

安可坦[®] 軟膠囊 40 毫克

Xtandi[®] Soft Capsules 40 mg

衛部藥輸字第 026634 號

<定性和定量組成>

每一軟膠囊含 enzalutamide 40 mg。

<劑型>

軟膠囊。白色至灰白色橢圓形軟膠囊，一側以黑色墨水印有“ENZ”。

<臨床特性>

適應症

治療(1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。

用法用量 本藥須由醫師處方使用

劑量

建議劑量為口服 enzalutamide 160 mg (4 粒 40 mg 膠囊)每天一次。對非手術去勢的病患，應持續以 LHRH 類似物做藥物去勢治療。

如果錯過平常服用 Xtandi 的時間，應盡快補服處方劑量。如果錯過了一整天的劑量，應於第二天以一般每日劑量恢復治療。

如果出現 ≥ 3 級毒性或無法耐受之副作用，應暫停給藥一週或直至症狀改善至 ≤ 2 級後，再恢復原劑量治療，如有必要，可減低劑量(120 mg 或 80 mg)治療。

與強效 CYP2C8 抑制劑併用

若可能，應避免併用強效 CYP2C8 抑制劑。如果患者必須併用強效 CYP2C8 抑制劑，應減低 enzalutamide 劑量至 80 mg 每天一次。如果停止併用強效 CYP2C8 抑制劑，則 enzalutamide 劑量應回到併用強效 CYP2C8 抑制劑前的劑量(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)。

老年人

老年人無須調整劑量(參閱藥效學性質和藥物動力學性質)。

肝功能不全

輕度、中度或重度肝功能不全(分別為 Child-Pugh Class A, B 或 C)患者無須調整劑量。然而，在重度肝功能不全患者曾觀察到藥物半衰期增加的現象。(參閱使用上特別警語及注意事項和藥物動力學性質)。

腎功能不全 輕度或中度腎功能不全患者無須調整劑量(參閱藥物動力學性質)。重度腎功能不全或末期腎病患者應小心使用(參閱使用上特別警語及注意事項)。

小兒族群

在治療成年男性去勢抗性的轉移性前列腺癌方面，enzalutamide 沒有相關之小兒族群的使用。

給藥方法

Xtandi 口服使用。膠囊應以水整粒吞服，可隨餐或空腹服用。

禁忌 對活性成份或賦形劑清單中所列任一賦形劑過敏。孕婦或可能懷孕的婦女(參閱生育力、懷孕和授乳)。

使用上特別警語及注意事項

痙攣發作風險

Xtandi 用於有痙攣發作病史或有其他誘因，包括(但不限於)潛在腦外傷、中風、原發性腦腫瘤或腦轉移、或酒精中毒的患者應小心。此外，併用可能降低痙攣發作閾值藥物的患者，痙攣發作的風險可能會增加。

可逆性後腦病變症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

患者接受 Xtandi 曾有極少數的可逆性後腦病變症候群的報告(參閱不良反應)。PRES 是罕見的、可逆的神經機能障礙，其表現為快速發展的症狀，包括有或無伴隨高血壓之痙攣發作、頭痛、混亂、視覺喪失及其他視覺及神經障礙。PRES 的診斷須要由腦部影像來確認，以 magnetic resonance imaging (MRI)較為適合。建議對發生 PRES 的患者應停止使用 Xtandi。

與其他藥物併用

Enzalutamide 是一個強的酵素誘導劑，可能導致許多常用藥物喪失藥效(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用中的例子)。因此開始 enzalutamide 治療時，應檢視併用藥物，如果是許多代謝酶或運輸蛋白的敏感受質，且其治療效果對患者很重要，或不容易根據監測療效或血漿濃度來調整劑量，一般應避免與 enzalutamide 併用(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)。

應避免與 warfarin 和 coumarin 類抗凝血劑併用。如果 Xtandi 與由 CYP2C9 代謝的抗凝血劑(如 warfarin 或 acenocoumarol)併用，應另外監測國際標準化比值(International Normalised Ratio, INR)(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)。

腎功能不全

重度腎功能不全患者須小心，因 enzalutamide 尚未在此類患者做過研究。

重度肝功能不全 在重度肝功能不全患者曾觀察到藥物半衰期增加的現象，可能與組織分佈的增加有關。此發現的臨床的關聯性仍未知。然而，到達穩定狀態濃度時間的延長是可預期的，此外，不只起始作用時間，到達最高藥理作用的時間及酵素誘導的降低也可能增加。(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)。

近期心血管疾病

第 3 期試驗排除最近發生心肌梗塞(過去 6 個月內)或不穩定型心絞痛(過去 3 個月內)、除了左心室射出分率(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) $\geq 45\%$ 外之紐約心臟學會(NYHA)三或四級心臟衰竭、心搏過緩或未控制的高血壓患者。對這些患者處方 Xtandi，應詳加考慮。

雄性素去除療法可能延長 QT 間期

曾有 QT 間期延長病史或有危險因子的患者，及正在併用可能延長 QT 間期藥物的患者(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)，給予 Xtandi 前醫生應評估利益風險比，包括評估扭轉式心室頻脈(Torsade de pointes)發生的可能性。

與化學治療併用

併用 Xtandi 與細胞毒性化學治療的安全性和有效性尚未確立。合併使用 enzalutamide 對靜脈注射 docetaxel 的藥物動力學沒有臨床相關影響(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)，但無法排除 docetaxel 誘發嗜中性球減少之發生率的增加。

賦形劑

Xtandi 含有 sorbitol (E420)，果糖不耐症的罕見遺傳疾病之患者不可使用本藥。

過敏反應

Enzalutamide 曾被觀察到下述過敏反應症狀，包括但不限於舌頭水腫、嘴唇水腫及咽部水腫。(參閱不良反應)

與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用

其他藥物影響 enzalutamide 曝露量的可能性

CYP2C8 抑制劑和誘導劑

CYP2C8 在 enzalutamide 的排除和活性代謝物的形成扮演重要的角色。給予健康男性受試者口服強效 CYP2C8 抑制劑 gemfibrozil (600 mg 每天二次)後，enzalutamide 的 AUC 增加 326%，而 C_{max} 降低 18%。至於未結合的 enzalutamide 加上未結合的活性代謝物的總和，AUC 增加 77%，而 C_{max} 降低 19%。在 enzalutamide 治療期間應避免或小心使用 CYP2C8 的強效抑制劑(如 gemfibrozil)或誘導劑(如 rifampicin)。如果患者必須併用強效 CYP2C8 抑制劑，enzalutamide 的劑量應降至 80 mg 每天一次(參閱用法用量)。

