

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete

Enzalutamid Sandoz 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 58 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Enzalutamid Sandoz 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 116 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »EN« na eni strani in »40« na drugi, s premerom 10,5 – 11,3 mm.

Enzalutamid Sandoz 80 mg filmsko obložene tablete

Rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »EN« na eni strani in »80« na drugi strani, dolžine 16,9 – 17,7 mm, široke 8,9 – 9,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enzalutamid Sandoz je indicirano za:

- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (mHORP) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena (glejte poglavje 5.1),
- zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP) z velikim tveganjem (glejte poglavje 5.1),
- zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1),
- zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z enzalutamidom mora začeti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 160 mg enzalutamida (štiri 40-mg filmsko obložene tablete ali dve 80-mg filmsko obloženi tableti) v enkratnem peroralnem odmerku na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone).

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Enzalutamid Sandoz ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek ves dan, naj zdravljenje nadaljuje naslednji dan z običajnim dnevnim odmerkom.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali neznosne neželene reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 2 . stopnjo. Nato zdravljenje nadaljujemo z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg), če je potrebno.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP2C8

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 se je treba izogniti, če je mogoče. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati na odmerek, uporabljen pred uvedbo močnega zaviralca CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vseeno so pri bolnikih s hudo okvaro jeter opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja odraslih moških s KORP in mHORP.

Način uporabe

Zdravilo Enzalutamid Sandoz je namenjeno za peroralno uporabo. Filmsko obloženih tablet se ne sme lomiti, drobiti ali jih žvečiti, ampak jih je treba zaužiti cele z vodo. Bolnik jih lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavji 4.6 in 6.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za konvulzije

Uporaba enzalutamida je bila povezana s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do konvulzij, se je potrebno od primera do primera odločiti glede nadaljevanja zdravljenja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enzalutamid Sandoz so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna, nevrolška motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, zmedenostjo, izgubo vida in drugimi vidnimi in nevrolškimi motnjami, ki so lahko ali pa niso povezani s povečanim krvnim tlakom. Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MR). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje zdravila Enzalutamid Sandoz.

Druga primarna rakava obolenja

V kliničnih študijah so poročali o pojavu drugih primarnih rakavih obolenj pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom. V kliničnih študijah faze 3 so bili najpogostejše (pogostejše kot pri placebo) poročani dogodki pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, rak sečnega mehurja (0,3 %), adenokarcinom kolona (0,2 %), prehodnocelični karcinom (0,2 %) in prehodnocelični karcinom sečnega mehurja (0,1 %).

Bolnikom je treba svetovati naj nemudoma obiščejo zdravnika, če opazijo znake gastrointestinalnega krvavenja, opazne znake krvi v urinu, ali druge simptome, kot so disurija ali nuja za uriniranje, ki se pojavijo med zdravljenjem z enzalutamidom.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z enzalutamidom je potrebno izvesti pregled sočasno uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati mnogih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5) se je v večini potrebno izogniti, če imajo ta zdravila velik terapevtski učinek na bolnika in prilagoditev odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogniti. Če je zdravilo Enzalutamid Sandoz uporabljeno sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno umerjenega razmerja (INR - International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, kajti enzalutamid v tej populaciji bolnikov ni raziskan.

Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida, ki je verjetno povezan s povečano porazdelitvijo v tkivih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Predviden je podaljšan čas za doseg stanja dinamičnega ravnovesja in čas do maksimalnega farmakološkega učinka. Prav tako je lahko podaljšan čas do začetka in upada encimske indukcije (glejte poglavje 4.5).

Nedavne bolezni srca in ožilja

Študije 3. faze niso vključevale bolnikov z nedavnim miokardnim infarktom (v zadnjih 6 mesecih) ali nestabilno angino pectoris (v zadnjih 3 mesecih), srčnim popuščanjem v III. ali IV. razredu po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association), razen, če je bil iztis deleža levega prekata (LVEF - Left Ventricular Ejection

Fraction) $\geq 45\%$, bradikardijo ali neurejeno hipertenzijo. Omenjeno je potrebno upoštevati pri predpisovanju zdravila Enzalutamid Sandoz tem bolnikom.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgena lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5) mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enzalutamid Sandoz oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*.

Uporaba s kemoterapijo

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila Enzalutamid Sandoz s citotoksično kemoterapijo ni bila dokazana. Sočasno dajanje enzalutamida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (glejte poglavje 4.5), vendar pa povečanja pojavnosti nevtropenije zaradi docetaksela ni mogoče izključiti.

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opažene pri uporabi enzalutamida, se lahko kažejo med drugim kot izpuščaji ali edem obraza, jezika, ustnic ali žrela (glejte poglavje 4.8). V povezavi z zdravljenjem z enzalutamidom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR- severe cutaneous adverse reactions). Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti glede znakov in simptomov ter jih skrbno nadzorovati za pojav kožnih reakcij.

Zdravilo Enzalutamid Sandoz vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Enzalutamid Sandoz vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (manj kot 23 mg) v eni filmsko obloženi tableti, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost enzalutamidu

Zaviralci CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvakrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 326 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 18 %. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 77 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 19 %. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem CYP2C8 (npr. gemfibrozilu) izogniti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8,

je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4

CYP3A4 ima pri presnovi enzalutamida le majhno vlogo. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 itrakonazola (200 mg enkrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 41 %, vpliva na C_{max} pa ni bilo. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 27 %, C_{max} pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Enzalutamid Sandoz z zaviralci CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Induktorji CYP2C8 in CYP3A4

Po peroralni uporabi rifampicina (600 mg enkrat na dan), zmernega induktorja CYP2C8 in močnega induktorja CYP3A4, pri zdravih moških, se je AUC enzalutamida in aktivnega presnovka zmanjšala za 37 %, C_{max} pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe zdravila Enzalutamid Sandoz z induktorji CYP2C8 ali CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Možnost vpliva enzalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

Indukcija encimov

Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija z mnogimi pogosto uporabljanimi zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšanega kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečan nastanek aktivnih presnovkov. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CYP3A v jetrih in črevesju, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in uridin 5'-difosfat-glukuronil-transferazo (UGT – glukuronidni konjugacijski encimi). Inducirani so lahko tudi nekateri prenašalci, npr. protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - multidrug resistance-associated protein 2) in polipeptidni prenašalec organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1).

Študije *in vivo* so pokazale, da je enzalutamid močan induktor CYP3A4 in zmeren induktor CYP2C9 in CYP2C19. Sočasna uporaba enzalutamida (160 mg enkrat na dan) s posameznimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP je pri bolnikih z rakom prostate povzročila 86 % zmanjšanje AUC midazolama (substrat CYP3A4), 56 % zmanjšanje AUC S-varfarina (substrat CYP2C9) in 70 % zmanjšanje AUC omeprazola (substrat CYP2C19). Možna je bila tudi indukcija UGT1A1. V klinični študiji pri bolnikih z metastatskim KORP zdravilo Enzalutamid Sandoz (160 mg enkrat na dan) ni imelo nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (75 mg/m² z infuzijo vsake 3 tedne).

Vrednost AUC docetaksela se je zmanjšala za 12 % [razmerje geometričnih srednjih vrednosti (GMR- geometric mean ratio) = 0,882 (90 % IZ: 0,767, 1,02)], medtem ko se je

vrednost C_{max} zmanjšala za 4% [GMR = 0,963 (90 % IZ: 0,834, 1,11)].

Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Če je njihov terapevtski učinek na bolnika velik in prilagajanje njihovega odmerka na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi ni enostavno, se je sočasni uporabi teh zdravil potrebno izogniti ali pa jih uporabljati previdno. Tveganje za poškodbe jeter po jemanju paracetamola je lahko večje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z induktorji encimov. Skupine zdravil na katere je možen vpliv, vendar ni omejen, so:

- analgetiki (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel)
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- antipsihotiki (npr. haloperidol)
- antitrombotiki (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogrel)
- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol, propranolol)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipine, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčni glikozidi (npr. digoksin)
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, prednizolon)
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresivi (npr. takrolimus)
- zaviralci protonske črpalke (npr. omeprazol)
- statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- zdravila za bolezni ščitnice (npr. levotiroksin)

Polni indukcijski potencial enzalutamida se lahko razvije šele po približno 1 mesecu od začetka zdravljenja, ko je dosežena plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; nekateri indukcijski učinki pa so lahko opazni že prej. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki so substrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1, je treba prvi mesec zdravljenja z enzalutamidom spremljati možno zmanjšanje farmakoloških učinkov (ali povečanja takšnih učinkov v primeru nastanka aktivni presnovkov). V poštev pride ustrezna prilagoditev odmerka. Glede na dolgi razpolovni čas enzalutamida (5,8 dneva, glejte poglavje 5.2) lahko vplivi na encime trajajo še en mesec ali več po prenehanju uporabe enzalutamida. Postopno zmanjševanje odmerka sočasno uporabljanih zdravil bo morda potrebno po prekinitvi zdravljenja z enzalutamidom.

Substrati CYP1A2 in CYP2C8

Enzalutamid (160 mg enkrat na dan) ni klinično pomembno spremenil AUC ali C_{max} kofeina (substrata CYP1A2) ali pioglitazona (substrata CYP2C8). AUC pioglitazona se je povečala za 20 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 18 %. AUC kofeina se je zmanjšala za 11 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 4 %. V primeru sočasne uporabe substrata CYP1A2 ali CYP2C8 z zdravilom Enzalutamid Sandoz prilagoditev odmerka ni potrebna.

Substrati P-gp

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid morda zavira efluksni prenašalec P-gp. Blag zaviralni učinek enzalutamida (v stanju dinamičnega ravnovesja) pri substratu P-gp so opazili v študiji na bolnikih z rakom prostate, ki so prejeli en peroralni odmerek poskusnega substrata P-gp digoksina pred prejemom enzalutamida in sočasno z njim (sočasno dajanje je sledilo vsaj 55 dnevom dajanja enkratnih dnevni odmerkov 160 mg enzalutamida). Vrednost AUC digoksina se je povečala za 33 %, vrednost C_{max} pa za 17 %. Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp (npr. kolhicin, digabaturan-eksilat, digoksin), je treba med sočasno uporabo z zdravilom Enzalutamid Sandoz uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerka za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi.

Substrati BCRP, MRP2, OAT3 in OCT1

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti inhibicije BCRP in MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašalca organskih anionov 3 (OAT3 - organic anion transporter 3) in prenašalca organskih kationov 1 (OCT1 - organic cation transporter 1) (sistemski). Indukcija teh prenašalcev v teoriji je tudi možna, vendar neto učinek trenutno ni znan.

Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila Enzalutamid Sandoz z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izzovejo *Torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

Vpliv hrane na izpostavljenost enzalutamidu

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg izpostavljenosti enzalutamidu. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Enzalutamid Sandoz uporabljali ne glede na hrano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ni podatkov glede uporabe zdravila Enzalutamid Sandoz med nosečnostjo pri ljudeh. To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti (glejte poglavja 4.3, 5.3 in 6.6).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali se enzalutamid ali njegovi presnovki pojavijo v semenu. Če ima bolnik spolne odnose z nosečnico, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju z enzalutamidom uporabljati kondome. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju uporabljati kondome in še en drug način kontracepcije. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Enzalutamid je kontraindiciran pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavja 4.3, 5.3 in 6.6).

Dojenje

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Ni znano, če se enzalutamid izloča v materino mleko. Enzalutamid in/ali njegovi presnovki se pri podganah izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da enzalutamid vpliva na reproduktivni sistem samcev pri podganah in psih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Enzalutamid Sandoz ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; opisani so bili namreč psihiatrični in nevrološki dogodki, vključno s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti z možnim tveganjem za pojav psihiatričnih ali nevroloških učinkov med upravljanjem vozil in strojev. Študij za ovrednotenje vplivov enzalutamida na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so astenija/utrujenost, vročinski oblivi, hipertenzija, zlomi in padci. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo kognitivne motnje in nevtropenijo.

Konvulzije so se pojavile pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, pri 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo in pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli bikalutamid.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z enzalutamidom, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategoriji pogostnosti.

Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ugotovljeni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih in obdobju trženja

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki in pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni: levkopenija, nevtropenija neznana*: trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	neznana*: edem obraza, edem jezika, edem ustnic, edem žrela
Psihiatrične motnje	pogosti: anksioznost občasni: vidne halucinacije
Bolezni živčevja	pogosti: glavobol, okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, disgevizija, sindrom nemirnih nog občasni: kognitivna motnja, konvulzije [¥] neznana*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	pogosti: ishemična srčna bolezen [†] neznana*: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni prebavil	neznana*: navzea, bruhanje, driska
Bolezni kože in podkožja	pogosti: suha koža, srbenje neznana*: izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti: zlomi [‡] neznana*: mialgija, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti: ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: astenija, utrujenost
Poškodbe, zastropitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti: padci

* Spontana poročila po prihodu zdravila na trg.

¥ Ovrednoteno z ozko standardno poizvedbo MedDRA (SMQ) »konvulzije«, vključno s konvulzijami, konvulzijami *grand mal*, kompleksnimi parcialnimi napadi, parcialnimi napadi in epileptičnim statusom. To vključuje redke primere konvulzij z zapleti, ki so povzročili smrt.

† Ovrednoteno s SMQ »miokardni infarkt« in »druga ishemična srčna bolezen«, vključno z naslednjimi prednostnimi izrazi, zabeleženimi pri vsaj dveh bolnikih v randomiziranih, s

placebom kontroliranih študijah 3. faze: angina pektoris, boleznj koronarnih arterij, miokardni infarkti, akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pektoris, ishemija miokarda in arterioskleroza koronarnih arterij.

‡ Vključuje vse prednostne izraze z besedo »zlom« v kosteh

Opis posameznih neželenih učinkov

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih študijah je 22 (0,5 %) od 4168 bolnikov, zdravljenih z dnevnim odmerkom enzalutamida 160 mg, doživelo konvulzije, medtem ko so konvulzije doživeli trije bolniki (0,1 %), ki so dobivali placebo, in en bolnik (0,3 %), ki je prejemal bikalutamid. Kot kažejo predklinični podatki in podatki iz študije povečevanja odmerka, je odmerek pomemben napovednik tveganja za konvulzije. V vseh kontroliranih kliničnih študijah so bili bolniki s predhodnimi konvulzijami ali dejavniki tveganja izključeni.

V 9785-CL-0403 (UPWARD) neprimerjalnem preskušanju z enim krakom za oceno pojavnosti konvulzij pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav konvulzij (od katerih je 1,6 % že imelo konvulzije v anamnezi) so se konvulzije pojavile pri 8 od 366 (2,2 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom. Mediani čas zdravljenja je bil 9,3 meseca.

Mehanizem, po katerem lahko enzalutamid zniža prag za konvulzije, ni znan, lahko pa bi bil povezan s podatki iz študij *in vitro*, ki so pokazale, da se enzalutamid in njegov aktivni presnovek vežeta na GABA kloridne kanalčke in lahko zavreta njihovo aktivnost.

Ishemična srčna bolezen

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah se je ishemična srčna bolezen pojavila pri 3,7 % bolnikov, ki so prejemali enzalutamid in ADT, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejemali placebo in ADT. Pri 15 (0,4 %) bolnikih, ki so prejemali enzalutamid, in 2 (0,1 %) bolnikih, ki sta prejemala placebo, je prišlo do ishemične srčne bolezni, ki se je končala s smrtjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidota za enzalutamid ni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno prenehati zdravljenje z enzalutamidom in uvesti splošne podporne ukrepe. Upoštevati je treba, da je razpolovni čas enzalutamida 5,8 dneva. Po prevelikem odmerjanju imajo bolniki lahko večje tveganje za konvulzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB04.

Mehanizem delovanja

Znano je, da je rak prostate občutljiv za androgene in se odzove na zavrtje signaliziranja androgenskih receptorjev. Signaliziranje androgenskih receptorjev še naprej spodbuja napredovanje bolezni, kljub majhni ali nemerljivi koncentraciji androgenov v serumu. Za stimulacijo rasti tumorskih celic prek androgenskih receptorjev je potrebna jedrna lokalizacija in vezava DNA. Enzalutamid je močan zaviralec signaliziranja androgenskih receptorjev, ki blokira več korakov v poti signaliziranja androgenskih receptorjev. Enzalutamid kompetitivno zavre vezavo androgenov na androgenske receptorje, in posledično zavre jedrno translokacijo aktiviranih receptorjev in zavre povezavo aktiviranih androgenskih receptorjev z DNA tudi v primerih čezmerne ekspresije androgenskih receptorjev in v celicah raka prostate, odpornih proti androgenom.

Zdravljenje z enzalutamidom zmanjša rast celic raka prostate in lahko inducira odmrtnje rakavih celic in regresijo tumorja. V predkliničnih študijah enzalutamid ni deloval agonistično na androgenskih receptorjih.

Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju 3. faze (AFFIRM) pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija z docetakselom ni bila uspešna, se je koncentracija PSA zmanjšala za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem pri 54 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V drugem kliničnem preskušanju 3. faze (PREVAIL) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno večjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %, $p < 0,0001$).

V kliničnem preskušanju 2. faze (TERRAIN) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki zdravljeni z enzalutamidom značilno večjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali

bikalutamid, 82,1 % v primerjavi z 20,9 % (razlika = 61,2 %, $p < 0,0001$).

V preskušanju z eno samo skupino (9785-CL-0410) pri bolnikih, ki so bili predhodno vsaj 24 tednov zdravljeni z abirateronom (in prednizonom) se je vrednost PSA zmanjšala za ≥ 50 % od izhodišča pri 22,4 % bolnikov. Glede na njihovo zgodovino izpostavljenosti kemoterapiji je bil delež bolnikov z zmanjšanjem koncentracije PSA za $\geq 50\%$, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo 22,1 % in tistih predhodno zdravljenih s kemoterapijo 23,2 %.

V kliničnem preskušanju MDV3100-09 (STRIVE) pri bolnikih z nemetastatskim in metastatskim KORP so ugotovili značilno večji celotni potrjeni delež odziva PSA (opredeljen kot ≥ 50 -odstotno zmanjšanje od izhodiščne koncentracije) pri prejemnikih enzalutamida (81,3 %) kot pri prejemnikih bikalutamida (31,3 %) (razlika = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V kliničnem preskušanju MDV3100-14 (PROSPER) pri bolnikih z nemetastatskim KORP so ugotovili značilno večji celotni potrjeni delež odziva PSA (opredeljen kot ≥ 50 -odstotno zmanjšanje od izhodiščne koncentracije) pri prejemnikih enzalutamida (76,3 %) kot pri prejemnikih placeba (2,4 %) (razlika = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost enzalutamida so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah 3. faze [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pri bolnikih s progresivnim rakom prostate, ki jim je bolezen napredovala med zdravljenjem z odtegnitvijo androgena [analog LHRH ali po obojestranski orhidektomiji]. Študija PREVAIL je zajela bolnike z metastatskim KORP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije, študija AFFIRM je zajela bolnike z metastatskim KORP, ki so prejeli docetaksel, študija PROSPER pa je zajela bolnike z nemetastatskim KORP. Poleg tega so učinkovitost pri bolnikih z mHORP ugotovili v eni randomizirani, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji 3. faze [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Vsi bolniki so bili zdravljeni z analogom LHRH ali so imeli opravljeno bilateralno orhidektomijo.

V kraku zdravljenja z učinkovino so zdravilo Enzalutamid Sandoz dajali peroralno v odmerkih po 160 mg na dan. V vseh štirih kliničnih študijah (ARCHES, PROSPER, AFFIRM in PREVAIL) so bolniki prejeli placebo v kontrolnem kraku. Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (največji dovoljeni dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana.

Neodvisne spremembe koncentracij PSA v serumu niso vedno napovedniki kliničnih koristi. Zato se je v vseh štirih študijah priporočalo, da bolniki ohranijo svoje preučevano zdravljenje, dokler ne dosežejo kriterijev za prekinitvev, ki so določeni spodaj za vsako študijo.

9785-CL-0335 (študija ARCHES) (bolniki z metastatskim HORP)

V študijo ARCHES je bilo zajetih 1150 bolnikov z mHORP, ki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na prejetje enzalutamida in ADT ali placeba in ADT (ADT je opredeljeno kot analog LHRH ali bilateralna orhidektomija). Bolniki so prejeli 160 mg enzalutamida enkrat na dan (N = 574) ali placebo (N = 576).

Kriterije za vključitev so izpolnjevali bolniki z metastatskim rakom prostate, potrjenim s pozitivnim slikanjem skeleta (za kostno bolezen) ali metastatskimi lezijami na CT ali MR (za bolezen v mehkih tkivih). Bolniki, pri katerih je bila razširitev bolezni omejena na regionalne medenične bezgavke, niso izpolnjevali kriterijev za vključitev. Bolniki so smeli prejeti do 6 ciklov zdravljenja z docetakselom z zadnjo aplikacijo zdravila v obdobju 2 mesecev od 1. dne in brez znakov napredovanja bolezni med zdravljenjem z docetakselom ali po njegovem dokončanju. Izključeni so bili bolniki z znano metastazo v možganih ali aktivno leptomeningealno boleznijo oziroma sumom nanju ali z anamnezo konvulzij oziroma kakršnim koli vplivom, ki bi lahko povzročal nagnjenost h konvulzijam.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost ob randomizaciji je bila v obeh terapevtskih skupinah 70 let. Večina bolnikov v celotni populaciji je bila belcev (80,5 %), 13,5 % je bilo Azijcev in 1,4 % črncev. Ocena stanja zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ob vstopu v raziskavo je bila 0 pri 78 % bolnikov in 1 pri 22 % bolnikov.

