 92.7% 高加索人，3.9% 黑人，1.1% 亚裔，和 2.1% 其他。92% 患者有 ECOG 体能状态计分 0-1 和 28% 有平均简明疼痛量表计分 ≥ 4 。91% 患者有骨内转移和 23% 有肺和/或肝内脏涉及。51% 患者有疾病进展的放射影像证据和 41% 只有 PSA 进展研究纳入。所有患者有接受以前基于多西他奇治疗和 24% 曾接受两种细胞毒化疗方案。试验期间，48% 患者用 XTANDI 组和 46% 用安慰剂组患者接受糖皮质激素。

预先指定 520 事件时中期分析显示 XTANDI 组患者与用安慰剂组患者比较总活存统计显著改善(表 2 和图 3)。

表 2. 用或 XTANDI 或安慰剂(意向治疗分析) 治疗患者的总活存

	XTANDI N = 800	安慰剂 N = 399
死亡数 (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
中位活存(个月) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
P-值 ^a	<0.0001	
危害比(95% CI) ^b	0.63 (0.53, 0.75)	

^a P-值是来自时序检验[log-rank test]按基线 ECOG 体能状态计分 (0-1 相比 2) 和平均基线疼痛计分 (BPI-SF 计分 < 4 相比 ≥ 4) 分层^b 危害比是来自分层比例风险模型。危害比 < 1 有利于 XTANDI NR 指示“未达到”。

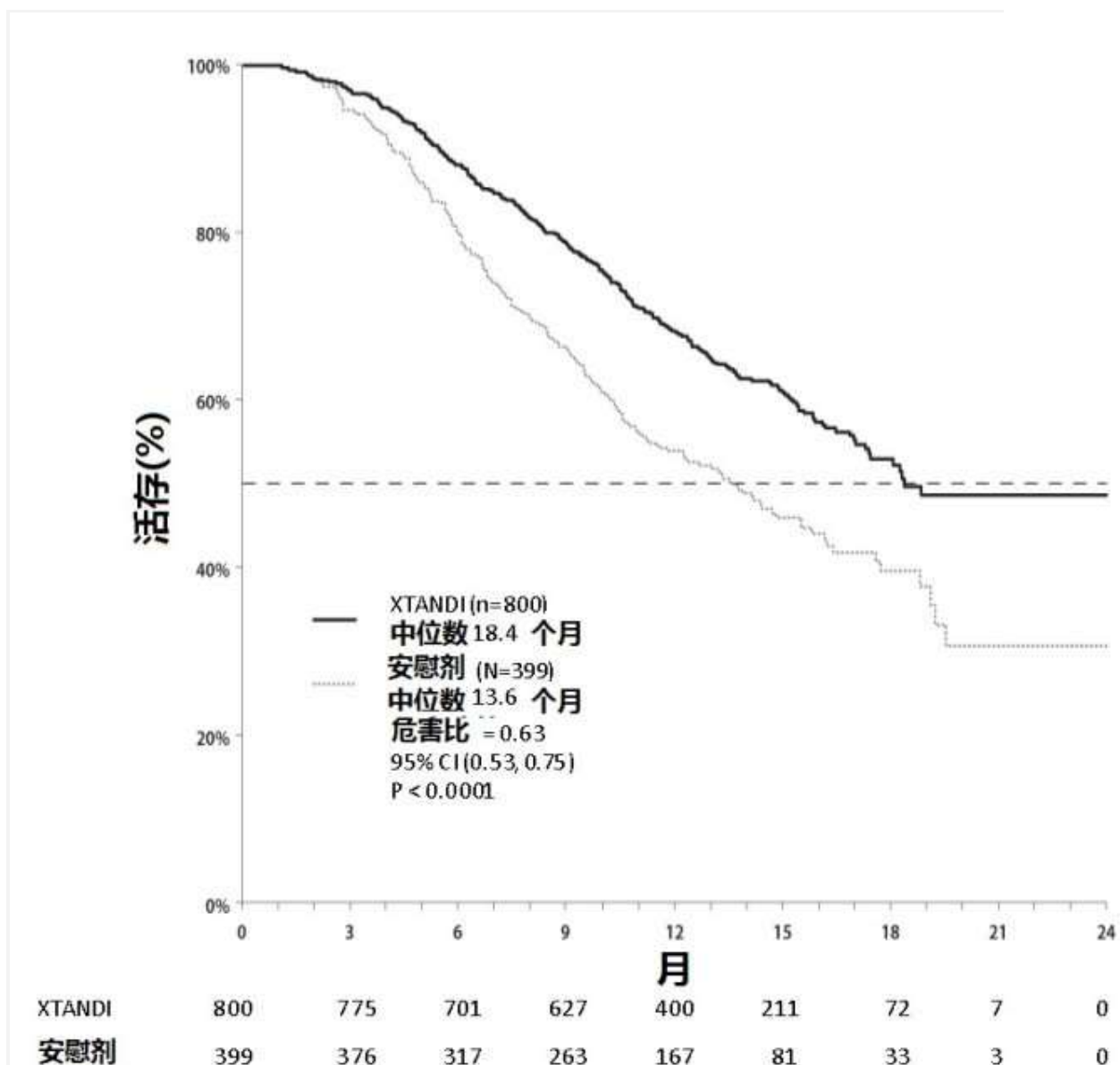


图 3. Kaplan-Meier 总活存曲线(意向治疗分析)

13 如何供应/贮存和处置

(1) XTANDI(enzalutamide)40 mg 胶囊供应为白色至灰白色椭圆形软明胶胶囊用黑墨汁印有 MDV。可得到以下包装大小的 XTANDI 胶囊。

(2) 120 胶囊瓶(NDC 0469-0125-99)

推荐贮存：在干处贮存 XTANDI 胶囊在 20 °C 至 25 °C(68 F 至 77 F)和保持容器密闭。外出允许从 15 °C 至 30 °C (59 F 至 86 F)。

14 患者咨询信息

见 FDA-批准患者说明书(患者信息)。

(1) 告知患者在每天相同时间用药(每天 1 次)。XTANDI 可有或无食物服用。每个胶囊应整吞。请勿咀嚼，溶解，或打开胶囊。

(2) 告知患者用 XTANDI 治疗疗程期间需要维持这个治疗接受一种 GnRH 类似物。

(3) 告知患者 XTANDI 曾伴有癫痫发作风险增加。讨论可能诱发癫痫发作的条件和药物可能减低癫痫发作阈。劝告患从事突然意识丧失可能早晨对自身和他人严重伤害任何活动风险。

(4) 告知患者 XTANDI 可能致眩晕，精神损伤，感觉异常，感觉迟钝，和跌交。

(5) 告知患者没有首先咨询其医生不要中断，调整剂量，或停止 XTANDI。告知患者如丢失 1 剂一旦记起

(6) 告知患者伴 XTANDI 常见副作用：虚弱/疲劳，背痛，腹泻，关节痛，潮热，外周血水肿，肌肉骨骼痛，头痛，上呼吸道感染，肌肉无力，眩晕，失眠，下呼吸道感染，脊髓压迫症和马尾神经综合征，血尿，感觉异常，焦虑，和高血压。指导患者完成在患者中不良反应清单。

(7) 告知患者 XTANDI 可能危害发育中胎儿。还应告知患者如与怀孕妇女发生性关系应使用避孕套。应使用避孕套和另外有效计划生育有效方法如果患者与有生育能力妇女有性行为。用 XTANDI 治疗时和后三个月需要这些措施。