CYP3A4 抑制劑和誘導劑

CYP3A4 在 enzalutamide 的代謝扮演次要的角色。給予健康男性受試者口服強效 CYP3A4 抑制劑 itraconazole (200 mg 每天一次)後，enzalutamide 的 AUC 增加 41%，而 C_{max} 無變化。至於未結合的 enzalutamide 加上未結合的活性代謝物的總和，AUC 增加 27%，而 C_{max} 仍無變化。因此，Xtandi 與 CYP3A4 的抑制劑或誘導劑併用時，無須調整劑量。

Enzalutamide 影響其他藥物曝露量的可能性

酵素誘導

Enzalutamide 是強的酵素誘導劑，並且增加許多酵素和運輸蛋白的合成；因此，預測會與許多屬於酵素或運輸蛋白受質的藥物產生交互作用。血漿濃度可能大幅下降，以致喪失或減低臨床效果。也有增加活性代謝物形成的風險。可能被誘導的酵素包括肝和腸中的 CYP3A、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶(uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGTs-葡萄糖醛酸結合酵素)。運輸蛋白 P-gp 也可能被誘導，其他運輸蛋白也有可能，例如：多重耐藥性相關蛋白 2 (Multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)、乳癌耐藥性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和有機陰離子運輸多肽 1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1)。

體內試驗顯示，enzalutamide 是 CYP3A4 的強效誘導劑，也是 CYP2C9 和 CYP2C19 的中度誘導劑。前列腺癌患者併用 enzalutamide (160 mg 每天一次)與單次口服劑量的敏感 CYP 受質，導致 midazolam (CYP3A4 受質)的 AUC 降低 86%，S-warfarin (CYP2C9 受質)的 AUC 降低 56%，和 omeprazole (CYP2C19 受質)的 AUC 降低 70%。UGT1A1 也可能被誘導。在一項去勢抗性的轉移性前列腺癌患者的臨床試驗中，Xtandi (160 mg 每天一次)對靜脈注射 docetaxel 的藥物動力學沒有臨床相關影響(75 mg/m² 每 3 週一次靜脈輸注給藥)。Docetaxel 的 AUC 降低 12% [幾何平均數比值 (geometric mean ratio, GMR) = 0.882 (90% CI: 0.767, 1.02)]，而 C_{max} 降低 4% [GMR = 0.963 (90% CI: 0.834, 1.11)]。

預期會與某些經由代謝或主動運輸排除的藥物產生交互作用。如果藥物的治療效果對患者很重要，而且劑量不容易根據監測療效或血漿濃度來調整，就應避免或謹慎使用。在併用酵素誘導劑治療的患者中，給予 paracetamol 後發生肝臟損傷的風險可能比較高。

可能受影響的藥物類別包括，但不限於：

- 止痛藥(如 fentanyl、tramadol)
- 抗生素(如 clarithromycin、doxycycline)
- 抗癌藥(如 cabazitaxel)
- 抗凝血劑(如 acenocoumarol、warfarin)
- 抗癲癇藥(如 carbamazepine、clonazepam、phenytoin、primidone、valproic acid)
- 抗精神病藥物(如 haloperidol)
- β-阻斷劑(如 bisoprolol、propranolol)
- 鈣離子通道阻斷劑(如 diltiazem、felodipine、nicardipine、nifedipine、verapamil)
- 強心苷類(如 digoxin)
- 甾皮質類固醇(如 dexamethasone、prednisolone)
- HIV 抗病毒藥物(如 indinavir、ritonavir)
- 安眠藥(如 diazepam、midazolam、zolpidem)
- 經由 CYP3A4 代謝的 statin 類藥物(如 atorvastatin、simvastatin)
- 甲狀腺藥物 (如甲狀腺素)

Enzalutamide 完全的誘導力可能要到開始治療後約 1 個月才會出現，此時 enzalutamide 血漿濃度已達到穩定狀態，然而有些誘導作用可能更早出現。對於併用屬於 CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 或 UGT1A1 受質的藥物之患者，在 enzalutamide 治療的第一個月應評估可能的藥理作用喪失(或因活性代謝物形成而作用增強)，並視需要調整劑量。因 enzalutamide 具有長的半衰期(5.8 天，參閱藥物動力學

性質)，enzalutamide 停止治療後，對酵素的作用可能持續一個月或更久。當停止 enzalutamide 治療時，可能需要逐漸減少併用藥物的劑量。

CYP2C8 受質

Enzalutamide (160 mg 每天一次)對 pioglitazone (CYP2C8 受質)的 AUC 或 C_{max} 並未引起臨床相關變化。Pioglitazone 的 AUC 增加 20%，而 C_{max} 降低 18%。CYP2C8 受質與 Xtandi 併用時，無須調整劑量。

P-gp 受質

體外資料顯示，enzalutamide 可能是排出運輸蛋白 P-gp 的抑制劑。尚未在體內評估 enzalutamide 對 P-gp 受質的影響；然而，在臨床使用情形下，enzalutamide 可能是經由活化細胞核內的孕烷受體(nuclear pregnane receptor, PXR)的 P-gp 誘導劑。治療範圍窄且為 P-gp 受質(如 colchicine、dabigatran etexilate、digoxin)的藥物與 Xtandi 併用時應小心，可能需要調整劑量，以維持最佳血漿濃度。

BCRP、MRP2、OAT3 和 OCT1 受質

根據體外資料，不能排除對 BCRP 和 MRP2 (腸中)，以及有機陰離子運輸蛋白 3 (OAT3)和有機陽離子運輸蛋白 1 (OCT1)(全身性)的抑制作用。理論上，也有可能誘導這些運輸蛋白，淨效果目前未知。

延長 QT 間期的藥物

因雄性素去勢療法可能延長 QT 間期，故合併使用 Xtandi 與已知會延長 QT 間期的藥物或可能會誘發 Torsade de pointes 的藥物如第 IA 類(如 quinidine, disopyramide)或第 III 類(如 amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)抗心律不整藥物、methadone、moxifloxacin、antipsychotics 等應小心評估(參閱使用上特別警語及注意事項)。

食物對 enzalutamide 曝露量的影響

食物對於 enzalutamide 的曝露程度沒有臨床顯著影響。在臨床試驗中，Xtandi 的給藥無需考慮食物的影響。

生育力、懷孕和授乳

有生育能力的婦女

現無人體懷孕時使用 Xtandi 的資訊，且本藥不得使用於有生育能力的婦女。

男性和女性避孕

未知 enzalutamide 或其代謝物是否存在於精液中。在 enzalutamide 治療期間和之後 3 個月，如果患者與孕婦從事性行為，必須使用保險套。在 enzalutamide 治療期間和之後 3 個月，如果患者與有生育能力的婦女從事性行為，必須使用保險套和其他的避孕措施。動物實驗顯示具有生殖毒性(參閱臨床前安全性資料)。