Bolniki so bili stratificirani na tiste z majhnim in tiste z velikim obsegom bolezni in glede na predhodno zdravljenje z docetakselom zaradi raka prostate. 37 % bolnikov je imelo majhen obseg bolezni, 63 % bolnikov pa velik obseg bolezni. 82 % bolnikov predhodno ni prejelo zdravljenja z docetakselom, 2 % jih je prejelo od 1 do 5 ciklov in 16 % je predhodno prejelo 6 ciklov.

Sočasno zdravljenje z docetakselom ni bilo dovoljeno.

Primarni opazovani dogodek je bilo radiografsko preživetje brez napredovanja (rPFS) na podlagi neodvisnega centralnega pregleda. Opredeljeno je bilo kot čas od randomizacije do prvega objektivnega dokaza o radiografskem napredovanju bolezni ali do smrti (zaradi kakršnega koli vzroka od časa randomizacije do 24 tednov po prenehanju uporabe raziskovanega zdravila), kar od tega se je zgodilo prej.

Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za kakšen dogodek rPFS za 61 % [ROg = 0,39 (95 % IZ: 0,30, 0,50), $p < 0,0001$]. Dosledne rezultate rPFS so opazili pri bolnikih z velikim in majhnim obsegom bolezni ter pri bolnikih, ki so predhodno prejeli docetaksel, in tistimi, ki ga niso. Mediani čas do dogodka rPFS v skupini z enzalutamidom ni bil dosežen, v skupini s placebom pa je bil 19,0 mesecev (95 % IZ: 16,6, 22,2).

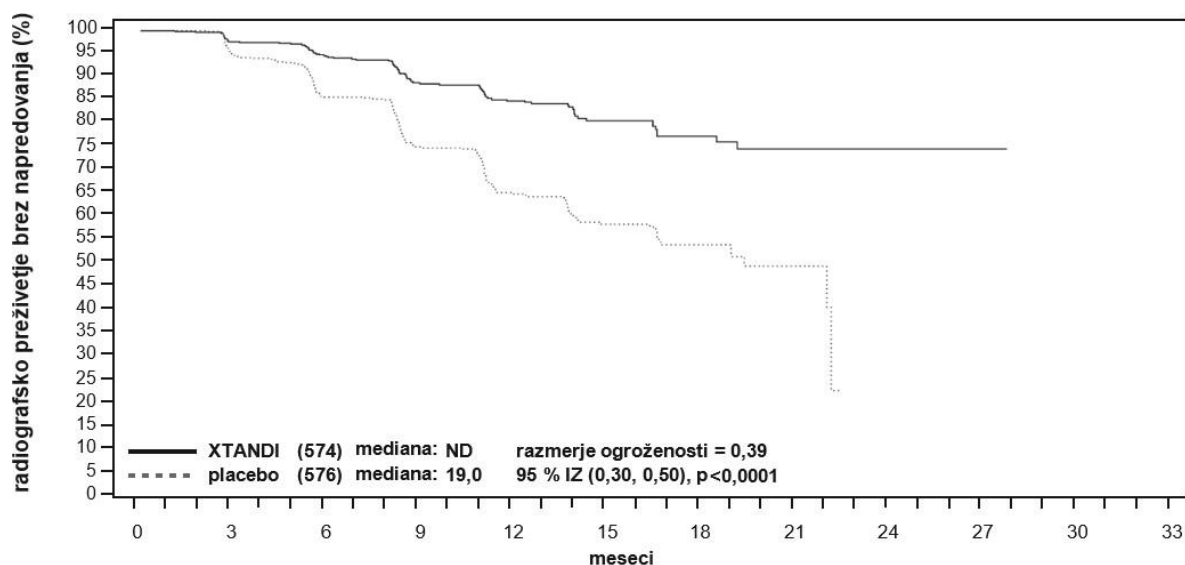
Preglednica 2: Povzetek učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili v študiji ARCHES zdravljeni

z enzalutamidom ali placebo (analiza z-namenom-zdravljenja)

	Enzalutamid in ADT (N = 574)	Placebo in ADT (N = 576)
Radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	ND	19,0 (16,6, 22,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Vrednost p ²	p < 0,0001	

ND = ni doseženo

1. Izračunano po metodi Brookmeyerja in Crowleya.
2. Stratificirano po obsegu bolezni (majhen ali velik) in predhodnem prejemanju docetaksela (da ali ne).



Bolniki, pri katerih obstaja tveganje	574	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
XTANDI 574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
placebo 576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji rPFS v študiji ARCHES (analiza z-namenom-zdravljenja)

Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti, ocenjeni v študiji, so vključevali čas do povečanja koncentracije PSA, čas do začetka novega antineoplastičnega zdravljenja, delež nezaznavnega PSA (zmanjšanje na < 0,2 µg/l) in objektivna ocena stopnje odziva (po RECIST 1.1 na podlagi neodvisnega pregleda). Za vse te sekundarne opazovane dogodke je bilo dokazano statistično značilno izboljšanje pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Prva vnaprej določena vmesna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena v času analize rPFS. V času prve vmesne analize, podatki o celokupnem preživetju niso bili zreli in niso

pokazali statistično pomembne razlike pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo [ROg = 0,81 (95 % IZ: 0,53, 1,25), p = 0,3361].

MDV3100-14 (študija PROSPER) (bolniki z nemetastatskim KORP)

Študija PROSPER je zajela 1401 bolnika z asimptomatskim, nemetastatskim KORP z velikim tveganjem, ki so nadaljevali z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT, opredeljenim kot uporaba analoga LHRH ali predhodna obojestranska orhidektomija). Bolniki so morali imeti čas podvojitve PSA ≤ 10 mesecev, PSA ≥ 2 $\mu\text{g/l}$ in nemetastatsko bolezen, potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – blinded independent central review).

Dovoljena je bila vključitev bolnikov z anamnezo blagega do zmerne srčnega popuščanja (razred I ali II po NYHA) in bolnikov, ki so prejeli zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije. Izključeni so bili bolniki, ki so imeli v anamnezi konvulzije, kakšno stanje, ki bi jim lahko povečalo nagnjenost h konvulzijam, ali so predhodno prejeli določena zdravila za zdravljenje raka prostate (tj. kemoterapijo, ketokonazol, abirateronacetat, aminoglutetimid in/ali enzalutamid).

Bolnike so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje 160 mg enzalutamida enkrat na dan (N = 933) ali na prejemanje placeba (N = 468). Bolnike so stratificirali glede na čas podvojitve koncentracije (PSADT - Prostate Specific Antigen Doubling Time) za prostato specifičnega antigena (PSA) (< 6 mesecev ali ≥ 6 mesecev) in uporabo zdravil, ki delujejo na kosti (da ali ne).

Demografske in izhodiščne značilnosti med terapevtskima podskupinama so bile dobro uravnotežene. Mediana starost ob randomizaciji je bila v skupini z enzalutamidom 74 let in v skupini s placebo 73 let. Večina bolnikov (približno 71 %) v študiji je bilo belcev, 16 % je bilo azijscev in 2 % je bilo črncev.

Enainosemdeset odstotkov (81 %) bolnikov je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0 in 19 % bolnikov je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 1.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez metastaz (MFS – metastasis-free survival), opredeljeno kot čas od randomizacije do radiografskega napredovanja bolezn ali smrti v 112 dneh po prenehanju zdravljenja, brez znakov radiografskega napredovanja bolezn, kar od tega se je zgodilo najprej. Ključni sekundarni opazovani dogodki, ocenjeni v študiji, so bili čas do povečanja koncentracije PSA, čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja (TTA) in celokupno preživetje (OS). Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila čas do prve uporabe citotoksične kemoterapije in preživetja brez kemoterapije. Glejte rezultate spodaj (preglednica 3).

Enzalutamid je v primerjavi s placebo statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za radiografsko napredovanje bolezn ali smrt za 71 % [ROg = 0,29 (95 % IZ: 0,24, 0,35), p <

0,0001]. Mediano MFS v skupini z enzalutamidom je bilo 36,6 meseca (95 % IZ: 33,1, ND) in v skupini s placebom 14,7 meseca (95 % IZ: 14,2, 15,0). Primerljive rezultate MFS so opazili tudi v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno s PSADT (< 6 mesecev ali ≥ 6 mesecev), demografsko regijo (Severna Amerika, Evropa, preostali svet), starostjo (< 75 ali ≥ 75 let) in predhodno uporabo sredstev, usmerjenih na kosti (da ali ne) (glejte sliko 2).

Preglednica 3: Povzetek rezultatov učinkovitosti v študiji PROSPER (analiza z-namenom-zdravljenja)

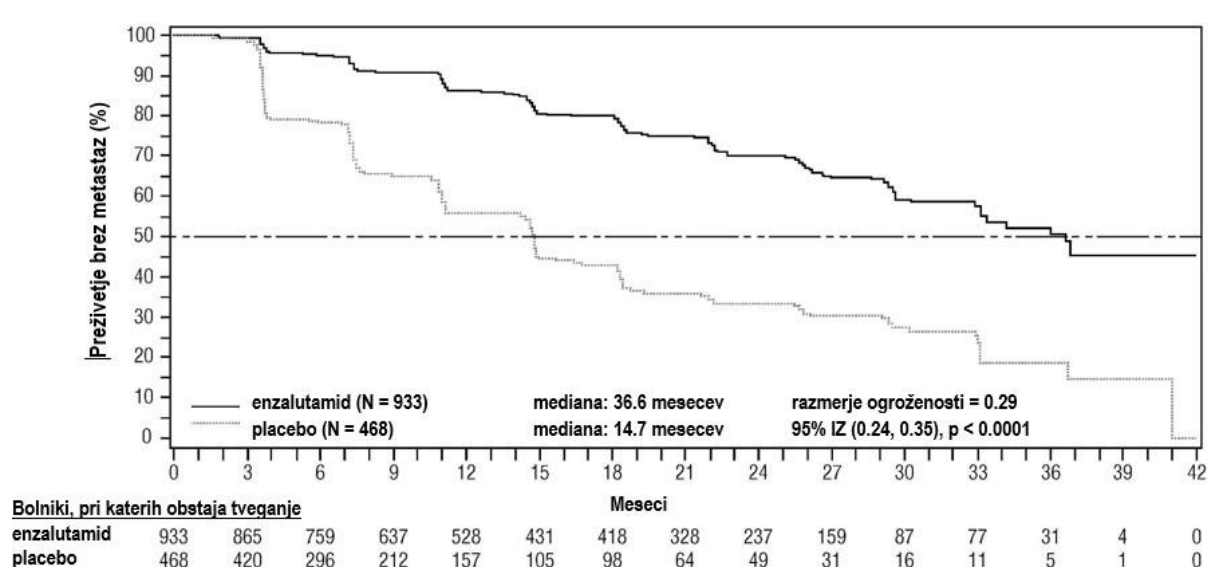
	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez metastaz		
Število dogodkov (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	36,6 (33,1, ND)	14,7 (14,2, 15,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	
Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti		
Celokupno preživetje⁴		
Število dogodkov (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	67,0 (64,0, ND)	56,3 (54,4, 63,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
Vrednost p ³	p = 0,0011	
Čas do povečanja koncentracije PSA		
Število dogodkov (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	37,2 (33,1, ND)	3,9 (3,8, 4,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	
Čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja		
Število dogodkov (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	39,6 (37,7, ND)	17,7 (16,2, 19,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	

ND = ni doseženo.

1. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.
2. ROg temelji na Coxovem regresijskem modelu (z zdravljenjem kot edino sospremenljivko) s stratifikacijo po času podvojitve koncentracije PSA in predhodno ali sočasno uporabo zdravil, ki delujejo na kosti. ROg je glede na placebo; vrednost < 1 je v korist enzalutamida.
3. Vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu glede na čas podvojitve koncentracije PSA (< 6 mesecev, ≥ 6 mesecev) in predhodno ali sočasno uporabo zdravil, ki delujejo na kosti

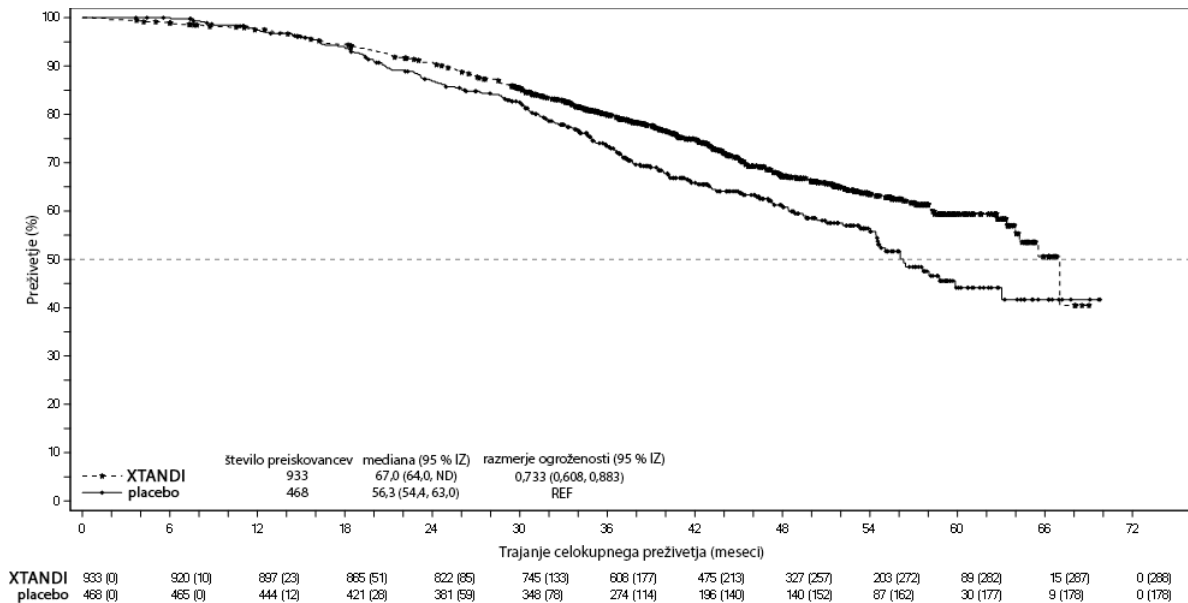
(da, ne).

4. Na podlagi vnaprej določene vmesne analize s končnim datumom zbiranja podatkov 15. oktober 2019.



Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz v študiji PROSPER (analiza z-namenom- zdravljenja)

Pri končni analizi celokupnega preživetja, izvedeni po opaženih 466 primerih smrti, se je pri bolnikih, randomiziranih na prejemanje enzalutamida, pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na prejemanje placeba, s 26,6-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [razmerje ogroženosti (ROg) = 0,734, (95 % IZ: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (glejte sliko 3). Mediani čas spremljanja je bil 48,6 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, in 47,2 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Triintrideset odstotkov bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, in 65 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je prejelo vsaj eno nadaljnje antineoplastično zdravljenje, ki lahko podaljša celokupno preživetje.

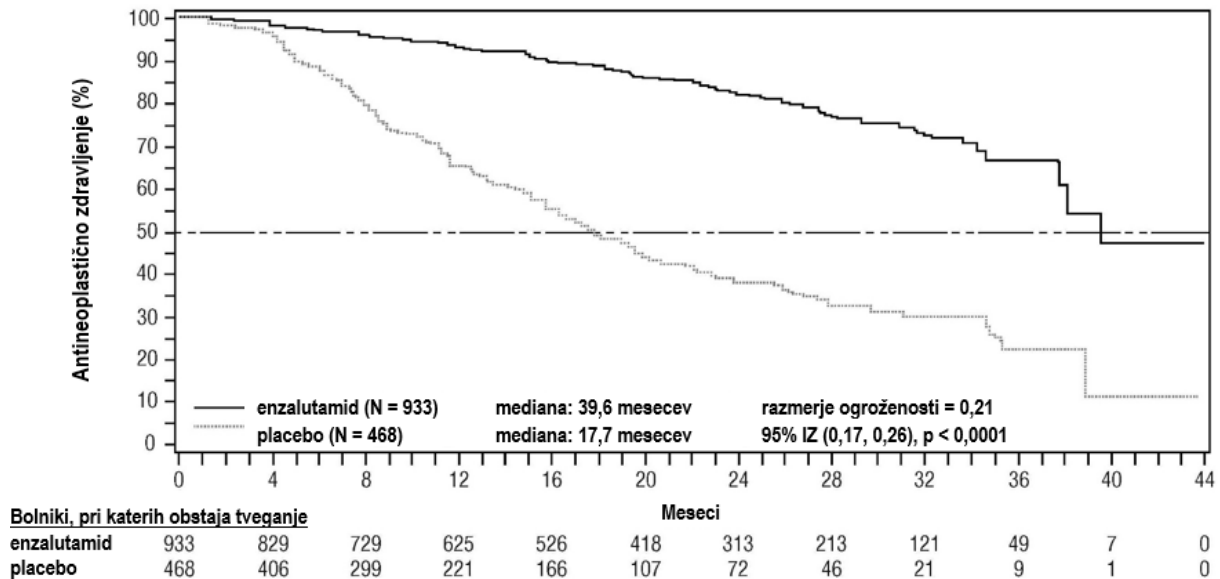


XTANDI - enzalutamid

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji PROSPER (analiza z-namenom- zdravljenja)

Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za povečanje koncentracije PSA za 93 % [ROg = 0,07 (95 % IZ: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Mediani čas do povečanja koncentracije PSA je bil v skupini z enzalutamidom 37,2 meseca (95 % IZ: 33,1, ND) in v skupini s placebom 3,9 meseca (95 % IZ: 3,8, 4,0).

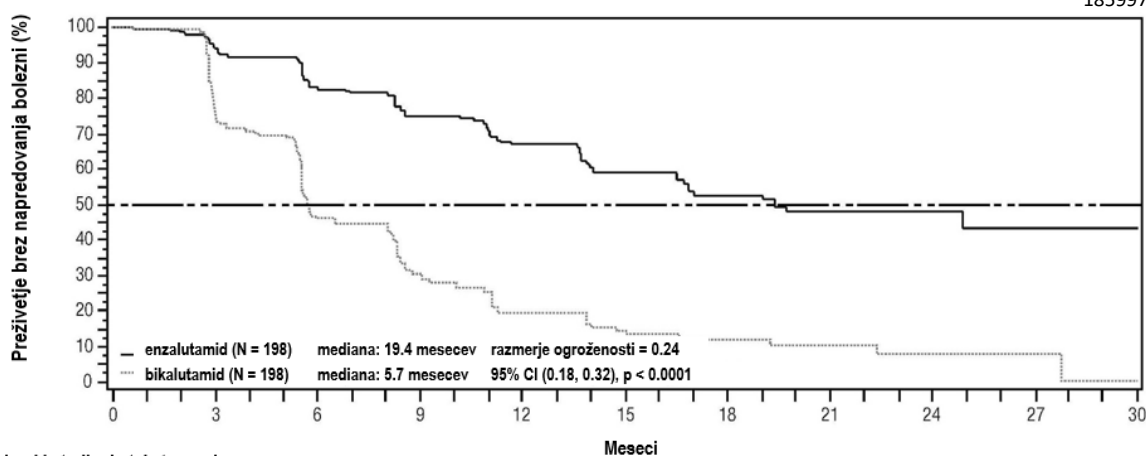
Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno podaljšal čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja [ROg = 0,21 (95 % IZ: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Mediani čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja je bil v skupini z enzalutamidom 39,6 meseca (95 % IZ: 37,7, ND) in v skupini s placebom 17,7 meseca (95 % IZ: 16,2, 19,7) (glejte sliko 4).



Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja v študiji PROSPER (analiza z-namenom-zdravljenja)

Študija MDV3100-09 (STRIVE) (bolniki z nemetastatskim/metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Študija STRIVE je zajela 396 bolnikov z nemetastatskim ali metastatskim KORP, ki so imeli serološko ali radiografsko napredovanje bolezni kljub primarnemu zdravljenju z odtegnitvijo androgenov. Bolnike so randomizirali ali na prejemanje enzalutamida v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 198) ali bikalutamida v odmerku 50 mg enkrat na dan (N = 198). Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), opredeljeno kot čas od randomizacije do najzgodnejšega objektivnega dokaza radiografskega napredovanja bolezni, povečanja koncentracije PSA ali smrti med študijo. Mediano PFS je bilo v skupini z enzalutamidom 19,4 meseca (95 % IZ: 16,5, ni doseženo) in v skupini z bikalutamidom 5,7 meseca (95 % IZ: 5,6, 8,1) [ROg = 0,24 (95 % IZ: 0,18, 0,32), p < 0,0001]. V vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov so v primerjavi z bikalutamidom opazali stalno korist enzalutamida za PFS. V podskupini brez metastaz (N = 139) je imelo dogodke PFS skupaj 19 od 70 (27,1 %) bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, in 49 od 69 (71,0 %) bolnikov, ki so prejeli bikalutamid; skupno število dogodkov je bilo 68. Razmerje ogroženosti je bilo 0,24 (95 % IZ: 0,14, 0,42); mediani čas do dogodka PFS v skupini z enzalutamidom ni bil dosežen, v skupini z bikalutamidom pa je bil 8,6 meseca (glejte sliko 5).