懷孕

Enzalutamide 不得於女性使用。Enzalutamide 禁止孕婦或可能懷孕的婦女使用(參閱禁忌和臨床前安全性資料)。

授乳

Enzalutamide 不得於女性使用。

生育力

動物實驗顯示，enzalutamide 影響雄性大鼠和狗的生殖系統(參閱臨床前安全性資料)。

對駕駛和操作機器能力的影響

Enzalutamide 可能對駕駛和操作機器能力有中度影響，因為曾有精神和神經事件，包括痙攣發作的報告(參閱不良反應)。有痙攣病史或其他誘發因子(參閱使用上特別警語及注意事項)的患者應被告知駕駛或操作機器的危險性。沒有研究確定 enzalutamide 對駕駛和操作機器能力的影響。

不良反應

安全性概要 最常見的不良反應為無力/疲勞、熱潮紅、頭痛和高血壓。其他重要不良反應包括跌倒、非病理性骨折、認知障礙和嗜中性白血球減少。

接受 enzalutamide 治療的患者中有 0.4%發生痙攣發作。安慰劑治療的患者中有 0.1%發生痙攣發作。Enzalutamide 治療的患者中曾有極少數的可逆性後腦病變症候群的案例被報告。(參閱使用上特別警語及注意事項)

不良反應概要列表 在臨床試驗觀察到的不良反應依發生頻率分類列舉於下。發生頻率分類定義如下：極常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見($< 1/10,000$)；未知(從現有資料無法確定)。各頻率分組內的不利反應是以嚴重度遞減的順序列出。

表 1：在 phase 3 臨床試驗及上市後發現的不良反應

MedDRA 系統器官分類	頻率
血液和淋巴系統的異常	不常見：白血球減少、嗜中性白血球減少
免疫系統的異常	未知*：舌頭水腫、嘴唇水腫、咽部水腫
全身性的異常	極常見：無力/疲勞
精神異常	常見：焦慮 不常見：幻視
神經系統異常	極常見：頭痛 常見：記憶障礙、失憶、注意力障礙、不寧腿症候群 不常見：認知障礙、痙攣發作 未知*：可逆性後腦病變症候群
心臟異常	未知*：QT 延長(參閱使用上特別警語及注意事項及與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)
生殖系統和乳房異常	常見：男性女乳症
血管異常	極常見：熱潮紅、高血壓
胃腸異常	未知*：噁心、嘔吐
皮膚和皮下組織異常	常見：皮膚乾燥、搔癢 未知*：發疹
肌肉骨骼和結締組織異常	常見：骨折** 未知*：肌肉痛、肌痙攣、肌肉無力、背痛
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症	常見：跌倒

* 來自上市後經驗之自主通報

**包括病理性骨折除外的所有骨折

選定的不良反應描述

痙攣發作

在 phase 3 臨床試驗中，以 enzalutamide 每日劑量 160 mg 治療的 1671 位患者中有 7 人 (0.4%) 發生痙攣發作，而以安慰劑治療的患者中有 1 人 (< 0.1%) 發生痙攣發作。在臨床前資料及劑量增量試驗的資料顯示，劑量是痙攣發作風險的一個重要指標。在 2 個 phase 3 試驗中，排除以前有過痙攣發作或有痙攣危險因子的患者。

在 AFFIRM 試驗中，800 位化學治療後使用 enzalutamide 每日劑量 160 mg 治療的患者中有 6 人 (0.8%) 曾有痙攣發作，而接受安慰劑的患者則未發生痙攣發作。其中的幾位患者有潛在的影響因子，可能會增加他們個別痙攣發作的風險。在 PREVAIL 試驗中，871 位未曾接受化學治療而以 enzalutamide 每日劑量 160 mg 治療的患者中有 1 人 (0.1%) 發生痙攣發作，以安慰劑治療的患者中則有 1 人 (0.1%) 發生。

Enzalutamide 降低痙攣發作閾值的機制未知，但可能與體外研究顯示 enzalutamide 及其活性代謝物與 GABA 閘控型氯離子通道 (GABA-gated chloride channel) 結合及抑制其活性相關。

藥物過量

沒有 enzalutamide 的解毒劑。發生藥物過量時，應停止 enzalutamide 的治療，考量半衰期 5.8 天，開始實施一般支持性措施。藥物過量後，患者痙攣發作的風險可能提高。

<藥理性質>

藥效學性質

作用機轉 已知前列腺癌對雄性素敏感，並對抑制雄性素受體訊息傳遞有反應。儘管血清中雄性素濃度低，甚至檢測不到，雄性素受體訊息傳遞仍持續促使疾病惡化。經由雄性素受體刺激腫瘤細胞生長需要入核活化及 DNA 結合。Enzalutamide 是強效雄性素受體訊息傳遞抑制劑，阻斷雄性素受體訊息傳遞路徑的幾個步驟。Enzalutamide 競爭性抑制雄性素與雄性素受體的結合，抑制被活化受體入核 (nuclear translocation)，並抑制被活化雄性素受體與 DNA 結合，即使在雄性素受體過度表現與對抗雄性素有抗藥性的前列腺癌細胞情況下也是一樣。Enzalutamide 的治療減低前列腺癌細胞的生長，並能誘導癌細胞死亡和腫瘤萎縮。在臨床前研究，enzalutamide 沒有雄性素受體作用活性。

藥效學作用

在第三期臨床試驗，先前接受 docetaxel 化學治療失敗的患者中，使用 enzalutamide 治療的患者有 54%，而接受安慰劑的患者有 1.5%，其 PSA 值從基礎值降低至少 50%。

臨床療效和安全性

Enzalutamide 的療效在 2 個惡化的轉移性前列腺癌患者的隨機安慰劑對照的多中心第三期臨床試驗 [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] 中確立，這些患者已經雄性素去除療法 [黃體生成素釋放激素 (LHRH) 類似物或兩側睪丸切除後] 失敗。PREVAIL 試驗納入未以化學療法治療過的患者；而 AFFIRM 試驗則納入以前用過 docetaxel 治療的患者。所有的患者繼續使用 LHRH 類似物或以前做過兩側睪丸切除術。在活性治療組，Xtandi 的劑量為每天 160 mg 口服給藥。這 2 個臨床試驗的對照組患者都是接受安慰劑，允許但不要求患者服用 prednisone (容許的每天最大劑量為 10 mg prednisone 或等效劑量)。

PSA 血清濃度的變化不一定能預測臨床效益。因此，這 2 項試驗都建議患者繼續接受研究治療，直到達到各試驗的停藥標準，如以下說明。

MDV3100-03 (PREVAIL)試驗(未曾接受化學療法的患者)

共有 1717 位無症狀或有輕微症狀的未曾接受化學療法的患者，以 1:1 的比例隨機分組，口服 enzalutamide 160 mg 每天一次(N = 872)或口服安慰劑每天一次(N = 845)。允許納入有內臟疾病的患者，有輕度至中度心臟衰竭(NYHA 一或二級)病史的患者，以及使用會降低痙攣發作閾值之藥物治療的患者。排除有痙攣發作病史或容易發生痙攣發作的情況，以及前列腺癌引起之中度或重度疼痛的患者。研究治療持續至疾病惡化(影像疾病惡化證據，骨骼相關事件或臨床表現疾病惡化現象)及開始使用細胞毒性化學治療或研究中藥物，或直到出現無法接受的毒性反應為止。