Bolniki, pri katerih obstaja tveganje											
enzalutamid	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
bikalutamid	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

Slika 5: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v študiji STRIVE (analiza z- namenom-zdravljenja)

Študija 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolniki z metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Študija TERRAIN je zajela 375 bolnikov z metastatskim KORP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije ali antiandrogenega zdravljenja. Bolnike so randomizirali ali na prejemanje enzalutamida v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 184) ali bikalutamida v odmerku 50 mg enkrat na dan (N = 191).

Mediano PFS bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, je bilo 15,7 meseca in bolnikov, ki so prejeli bikalutamid, 5,8 meseca [ROg = 0,44 (95 % IZ: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo opredeljeno kot objektivni dokaz radiografskega napredovanja bolezni (na podlagi neodvisnega centralnega pregleda), skeletnih dogodkov, uvedbe novega antineoplastičnega zdravljenja ali smrti zaradi katerega koli vzroka, kar od tega se je zgodilo najprej. V vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov so opažali stalno korist za PFS.

Študija MDV3100-03 (PREVAIL) (bolniki z metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Skupaj 1717 asimptomatskih ali bolnikov z blagimi simptomi, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so v razmerju 1:1 randomizirali v skupino, ki je prejela enzalutamid peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 872) ali placebo peroralno enkrat na dan (N = 845). Sodelovanje bolnikov z visceralno boleznijo, bolnikov z blagim do zmernim srčnim popuščanjem (razred I ali II po NYHA) v anamnezi in bolnikov, ki so jemali zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije, je bilo dovoljeno.

Bolniki s konvulzijami v anamnezi ali stanjem, zaradi katerega so nagnjeni h konvulzijam, in bolniki z zmerno ali hudo bolečino zaradi raka prostate, so bili izključeni. Zdravljenje v okviru študije se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (radiografsko potrjeno napredovanje bolezni, pojav z okostjem povezanega dogodka ali klinično napredovanje) in uvedbe citotoksične kemoterapije ali preučevanega zdravila, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 71 let (razpon od 42 do 93) in porazdelitev glede na raso je bila 77 % belcev, 10 % azijscev, 2 % črncev in 11 % druge ali neznane rase. Oseminšestdeset odstotkov (68 %) bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in 32 % bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 1. Ocena bolečine ob izhodišču je bila 0–1 (asimptomatsko) pri 67 % bolnikov in 2–3 (blagi simptomi) pri 32 % bolnikov, opredeljeno po skrajšanem vprašalniku BPI-SF (najhujša bolečina v zadnjih 24 urah na lestvici od 0 do 10). Približno 45 % bolnikov je imelo ob vstopu v študijo izmerljivo bolezen mehkega tkiva in 12 % bolnikov je imelo visceralne (pljuča in/ali jetra) metastaze.

Sočasna primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje in preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS - radiographic progression-free survival). Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so korist ocenili tudi s pomočjo časa do uvedbe citotoksične kemoterapije, najboljšega celokupnega odziva mehkega tkiva, časa do pojava prvega z okostjem povezanega dogodka, odziva PSA (zmanjšanje koncentracije za ≥ 50 % od izhodišča), časa do povečanja koncentracije PSA in časa do zmanjšanja skupne ocene FACT-P.

Radiografsko napredovanje bolezni je bilo ocenjeno s pomočjo študij sekvenčnega slikanja po kriterijih PCWG2 (PCWG2 - Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (za kostne lezije) in/ali kriterijih RECIST različica 1.1 (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (za lezije v mehkem tkivu). Pri analizi rPFS so uporabili centralno pregledane radiografske ocene napredovanja bolezni.

V vnaprej določenih vmesnih analizah celokupnega preživetja, po opaženih 540 primerih smrti, je zdravljenje z enzalutamidom pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z zdravljenjem s placebom z 29,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [ROg = 0,706 (95 % IZ: 0,60, 0,84), $p < 0,0001$]. Ko je bilo opaženih 784 primerov smrti, je bila narejena posodobljena analiza preživetja.

Rezultati analize so bili skladni z rezultati vmesnih analiz (preglednica 4, slika 6). V posodobljeni analizi je nadaljnje terapije za zdravljenje metastatskega KORP, ki lahko podaljšajo skupno preživetje, prejelo 52 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 81 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Končna analiza podatkov 5-letnega preskušanja PREVAIL je pokazala, da se je pri prejemnikih enzalutamida v primerjavi s prejemniki placeba ohranilo statistično značilno

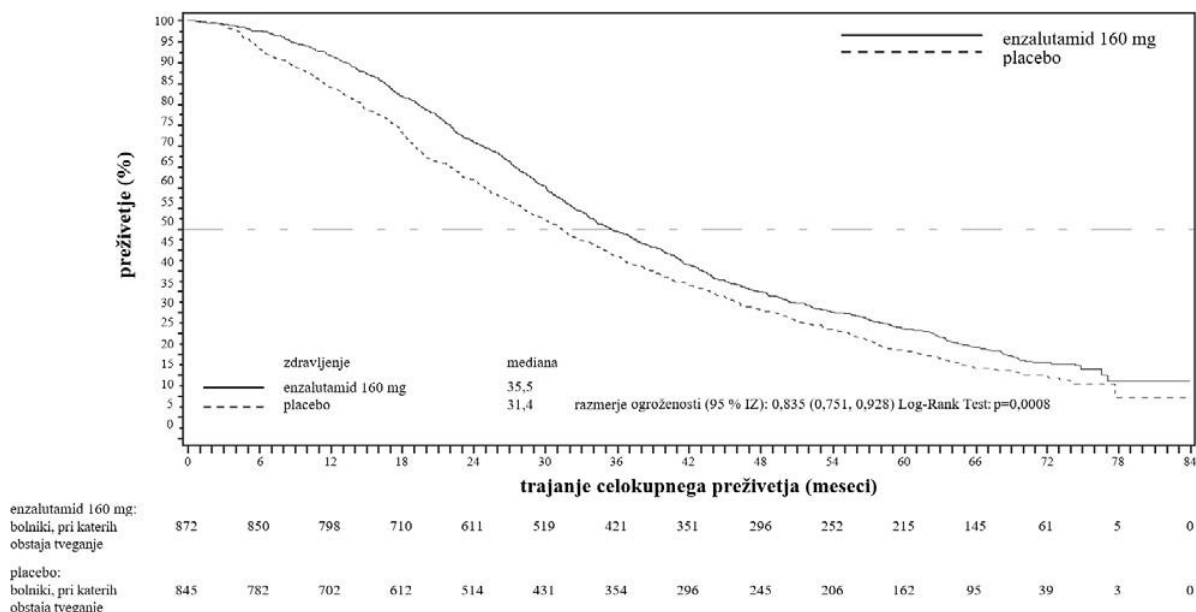
podaljšanje celokupnega preživetja [ROg = 0,835 (95 % IZ: 0,75, 0,93), vrednost p = 0,0008], čeprav je 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prešlo na enzalutamid. 5-letni delež celokupnega preživetja je bil v skupini z enzalutamidom 26 % in v skupini s placebom 21 %.

Preglednica 4: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom ali placebom v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

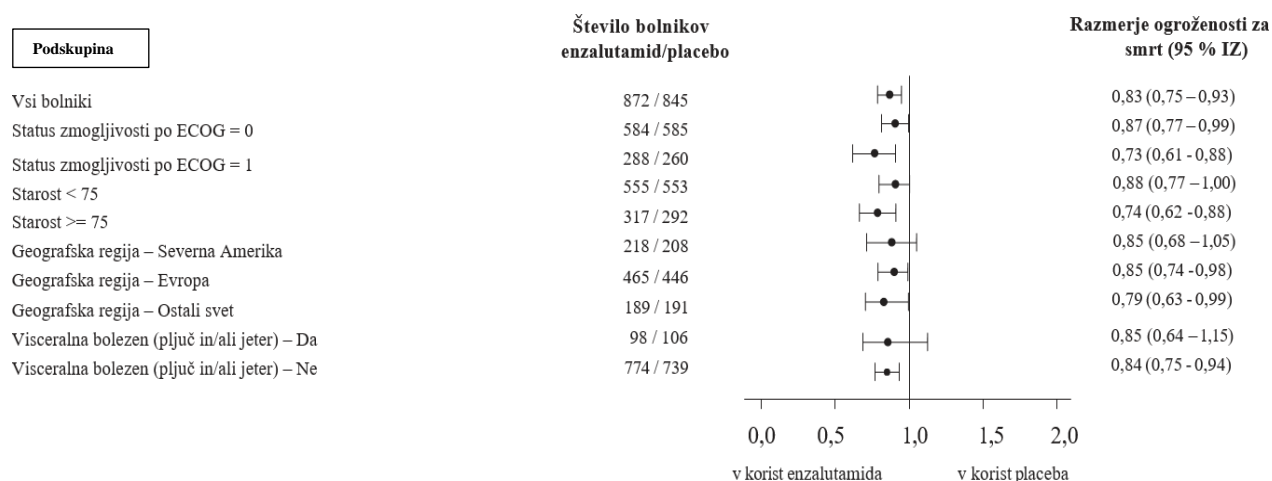
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vnaprej določena vmesna analiza		
Število smrti (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	32,4 (30,1, ND)	30,2 (28,0, ND)
vrednost p ¹	p < 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Posodobljena analiza preživetja		
Število smrti (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	35,3 (32,2, ND)	31,3 (28,8, 34,2)
vrednost p ¹	p = 0,0002	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Analiza 5-letnega preživetja		
Število smrti (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
vrednost p ¹	p = 0,0008	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

ND = ni doseženo.

1. Vrednost p je dobljena na podlagi nestratificiranega log-rang testa.
2. Razmerje ogroženosti je dobljeno na podlagi nestratificiranega modela sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist enzalutamida.