患者的人口統計學和基礎疾病特性方面，在治療組間大致相當。中位年齡為 71 歲(42-93 歲)，種族分佈情形為 77%白人，10%亞洲人，2%黑人及 11%其他或未知的種族。68%患者的 ECOG 活動能力狀態評分是 0 分，32%患者的 ECOG 活動能力狀態評分是 1 分。依照簡式疼痛量表的定義(過去 24 小時內最劇烈的疼痛，以 0 到 10 計分)，67%患者的基礎疼痛評估為 0-1 分(無症狀)，32%患者為 2-3 分(輕微症狀)。約 45%患者在進入試驗時有可測量的軟組織疾病，12%患者有內臟(肺和/或肝)轉移。

共同主要療效指標為整體存活期和影像學無疾病惡化存活期(radiographic progression-free survival, rPFS)。除了共同主要療效指標外，還使用開始細胞毒性化學治療的時間，最佳整體軟組織反應，發生第一次骨骼相關事件的時間，PSA 反應(從基礎值降低 $\geq 50\%$)，PSA 開始惡化的時間，和 FACT-P 總分開始下降的時間來評估治療效益。

影像學惡化是用連續影像檢查評估的，依照前列腺癌臨床試驗工作小組 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2)的標準(用於骨病變)和/或實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1 版)的標準(用於軟組織病變)的定義。rPFS 分析採用集中審查的影像學評估惡化。

在出現 540 個死亡病例時對整體存活期進行預設的期中分析，與安慰劑組相比，enzalutamide 治療組整體存活期表現出統計學顯著的改善，死亡風險降低 29.4% [HR = 0.706, (95% CI: 0.596, 0.837), $p < 0.0001$]。在出現 784 個死亡病例時執行更新的存活分析。此分析的存活率與期中分析的結果一致(表 2 及圖 1)。在更新的存活分析中，52% 接受 enzalutamide 治療的患者及 81%接受安慰劑治療的患者有接受後續性治療其去勢抗性的轉移性前列腺癌而可能延長整體存活期。

表 2: 於 PREVAIL 試驗中以 enzalutamide 或安慰劑治療的整體存活期 (意圖治療分析)

	Enzalutamide (N = 872)	安慰劑 (N = 845)
預設的期中分析		
死亡人數 (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
存活期中位數 (月) (95% CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
P 值 ^a	< 0.0001	
風險比 (95% CI) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	
更新的存活分析		
死亡人數 (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
存活期中位數 (月) (95% CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
P 值 ^a	0.0002	
風險比 (95% CI) ^b	0.77 (0.67, 0.88)	

^a P 值來自未分層的對數等級檢定(Log-rank test)

^b 風險比來自未分層比例風險模型。風險比< 1 有利於 enzalutamide。

NR: 未達到

圖 1：PREVAIL 試驗中依據更新的存活分析之 Kaplan-Meier 存活率曲線 (意圖治療分析)

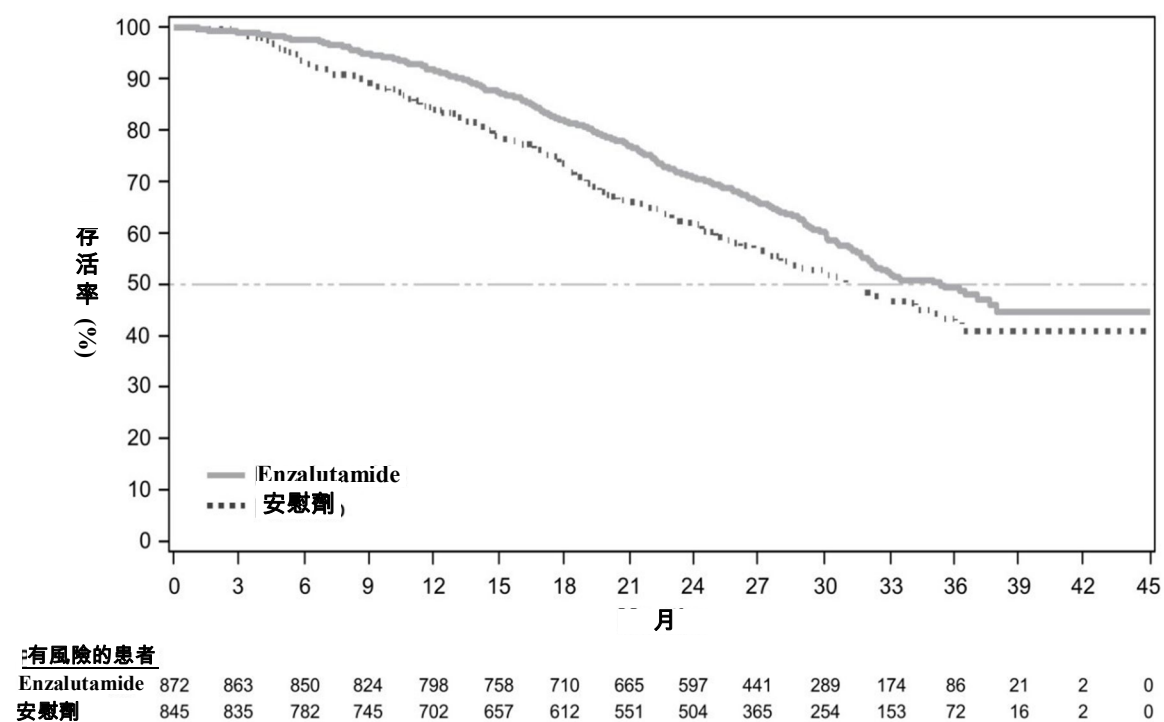
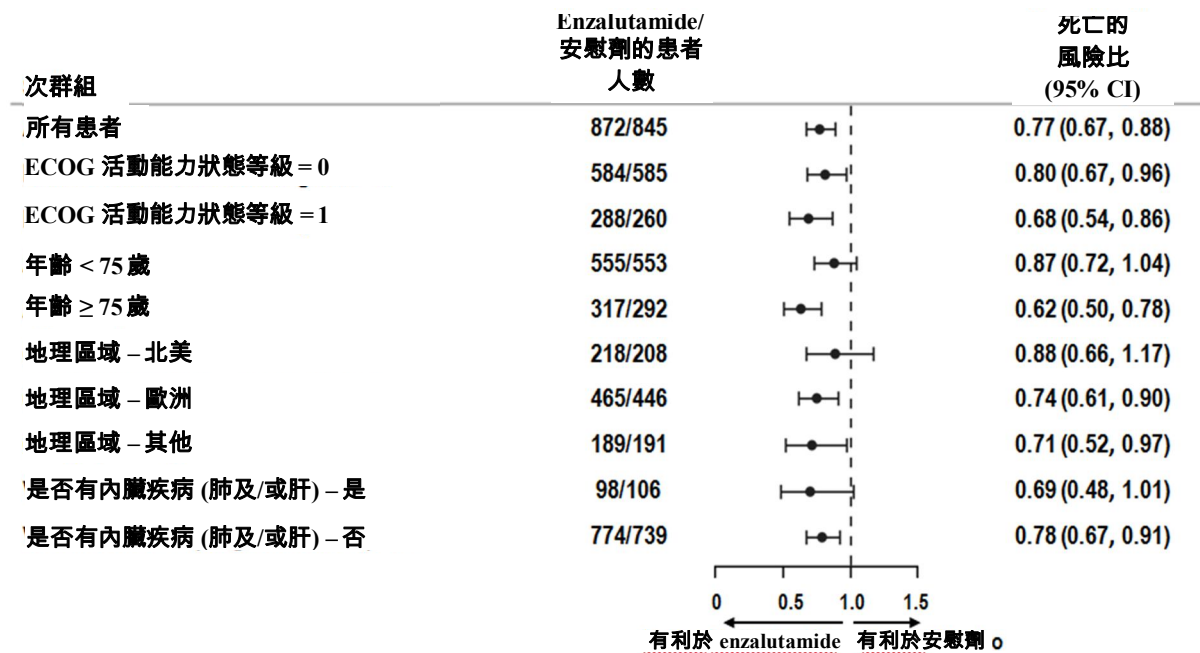
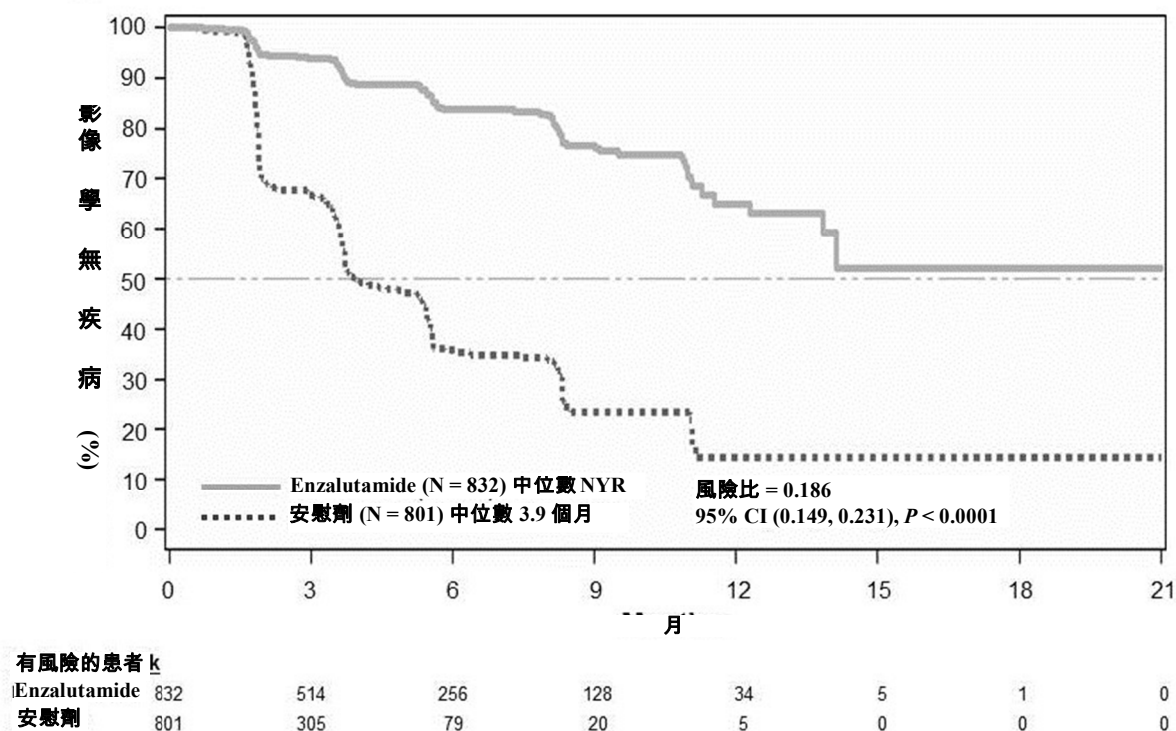


圖 2：次群組的更新整體存活分析：PREVAIL 試驗中的風險比和 95%信賴區間 (意圖治療分析)



在預設的 rPFS 分析，證明在治療組之間有統計學顯著的改善，影像學疾病惡化或死亡的風險降低 81.4% [HR = 0.186 (95% CI: 0.149, 0.231), $p < 0.0001$]。Enzalutamide 組患者有 118 位(14%)和安慰劑組患者有 321 位(40%)發生影像學疾病惡化或死亡事件。Enzalutamide 治療組之 rPFS 中位數未達到(95% CI: 13.8，未達到)，安慰劑組之 rPFS 中位數為 3.9 個月(95% CI: 3.7, 5.4)(圖 3)。在預設的各種患者次群組都觀察到一致的 rPFS 效益(如：年齡、基礎 ECOG 活動能力、基礎 PSA 及 LDH、診斷時的格里森分數 (Gleason score)、及篩選時的內臟疾病)。根據預設的研究者評估影像學疾病惡化追蹤 rPFS 分析，證明治療組之間有統計學顯著的改善，影像學疾病惡化或死亡風險降低 69.3% [HR = 0.307 (95% CI: 0.267, 0.353), $p < 0.0001$]。Enzalutamide 組的 rPFS 中位數為 19.7 個月，而安慰劑組為 5.4 個月。

圖 3：PREVAIL 試驗中影像學無疾病惡化存活率的 Kaplan-Meier 曲線 (意圖治療分析)



初步分析時有 1633 位患者被隨機分組。

除了共同主要療效指標外，下列前瞻性定義的指標也顯示有統計學顯著的改善。

Enzalutamide 治療組患者開始細胞毒性化學治療的中位時間是 28.0 個月，安慰劑組是 10.8 個月(HR = 0.350, 95% CI: [0.303, 0.403], p < 0.0001)。

Enzalutamide 治療組患者與安慰劑組在基礎值有可測量的病灶並有客觀的軟組織反應之患者的比例各為 58.8% (95% CI: 53.8, 63.7)及 5.0% (95% CI: 3.0, 7.7)。在 enzalutamide 和安慰劑之間，客觀的軟組織反應的絕對差異為 53.9% (95% CI: 48.5%, 59.1%, p < 0.0001)。Enzalutamide 治療組的完全反應率為 19.7%，而安慰劑組為 1.0%；enzalutamide 治療組的部分反應率為 39.1%，而安慰劑組為 3.9%。