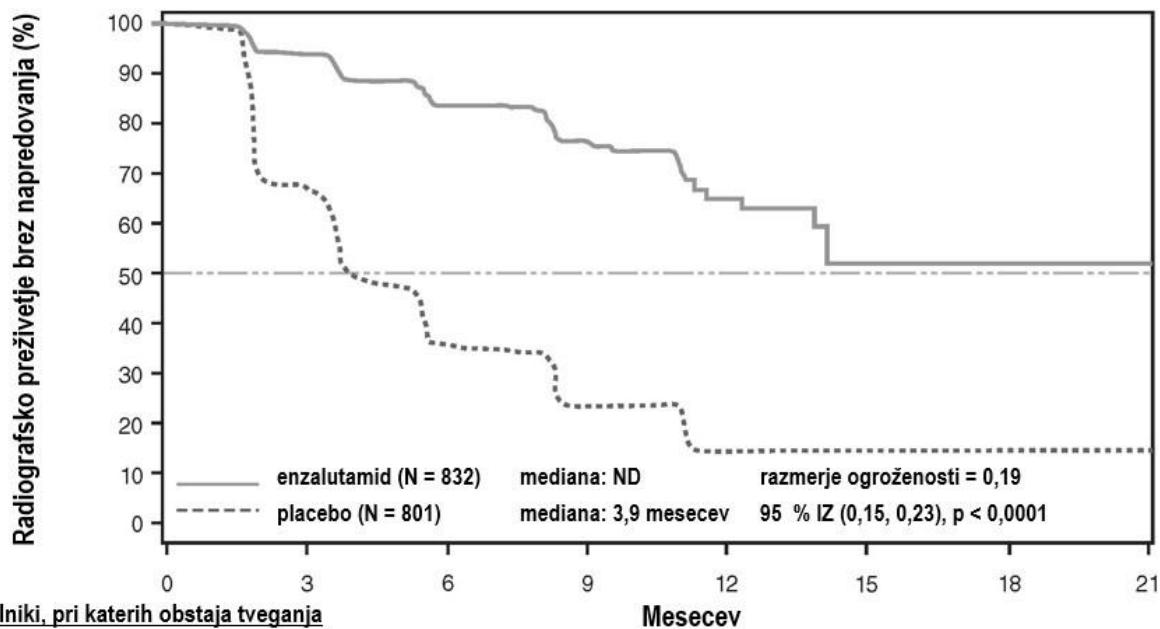
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja na podlagi 5-letne analize preživetja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)



Slika 7: 5-letna analiza celokupnega preživetja po podskupinah: razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

V vnaprej določenih analizah rPFS je bilo med zdravljenimi skupinami dokazano statistično značilno izboljšanje z 81,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja bolezni ali smrti [ROg = 0,19 (95 % IZ: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Dogodek je imelo 118 (14 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 321 (40 %) bolnikov, ki so dobivali placebo. Mediani rPFS ni bil dosežen (95 % IZ: 13,8, ni bil dosežen) v skupini, zdravljeni z enzalutamidom. V skupini, ki je prejela placebo je bil 3,9 meseca (95 % IZ: 3,7, 5,4) (slika 8). V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (npr. starost, status zmogljivosti po

ECOG ob izhodišču, koncentracije PSA in LDH ob izhodišču, seštevek po Gleasonu ob diagnozi in visceralna bolezen ob presejanju) je bila dosežena konsistentna korist pri rPFS. Vnaprej določena analiza spremljanja rPFS na podlagi raziskovalčeve ocene radiografskega napredovanja bolezni je dokazala statistično značilno izboljšanje med zdravljenimi skupinami z 69,3-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja bolezni ali smrti [ROg = 0,31 (95 % IZ: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. Mediano preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni je bilo 19,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,4 meseca v skupini s placebom.



Bolniki, pri katerih obstaja tveganja	Mesecev							
	0	3	6	9	12	15	18	21
enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

V času primarne analize je bilo randomiziranih 1.633 bolnikov.

Slika 8: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so bila statistično značilna izboljšanja dokazana tudi za naslednje prospektivno določene opazovane dogodke.

Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil 28,0 meseca za bolnike, ki so prejeli enzalutamid, in 10,8 meseca za bolnike, ki so prejeli placebo [ROg = 0,35 (95 % IZ: 0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

Delež bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, z merljivo boleznijo ob izhodišču, ki so imeli objektivni odziv mehkega tkiva, je bil 58,8 % (95 % IZ: 53,8, 63,7) v primerjavi s 5,0 % (95 % IZ: 3,0, 7,7) bolnikov, ki so dobivali placebo. Absolutna razlika v objektivnem odzivu mehkega tkiva med krakoma z enzalutamidom in placebom je bila [53,9 % (95 % IZ: 48,5,

59,1), $p < 0,0001$]. O celovitih odzivih so poročali pri 19,7 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in o delnih odzivih so poročali pri 39,1 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi s 3,9 % bolnikov, zdravljenih z placebom.

Enzalutamid je značilno zmanjšal tveganje pojava prvega z okostjem povezanega dogodka za 28 % [ROg = 0,718 (95 % IZ: 0,61, 0,84), $p < 0,0001$]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti zaradi raka prostate, patološki zlom kosti, utesnitev hrbtenjače ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 587 z okostjem povezanih dogodkov, 389 (66,3 %) od teh dogodkov je bilo obsevanj kosti, 79 dogodkov (13,5 %) kompresija hrbtne mozga, 70 dogodkov (11,9 %) patološki zlom kosti, 45 dogodkov (7,6 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 22 dogodkov (3,7 %) operacija kosti.

Pri bolnikih, ki so dobivali enzalutamid, je bila dokazana značilno višja skupna stopnja odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje koncentracije od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediani čas do povečanja koncentracije PSA po kriteriju PCWG2 je bil 11,2 meseca za bolnike, zdravljenje z enzalutamidom, in 2,8 meseca za bolnike, ki so dobivali placebo [ROg = 0,17 (95 % IZ: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Zdravljenje z enzalutamidom je zmanjšalo tveganje upada skupne ocene FACT-P za 37,5 % v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$). Mediani čas do upada skupne ocene FACT-P je bil 11,3 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,6 meseca v skupini s placebom.

Študija CRPC2 (AFFIRM) (bolniki z metastatskim KORP, ki so predhodno dobivali kemoterapijo)

Učinkovitost in varnost enzalutamida pri bolnikih z metastatskim KORP, ki so prejeli docetaxel in so uporabljali analog LHRH ali so opravili orhidektomijo, so ocenili v randomiziranem, s placebom kontroliranim multicentričnem kliničnem preskušanju 3. faze. Skupno 1199 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje enzalutamida peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan ($n = 800$) ali na prejemanje placeba enkrat na dan ($n = 399$). Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (dovoljeni največji dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana. Bolniki, randomizirani v en ali drug krak, so nadaljevali zdravljenje do napredovanja bolezni (ki je bilo opredeljeno kot radiografsko potrjeno napredovanje bolezni ali pojav z okostjem povezanega dogodka) oziroma do uvedbe novega sistemskega antineoplastičnega zdravljenja, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali umika.

Naslednje demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 41 do 92). Porazdelitev po rasah je bila: 93 % belcev, 4 % črncev, 1 % Azijcev in 2 % drugih. Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0-1 pri 91,5 % bolnikov in 2 pri 8,5 % bolnikov; 28 % je imelo povprečno oceno na osnovi kratkega vprašalnika o bolečini (BPI - Brief Pain Inventory) ≥ 4 (povprečna vrednost bolnikove najhujše bolečine v predhodnih 24 urah, izračunana za sedem dni pred randomizacijo). Večina (91 %) bolnikov je imela metastaze v kosteh, 23 % pa jih je imelo visceralno prizadetost pljuč in/ali jeter. Ob vstopu v študijo je imelo samo povečano koncentracijo PSA 41 % randomiziranih bolnikov, radiografsko napredovanje bolezni pa je imelo 59 % bolnikov.

Enainpetdeset odstotkov (51 %) bolnikov je ob izhodišču prejelo difosfonate.

Študija AFFIRM ni vključila bolnikov s stanji, ki bi lahko povečala nagnjenost h konvulzijam (glejte poglavje 4.8), ali uporabo zdravil, za katera je znano, da zmanjšajo prag za konvulzije. Prav tako ni vključila bolnikov s klinično pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi, npr. z neurejeno hipertenzijo, nedavnim miokardnim infarktom ali nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem v razredu III ali IV po NYHA (razen če je bil iztisni delež ≥ 45 %), klinično pomembnimi motnjami srčnega ritma ali AV-blokom (brez stalnega srčnega spodbujevalnika).

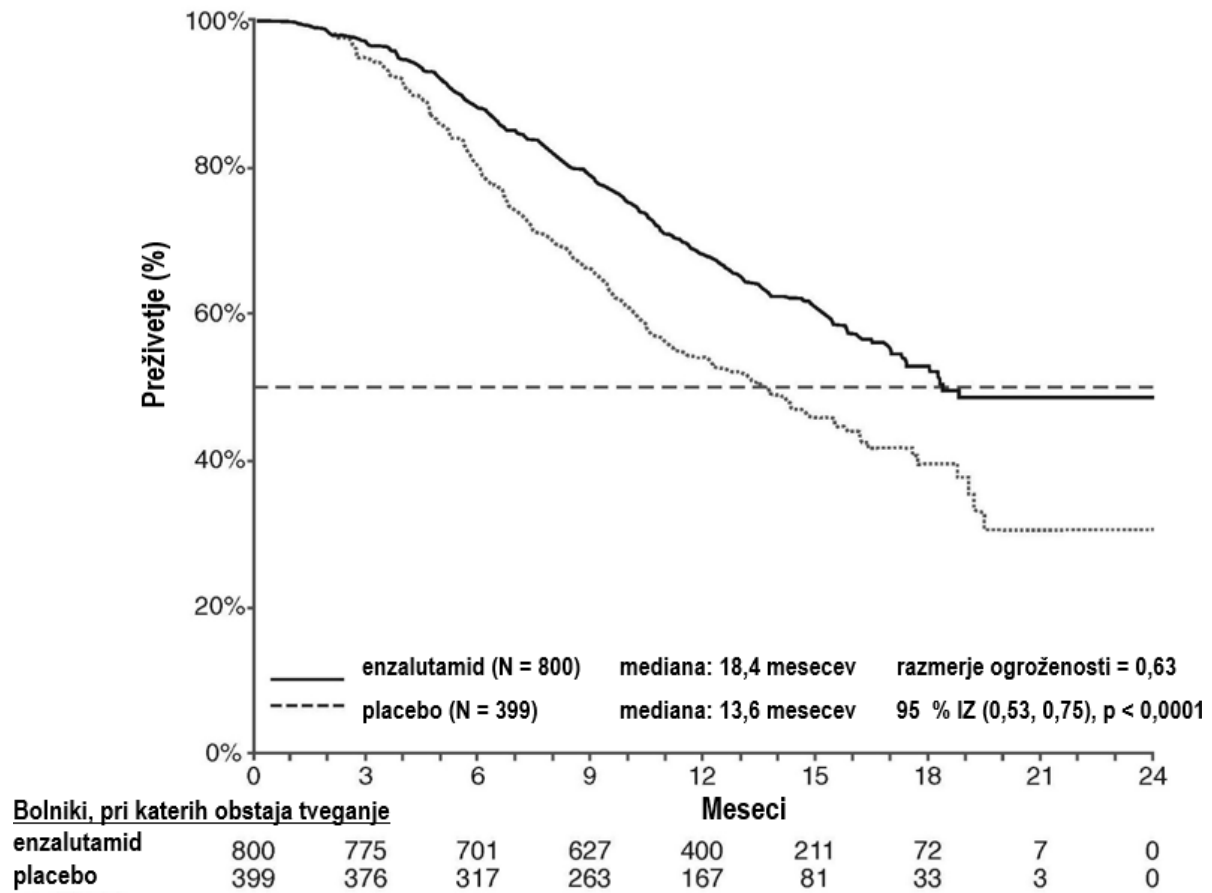
V protokolu vnaprej določena vmesna analiza po 520 smrtih je pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, pokazala statistično značilno superiornost glede celokupnega preživetja v primerjavi s placebo (preglednica 5 in sliki 9 in 10).