Enzalutamide 顯著降低發生第一次骨骼相關事件的風險達 28% [HR = 0.718 (95% CI: 0.610, 0.844), p 值< 0.0001]。骨骼相關事件的定義是前列腺癌的骨骼放射治療或手術、病理性骨折、脊髓壓迫、或改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛。該分析包括 587 件骨骼相關事件，其中 389 件(66.3%)為骨骼放射治療，79 件(13.5%)為脊髓壓迫，70 件 (11.9%)為病理性骨折，45 件(7.6%)是改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛及 22 件(3.7%)為骨骼手術。

Enzalutamide 治療組患者的總 PSA 反應率(定義是從基礎值降低≥ 50%)明顯比安慰劑組更高，為 78.0%比 3.5% (差距 = 74.5%, p < 0.0001)。

依照 PCWG2 標準，enzalutamide 治療組患者 PSA 開始惡化的中位時間為 11.2 個月，而安慰劑組為 2.8 個月[HR = 0.169 (95% CI: 0.147, 0.195), p < 0.0001]。

與安慰劑相比，enzalutamide 治療降低 FACT-P 下降的風險達 37.5% ($p < 0.001$)。Enzalutamide 組 FACT-P 下降的中位時間是 11.3 個月，而安慰劑組是 5.6 個月。

CRPC2 (AFFIRM)試驗(以前接受過化學治療的患者) 一項隨機，安慰劑對照，多中心第三期臨床試驗評估 enzalutamide 對於曾經接受 docetaxel 及正在使用 LHRH 類似物或已做過睪丸切除術治療的去勢抗性的轉移性前列腺癌患者的療效和安全性。共 1199 位患者以 2:1 的比例隨機分組，接受 enzalutamide 160 mg 每天一次的口服劑量($N = 800$)或安慰劑每天一次($N = 399$)。允許但不要求患者服用 prednisone(容許的每天最大劑量為 10 mg prednisone 或等效劑量)。被隨機分組的患者持續治療到疾病惡化(定義是影像學證實疾病惡化或發生骨骼相關事件)及開始新的全身性抗腫瘤治療、無法接受的毒性、或停藥為止。

下列患者人口統計學和基礎值疾病特性方面，在治療組間大致相當。中位年齡為 69 歲(41-92 歲)，種族分佈為 93%白人、4%黑人、1%亞洲人及 2%其他人種。91.5%患者的 ECOG 活動能力狀態評分是 0-1 分，8.5%患者是 2 分。28%患者的平均簡式疼痛量表計分 ≥ 4 (隨機分組前，以患者在過去 24 小時內最劇烈疼痛來計算 7 天的平均值)。大部分患者(91%)有骨轉移，23%有肺和/或肝轉移。在進入試驗時，41%被隨機分組的患者只有 PSA 惡化，而 59%患者有影像學疾病惡化。在基礎值有 51%患者使用 bisphosphonates。

AFFIRM 試驗排除容易發生痙攣發作的醫療情況(參閱不良反應)及使用會降低痙攣發作閾值的藥物，以及有臨床上顯著的心血管疾病如未控制的高血壓、最近發生心肌梗塞或不穩定型心絞痛、紐約心臟學會三或四級心臟衰竭(除非射出分率 $\geq 45\%$)、臨床上顯著的心室心律不整或房室傳導阻滯(未使用永久性心律調節器)的患者。

在 520 人死亡後進行試驗計劃書預設的期中分析顯示，與安慰劑組相較，enzalutamide 治療組整體存活期表現出統計學顯著的優勢(表 3 和圖 4, 5)。

表 3：在 AFFIRM 試驗中無論是 enzalutamide 治療組或安慰劑組患者的整體存活期(意圖治療分析)

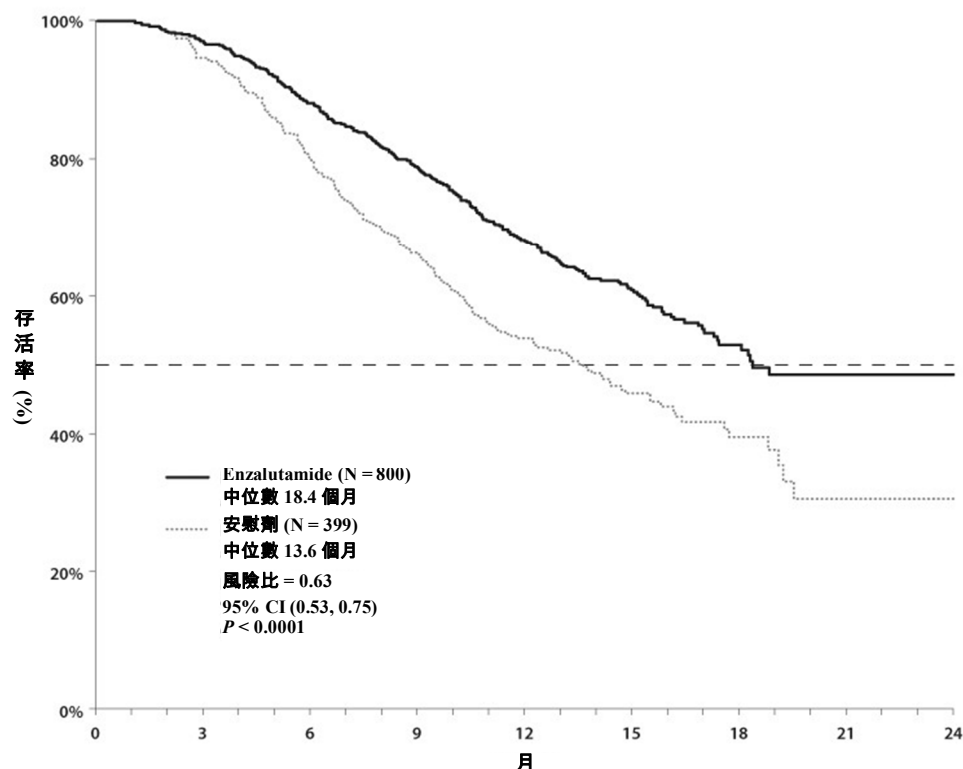
	Enzalutamide (N = 800)	安慰劑 (N = 399)
死亡人數 (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
存活期中位數 (月) (95% CI)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
p 值 ^a	< 0.0001	
風險比(95% CI) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^aP 值來自 ECOG 活動能力狀態評分(0-1 比 2)和平均疼痛計分(< 4 比 ≥ 4)分層的對數等級檢定 (Log-rank test)

^b風險比來自分層比例風險模型。風險比 < 1 有利於 enzalutamide

NR: 未達到

圖 4：AFFIRM 試驗中的 Kaplan-Meier 整體存活率曲線(意圖治療分析)