Preglednica 5: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih ali z enzalutamidom ali s placebo v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja [ITT])

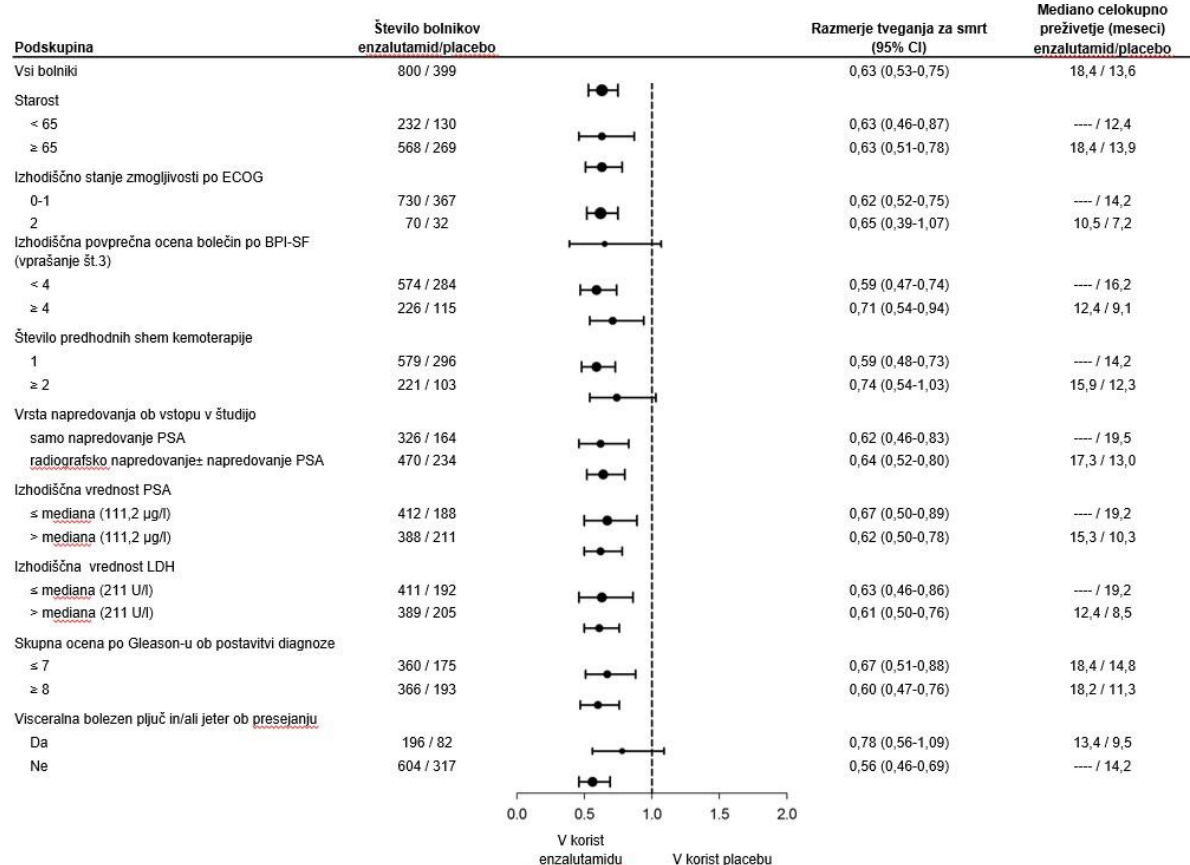
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrti (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	18,4 (17,3, ND)	13,6 (11,3, 15,8)
Vrednost p ¹	p < 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

ND = ni doseženo.

1. Vrednost p je dobljena na podlagi log-rang testa s stratifikacijo po oceni stanja zmogljivosti ECOG (0-1 v primerjavi z 2) in povprečno oceno bolečine (< 4 v primerjavi z ≥ 4).
2. Razmerje ogroženosti je dobljeno na podlagi stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist enzalutamida.



Slika 9: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form): skrajšan vprašalnik za opis bolečine; PSA: za prostato specifični antigen

Slika 10: Celokupno preživetje po podskupinah v študiji AFFIRM – razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so bili v korist enzalutamida tudi ključni sekundarni opazovani dogodki (povečana koncentracija PSA, preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja boleznin in čas do prvega z okostjem povezanega dogodka) in so bili statistično značilni po prilagoditvi za večkratna testiranja.

Preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja boleznin, ki ga je ocenil raziskovalec na podlagi RECIST v1.1 za mehka tkiva in pojav 2 ali več kostnih lezij na slikanjih kosti, je bilo pri prejemnikih enzalutamida 8,3 meseca in pri prejemnikih placeba 2,9 meseca [ROg = 0,40 (95 % IZ: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. Analiza je zajela 216 smrti brez dokumentiranega napredovanja in 645 dokumentiranih dogodkov napredovanja; od tega jih je bilo 303 (47 %) posledica napredovanja v mehkih tkivih, 268 (42 %) napredovanja kostnih lezij in 74 (11 %) napredovanja tako v mehkih tkivih kot kostnih lezij.

Med prejemniki enzalutamida se je koncentracija PSA zmanjšala za 50 % pri 54,0 % bolnikov in za 90 % pri 24,8 % bolnikov, med prejemniki placeba pa za 50 % pri 1,5 % in za 90 % pri

0,9 % bolnikov ($p < 0,0001$). Mediani čas do povečanja koncentracije PSA je bil med prejemniki enzalutamida 8,3 meseca in med prejemniki placeba 3,0 mesece [ROg = 0,25 (95 % IZ: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$].

Mediani čas do prvega z okostjem povezanega dogodka je bil med prejemniki enzalutamida 16,7 meseca in med prejemniki placeba 13,3 meseca [ROg = 0,69 (95 % IZ: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti, patološki zlom kosti, kompresija hrbtnega mozga ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 448 z okostjem povezanih dogodkov; 277 (62 %) od teh dogodkov je bilo obsevanj kosti, 95 dogodkov (21 %) kompresija hrbtnega mozga, 47 dogodkov (10 %) patološki zlom kosti, 36 dogodkov (8 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 7 dogodkov (2 %) operacija kosti.

Študija 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu pri bolnikih z mKORP)

To je bila neprimerjalna raziskava z enim krakom pri 214 bolnikih z napredujočim mKORP, ki so prejeli enzalutamid (160 mg enkrat dnevno) po vsaj 24 tednih predhodnega zdravljenja z abirateron acetatom in prednizonom. Mediani čas preživetja brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS), ki je bil primarni cilj študije, je bila 8,1 meseca (95 % IZ: 6,1, 8,3). Mediano skupno preživetje ni bilo doseženo.

Odziv PSA (opredeljen kot zmanjšanje koncentracije za ≥ 50 % od izhodišča) je bil 22,4 % (95 % IZ: 17,0, 28,6).

Za 69 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 7,9 meseca (95 % IZ: 5,5, 10,8). Odziv PSA je bil 23,2 % (95 % IZ: 13,9, 34,9). Za 145 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 8,1 meseca (95 % IZ: 5,7, 8,3). Odziv PSA je bil 22,1 % (95 % IZ: 15,6, 29,7).

Čeprav so imeli nekateri bolniki omejen odziv na zdravljenje z enzalutamidom po abirateronu, razlog za to ugotovitev trenutno ni znan. Glede na načrt raziskave ni možno prepoznati bolnikov, ki bi imeli največje koristi od zdravljenja, niti ni možno prepoznati v kašnem zaporedju naj se uporabljata enzalutamid in abirateron, da bi bilo to najbolj optimalno.

Starejši

Od 4168 bolnikov v kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so prejeli enzalutamid, jih je bilo 3265 (78 %) starih 65 let ali več in 1469 (35 %) starih 75 let ali več. Med temi starejšimi bolniki in mlajšimi bolniki v celoti niso opazili razlik glede varnosti in učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z enzalutamidom za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu prostate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enzalutamid je slabo topen v vodi. Topnost enzalutamida je povečana s pomočjo kaprilat kaprinat makrogolglicerola kot emulgatorja/površinsko aktivne snovi. V predkliničnih študijah je bila absorpcija enzalutamida povečana, če je le-ta bil raztopljen v kaprilat kaprinat makrogolglicerolu.

Farmakokinetiko enzalutamida so ocenili pri bolnikih z rakom prostate in pri zdravih moških preiskovancih. Povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 5,8 dni (razpon: od 2,8 do 10,2 dni), stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v približno enem mesecu. Med vsakodnevno peroralno uporabo se enzalutamid kopiči približno 8,3-kratno v primerjavi s posameznim odmerkom. Dnevna nihanja koncentracije v plazmi so majhna (razmerje med največjo in najmanjšo 1,25). Očistek enzalutamida poteka predvsem s presnovo v jetrih. Pri tem nastane aktiven presnovek, ki je enako aktiven kot enzalutamid in v plazmi kroži s približno enako koncentracijo kot enzalutamid.