5：AFFIRM 試驗各次群組的整體存活期—風險比和 95%信賴區間

次群組，	患者數 Enzalutamide/Placebo		死亡的風險比 (95% CI)	整體存活期中位數(月) Enzalutamide/Placebo
全部患者數	800/399		0.63 (0.53–0.75)	18.4/13.6
年齡				
<65	232/130		0.63 (0.46–0.87)	—/12.4
≥65	568/269		0.63 (0.51–0.78)	18.4/13.9
基礎 ECOG 活動能力狀態分數				
0-1	730/367		0.62 (0.52–0.75)	—/14.2
2	70/32		0.65 (0.39–1.07)	10.5/7.2
簡式疼痛量表的基礎平均疼痛分數(問題#3)				
<4	574/284		0.59 (0.47–0.74)	—/16.2
≥4	226/115		0.71 (0.54–0.94)	12.4/9.1
之前曾接受化學療法的次數				
1	579/296		0.59 (0.48–0.73)	—/14.2
≥2	221/103		0.74 (0.54–1.03)	15.9/12.3
進入試驗時之疾病惡化型態 只 有 PSA 惡化 影像學疾病惡化				
± PSA 惡化	326/164		0.62 (0.46–0.83)	—/19.5
基礎 PSA 值	470/234		0.64 (0.52–0.80)	17.3/13.0
≤中位數 (111.2 µg/L)	412/188		0.67 (0.50–0.89)	—/19.2
>中位數 (111.2 µg/L)	388/211		0.62 (0.50–0.78)	15.3/10.3
基礎 LDH 值				
≤中位數 (211 U/L)	411/192		0.63 (0.46–0.86)	—/19.2
>中位數 (211 U/L)	389/205		0.61 (0.50–0.76)	12.4/8.5
診斷時的總格里森分數				
≤7	360/175		0.67 (0.51–0.88)	18.4/14.8
≥8	366/193		0.60 (0.47–0.76)	18.2/11.3
篩選時的內臟肺及/或肝疾病				
是	196/82		0.78 (0.56–1.09)	13.4/9.5
否	604/317		0.56 (0.46–0.69)	—/14.2

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group (美國東岸癌症臨床研究合作組織)，BPI-SF：Brief Pain Inventory-Short Form (簡式疼痛量表簡表)；PSA：Prostate Specific Antigen (前列腺特異性抗原)

除了觀察到整體存活期改善外，重要的次要指標(PSA 惡化，影像學無疾病惡化存活期和發生第一次骨骼相關事件的時間)也支持 enzalutamide 在多重檢定調整後具有統計學上的顯著性。

研究者使用 RECIST 1.1 版對軟組織和骨骼掃描中出現 2 處或以上骨病變所評估的影像學無疾病惡化存活期，在 enzalutamide 治療組患者為 8.3 個月，而安慰劑組為 2.9 個月 (HR = 0.404, 95% CI: [0.350, 0.466]); $p < 0.0001$)。該分析包含 216 件無疾病惡化記錄死亡和 645 例有疾病惡化記錄事件，其中 303 件(47%)因軟組織惡化，268 例(42%)因骨病變惡化，74 件(11%)因軟組織和骨二者之病變。

Enzalutamide 治療組證實 PSA 下降 50%或 90%的患者比率分別是 54.0%和 24.8%，而安慰劑組分別是 1.5%和 0.9% ($p < 0.0001$)。Enzalutamide 治療組患者 PSA 惡化的中位時間為 8.3 個月，安慰劑組為 3.0 個月(HR = 0.248, 95% CI: [0.204, 0.303]; $p < 0.0001$)。

Enzalutamide 治療組患者發生第一次骨骼相關事件的中位時間為 16.7 個月，安慰劑組為 13.3 個月(HR = 0.688, 95% CI: [0.566, 0.835]; $p < 0.0001$)。骨骼相關事件的定義是骨骼放射治療或手術、病理性骨折、脊髓壓迫，或改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛。該分析包括 448 件骨骼相關事件，其中 277 件(62%)是骨骼放射治療、95 件(21%)是脊髓壓迫、47 件(10%)是病理性骨折、36 件(8%)是改變抗腫瘤療法來治療骨骼疼痛及 7 件(2%)是骨骼手術。

Enzalutamide 用於曾經接受 abiraterone acetate 患者的療效尚未研究。

老年人

在第三期臨床試驗接受 enzalutamide 的 1671 位患者中，1261 人(75%)年齡在 65 歲或以上，516 人(31%)在 75 歲或以上。在老年患者和較年輕的患者間未觀察到安全性和有效性的整體差別。

藥物動力學性質

Enzalutamide 難溶於水。乳化劑/界面活性劑 caprylocaproyl macrogolglycerides 可增加 enzalutamide 的溶解度。在臨床前研究，當 enzalutamide 溶解於 caprylocaproyl macrogolglycerides 中，其吸收會增加。

Enzalutamide 的藥物動力學已在前列腺癌患者和健康男性受試者進行評估。患者單次口服給藥後，enzalutamide 的平均末相半衰期($t_{1/2}$)是 5.8 天(範圍 2.8 至 10.2 天)，約於一個月達到穩定狀態。每天口服給藥相對於單次給藥，enzalutamide 累積約 8.3 倍。血漿濃度的每天波動很小(峰谷比值 1.25)。Enzalutamide 主要經由肝臟代謝清除，會產生一個活性和 enzalutamide 相等的活性代謝物，其在循環中的濃度大約與 enzalutamide 血漿濃度一樣。

吸收

Enzalutamide 的最高血漿濃度(C_{max})於患者服藥後 1-2 小時觀察到。根據在人類進行的質量平衡研究，預測 enzalutamide 的口服吸收至少是 84.2%。Enzalutamide 不是外排運輸蛋白 P-gp 或 BCRP 的受質。在穩定狀態下，enzalutamide 及其活性代謝物的平均 C_{max} 值分別是 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (變異係數[CV] 23%)及 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV)。

食物對吸收程度沒有臨床上顯著的影響。在臨床試驗中，Xtandi 的給藥無需考慮食物的影響。

分佈

患者口服單一劑量後，enzalutamide 的平均擬似分佈體積(V/F)是 110 L (29% CV)。Enzalutamide 的分佈體積大於身體總水量，表示有廣泛的血管外分佈。啮齒類動物研究顯示 enzalutamide 及其活性代謝物可以穿過血腦障壁。

Enzalutamide 有 97%至 98%與血漿蛋白結合，主要是白蛋白。活性代謝物有 95%與血漿蛋白結合。體外研究顯示，enzalutamide 與其他蛋白結合率高的藥物(warfarin、ibuprofen 和 salicylic acid)之間沒有蛋白結合置換。

生物轉化

Enzalutamide 被廣泛代謝。人類血漿中有兩種主要代謝物：N-desmethyl enzalutamide (活性)和 carboxylic acid 衍生物(無活性)。Enzalutamide 主要被 CYP2C8 代謝，少部分被 CYP3A4/5 代謝(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)，這兩者在活性代謝物形成上扮演某種角色。體外研究顯示，N-desmethyl enzalutamide 被 carboxylesterase 1 代謝為 carboxylic acid 代謝物，carboxylesterase 1 也在 enzalutamide 被代謝為 carboxylic acid 代謝物上扮演次要的角色。N-desmethyl enzalutamide 在體外不會被 CYP 代謝。

在臨床使用條件下，enzalutamide 是 CYP3A4 的強誘導劑，CYP2C9 和 CYP2C19 的中度誘導劑，對 CYP2C8 則沒有臨床相關影響(參閱與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用)。

排除

Enzalutamide 在患者的平均擬似清除率(CL/F)範圍從 0.520 到 0.564 L/h。

口服給予 ^{14}C -enzalutamide，給藥後 77 天回收 84.6%放射活性物：尿中回收 71.0% (主要是非活性的代謝物，只有微量 enzalutamide 和 N-desmethyl enzalutamide)，糞便中回收 13.6% (0.39%劑量為原型的 enzalutamide)。

體外實驗資料顯示，enzalutamide 不是 OATP1B1、OATP1B3 或 OCT1 的受質，N-desmethyl enzalutamide 不是 P-gp 和 BCRP 的受質。

體外實驗資料顯示，enzalutamide 及其主要代謝物在臨床相關濃度不會抑制下列運輸蛋白：OATP1B1、OATP1B3、OCT2 或 OAT1。

線性

在 40 至 160 mg 的劑量範圍，沒有觀察到重大偏離劑量比例。在超過一年的長期治療，個別患者的 enzalutamide 和活性代謝物的穩定狀態 $C_{\min}$ 值維持不變，顯示一旦達到穩定狀態，就呈現時間線性藥物動力學。

腎功能不全

未對 enzalutamide 完成正式的腎功能不全研究。臨床試驗排除血清肌酸酐 $>177\text{ }\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL)的患者。根據群體藥物動力學分析，計算肌酸酐清除率(CrCL) $\geq 30\text{ mL/min}$ 的患者(用 Cockcroft 和 Gault 公式估計)無須調整劑量。Enzalutamide 尚未在重度腎功能不全($\text{CrCL} < 30\text{ mL/min}$)或末期腎病患者進行評估，因此治療這些患者時應該特別注意。間歇性血液透析或連續性可攜式腹膜透析不可能大幅度去除 enzalutamide。

肝功能不全

肝功能不全對 enzalutamide 或其代謝物的總曝露量沒有顯著的影響。然而重度肝功能不全患者藥物半衰期是健康者的 2 倍(分別為 10.4 天與 4.7 天)，可能與組織分佈的增加有關。

Enzalutamide 藥物動力學的研究是在基礎值有輕度(N = 6)、中度(N = 8)或重度(N = 8)肝功能不全(分別是 Child-Pugh Class A, B 或 C)的受試者與 22 名肝功能正常且符合對照組條件的受試者執行。給與 enzalutamide 160 mg 單一劑量口服後，與健康對照組受試者相比，輕度肝功能不全受試者的 AUC 和 C_{max} 分別增加 5%和 24%，中度肝功能不全受試者的 AUC 和 C_{max} 分別增加 29%和降低 11%，在重度肝功能不全受試者之 enzalutamide 的 AUC 和 C_{max} 與健康受試者相較分別增加 5%和降低 41%。至於未結合的 enzalutamide 加上未結合的活性代謝物的總和，與健康對照組受試者相比，輕度肝功能不全受試者的 AUC 和 C_{max} 分別增加 14%和 19%，中度肝功能不全受試者的 AUC 和 C_{max} 分別增加 14%和降低 17%，在重度肝功能不全受試者之 enzalutamide 的 AUC 和 C_{max} 與健康受試者相較分別增加 34%和降低 27%。

種族

臨床試驗的患者大多數是白人(> 84%)。根據來自日本前列腺癌患者研究的藥物動力學資料，曝露量在日本人與白人之間沒有臨床相關差異。沒有足夠的資料評估 enzalutamide 在其他種族的藥物動力學潛在差異。

老年人

群體藥物動力學分析顯示年齡對 enzalutamide 藥物動力學沒有臨床相關影響。

臨床前安全性資料

懷孕小鼠給予 enzalutamide 會導致胚胎-胎兒死亡及外觀和骨骼變化的發生率增加。Enzalutamide 未進行生殖毒性試驗，但在大鼠(4 和 26 週)及狗(4、13 和 39 週)的試驗中觀察到生殖系統有萎縮、無精液/精液不足、和肥大/增生的現象，與 enzalutamide 的藥理活性一致。在小鼠(4 週)、大鼠(4 和 26 週)及狗(4、13 和 39 週)的試驗中，與 enzalutamide 有關的生殖器官變化為器官重量減少，合併前列腺和附睪的萎縮。在小鼠(4 週)和狗(39 週)觀察到睪丸間質內細胞肥大和/或增生。其他的生殖組織變化，包括大鼠腦下垂體肥大/增生和精囊萎縮、狗睪丸精液不足和曲細精管變性。在大鼠乳腺注意到性別差異(雄性萎縮和雌性小葉增生)。這兩種物種的生殖器官變化與 enzalutamide 的藥理活性一致，並在 8 週恢復期之後逆轉或部分消退。這兩種物種在別的器官系統(包括肝臟)沒有其他重大的臨床病理或組織學變化。

Enzalutamide 在細菌致突變性(Ames)測試中不會誘發突變，並且無論是用小鼠的淋巴瘤細胞進行的體外細胞遺傳毒理測試或小鼠的體內微核測試都不會使染色體斷裂。尚未進行長期動物實驗來評估 enzalutamide 的致癌可能性。Enzalutamide 在體外不具光毒性。

<藥學特性>

賦形劑清單

膠囊內容物

Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides

Butylhydroxyanisole (E320)

Butylhydroxytoluene (E321)

膠囊殼

Gelatin

Sorbitol sorbitan solution

Glycerol

Titanium dioxide (E171)

Purified water

印刷油墨

Iron oxide black (E172)

Polyvinyl acetate phthalate

儲存之特別注意事項

25°C以下儲存

容器的性質與內容

裝有 28 粒軟膠囊 PVC/PCTFE/鋁泡殼的硬紙夾。每個紙盒裝有 4 個硬紙夾(112 粒軟膠囊)。

製造廠

Catalent Pharma Solutions, LLC

2725 Scherer Drive, St. Petersburg, FL 33716-1016, U.S.A.

分裝廠

Packaging Coordinators, LLC

2200 Lake Shore Drive, Woodstock, IL 60098, U.S.A.

包裝廠

Astellas Pharma Europe B.V.

Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands

藥商 台灣安斯泰來製藥股份有限公司

司 台北市民生東路三段 10 號 5 樓

XTD-I1410-01