Absorpcija

Peroralno absorpcijo filmsko obloženih tablet enzalutamida so ocenili pri zdravih moških prostovoljcih po enkratnem 160-mg odmerku enzalutamida v obliki filmsko obloženih tablet. Za napoved farmakokinetičnega profila v stanju dinamičnega ravnovesja sta bila uporabljena farmakokinetično modeliranje in simulacija. Na podlagi teh napovedi in drugih podpornih podatkov je mediani čas do dosežene največje koncentracije (C_{max}) enzalutamida v plazmi 2 uri (razpon: od 0,5 do 6 ur). Farmakokinetični profil enzalutamida in njegovih aktivnih presnovkov je v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo filmsko obloženih tablet podoben kot med uporabo mehkih kapsul enzalutamida. Po peroralni uporabi mehkih kapsul (160 mg enzalutamida na dan) pri bolnikih z metastatskim KORP je bila povprečna C_{max} v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja za enzalutamid 16,6 mg/l (KV 23 %) in za njegov aktivni presnovek 12,7 mg/l (KV 30 %).

Na podlagi študije masnega ravnovesja pri človeku je bila peroralna absorpcija enzalutamida ocenjena na vsaj 84,2 %. Enzalutamid ni substrat efluksnih prenašalcev P-gp ali BCRP.

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije. V kliničnih preskušanjih so enzalutamid uporabljali ne glede na hrano.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V/F) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 110 l (KV 29 %). Volumen porazdelitve enzalutamida je večji od volumna celotne telesne vode. To kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev. Študije na glodalcih kažejo, da enzalutamid in njegov aktivni presnovek prehajata skozi krvno-

možgansko pregrado.

Enzalutamid je 97- do 98-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Aktivni presnovek je 95-odstotno vezan na beljakovine v plazmi. *In vitro* ni prišlo do izpodrivanja pri vezavi na beljakovine med enzalutamidom in drugimi zdravili, ki se močno vežejo (varfarin, ibuprofen in salicilna kislina).

Biotransformacija

Enzalutamid se izdatno presnavlja. V človeški plazmi sta dva glavna presnovka: N-desmetil-enzalutamid (aktiven) in karboksilnokislinski derivat (neaktiven). Enzalutamid se presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5); oba igrata vlogo pri nastanku aktivnega presnovka. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* presnovi v presnovek karboksilne kisline s karboksilesterazo 1, ki ima tudi manjšo vlogo pri presnovi enzalutamida v presnovek karboksilne kisline. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* ni presnovil z encimi skupine CYP.

V pogojih klinične uporabe enzalutamid močno inducira CYP3A4, zmerno inducira CYP2C9 in CYP2C19 ter nima klinično pomembnega vpliva na CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Povprečni navidezni očistek (CL/F) enzalutamida je pri bolnikih od 0,520 do 0,564 l/h.

Po peroralni uporabi ¹⁴C-enzalutamida se 84,6 % radioaktivnosti izloči do 77. dne po odmerku: 71,0 % v urinu (v prvi vrsti kot neaktivni presnovek in le v sledih kot enzalutamid in aktivni presnovek), 13,6 % pa v blatu (0,39 % odmerka kot nespremenjeni enzalutamid).

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali OCT1; in N-desmetil enzalutamid ni substrat za P-gp ali BCRP.

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid in njegovi glavni presnovki v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ali OAT1.

Linearnost

V razponu odmerkov od 40 do 160 mg niso opazili večjih odklonov od sorazmernosti odmerka. C_{min} enzalutamida in aktivnega presnovka sta pri posameznih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja ostali stalni med več kot eno leto trajajočim kroničnim zdravljenjem. To kaže na časovno linearno farmakokinetiko, potem ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

Okvara ledvic

Formalne študije uporabe enzalutamida pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Bolniki s kreatininom v serumu > 177 μmol/l (2 mg/dl) so bili izključeni iz kliničnih študij. Na podlagi

populacijske farmakokinetične analize odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z izračunano vrednostjo očistka kreatinina ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$) (ocenjeno s formulo po Cockcroftu in Gaultu). Uporabe enzalutamida niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ali končno odpovedjo ledvic; pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. Ni verjetno, da bi intermitentna hemodializa ali kontinuirana ambulantna peritonealna dializa odstranili enzalutamid v pomembni meri.

Okvara jeter

Okvara jeter ni imela izrazitega vpliva na celokupno izpostavljenost enzalutamidu ali njegovim aktivnim presnovkom. Vseeno je bil razpolovni čas enzalutamida pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravo kontrolo podvojen (10,4 dni v primerjavi z 4,7 dni), kar je lahko povezano s povečano porazdelitvijo v tkivih.

Farmakokinetiko enzalutamida so raziskali pri preiskovancih z izhodiščno blago (Child-Pugh A; $n = 6$), zmerno (Child-Pugh B; $n = 8$) ali hudo (Child-Pugh C; $n = 8$) okvaro jeter in 22 usklajenih primerjalnih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Po enkratnem peroralnem odmerku enzalutamida (160 mg) se je pri bolnikih z blago okvaro jeter AUC enzalutamida povečala za 5 %, C_{max} pa za 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 29 %, C_{max} pa zmanjšala za 11 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 5 %, C_{max} pa zmanjšala za 41 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Skupna AUC nevezanega enzalutamida in njegovega aktivnega presnovka se je pri bolnikih z blago okvaro jeter povečala za 14 % in C_{max} za 19 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 14 % in C_{max} zmanjšala za 17 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 34 % in C_{max} zmanjšala za 27 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

Rasa

Večina bolnikov v kontroliranih kliničnih študijah ($> 75 \%$) je bila belcev. Farmakokinetični podatki, zbrani v študijah pri japonskih in kitajskih bolnikih z rakom prostate, ne kažejo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med populacijami. Podatki ne zadoščajo za ocenitev možnih razlik v farmakokinetiki enzalutamida pri drugih rasah.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza pri starejši populaciji ni pokazala, da bi starost klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enzalutamida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje enzalutamida brejim mišim je povzročilo večjo incidenco embrio-fetalnih smrti in zunanjih sprememb ter sprememb okostja. Reprodukcijskih študij z enzalutamidom niso izvedli. A v študijah na podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so zabeležili atrofijo, aspermijo/hipospermijo in hipertrofijo/hiperplazijo reproduktivnega sistema. To se

sklada s farmakološkim delovanjem enzalutamida. V študijah na miših (4 tedni), podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so bile z enzalutamidom povezane spremembe reproduktivnih organov zmanjšanje mase organov z atrofijo prostate in epididimisa. Hipertrofijo in/ali hiperplazijo Leydigovih celic so opazili pri miših (4 tedni) in psih (39 tednov). Med drugimi spremembami reproduktivnih tkiv so bile hipertrofija/hiperplazija hipofize in atrofija seminalnih vezikul pri podganah ter testikularna hipospermija in degeneracija semenskih tubulov pri psih. Razlike med spoloma so opazili v mlečnih žlezah podgan (atrofija pri samcih in lobularna hiperplazija pri samicah). Spremembe reproduktivnih organov obeh živalskih vrst so se skladale s farmakološko aktivnostjo enzalutamida in so izginile ali so se delno popravile po 8-tedenskem obdobju okrevanja. Drugih pomembnih sprememb v klinični patologiji ali histopatologiji katerega koli drugega organskega sistema (vključno z jetri) ni bilo ne pri eni ne pri drugi vrsti.

Študije pri brejih podganah so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki prenašajo tudi na zarodke. Po peroralnem dajanju radio-označenega ^{14}C -enzalutamida podganam v 14. dnevu brejosti v odmerku 30 mg/kg ($\sim 1,9$ kratnik največjega človeškega odmerka), je največja radioaktivnost pri plodu dosežena 4 ure po dajanju in je bila manjša od vrednosti v plazmi samice. Razmerje tkivo/plazma je bilo 0,27. V 72 urah po dajanju je bila radioaktivnost v plodu zmanjšana na 0,08 kratnik maksimalne koncentracije.

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri podganah. Po peroralnem dajanju radio-označenega ^{14}C -enzalutamida podganam v laktaciji v odmerku 30 mg/kg ($\sim 1,9$ kratnik največjega človeškega odmerka), je največja radioaktivnost v mleku dosežena 4 ure po dajanju in je bila do 3,54-krat večja od koncentracije v plazmi samice. Rezultati študije so tudi pokazali, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki z mlekom prenesejo v tkiva mladičev podgan in se posledično izločijo.

Enzalutamid v standardni skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo* ni imel genotoksičnih učinkov. Šestmesečna študija na transgenskih miših rasH2 ni pokazala kancerogenega potenciala enzalutamida (odsotnost neoplastičnih sprememb) v odmerkih do 20 mg/kg na dan ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), s katerimi je bila v plazmi dosežena raven izpostavljenosti podobna klinični izpostavljenosti ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) pri bolnikih z mKORP, ki prejemajo 160 mg na dan.

Vsakodnevna 2-letna uporaba enzalutamida je pri podganah povečala pojavnost neoplastičnih sprememb. Te so vključevale benigni timom, fibroadenom mlečnih žlez, benigne tumorje Leydigovih celic v testisih ter papilom urotelija in karcinom sečnega mehurja pri moških, oz. benigne tumorje granuloznih celic jajčnika pri ženskah, ter adenom distalnega dela hipofize pri obeh spolih. Pomembnosti ugotovitve timoma, adenoma hipofize in fibroadenoma mlečnih žlez, kot tudi papiloma urotelija ter karcinoma sečnega mehurja za ljudi ni mogoče izključiti.

Enzalutamid *in vitro* ni bil fototoksičen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat
laktoza monohidrat
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
makrogol
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC//Aluminijev pretisni omot
HDPE plastenka s sušilnim sredstvom, zaprta z za otroke varnim polipropilenskim navojnim pokrovčkom in z indukcijsko zavarjeno folijo.

Pakiranja 40 mg filmsko obložene tablete:

pretisni omot:

- 28 in 112 filmsko obloženih tablet (v pretisnih omotih ali pretisnih omotih v zgibanki)

- 28x1 in 112 x 1 filmsko obloženih tablet (v deljivih pretisnih oмотih s posameznimi odmerki)

plastenka:

- 112 filmsko obloženih tablet

pakiranja 80 mg filmsko obložene tablete:

pretisni oмот:

- 14 in 56 filmsko obloženih tablet (v pretisnih oмотih ali pretisnih oмотih v zgibanki)
- 14 x 1 in 56 x 1 filmsko obloženih tablet (v deljivih pretisnih oмотih s posameznimi odmerki)

plastenka:

- 56 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Z zdravilom Enzalutamid Sandoz ne smejo rokovati nobene druge osebe razen bolnika ali njegovih negovalcev. Zaradi svojega mehanizma delovanja in embriofetotoksičnosti, opažene pri miših, lahko enzalutamid škoduje razvijajočemu se plodu. Ženske, ki so noseče ali bi lahko zanosile, ne smejo rokovati z zlomljenimi ali poškodovanimi tabletami brez zaščite, npr. rokavic. Glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti. Filmsko obloženih tablet se ne sme gristi, lomiti oziroma drobiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03011/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 6. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 11. 2023