

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Xtandi
40 mg
kapsula, meka
enzalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xtandi 40 mg kapsula, meka
Jedna meka kapsula sadrži 40 mg enzalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna meka kapsula sadrži 57,8 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.
Bijele do gotovo bijele duguljaste meke kapsule (približno 20 mm x 9 mm) s otisnutom oznakom "ENZ" crnom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xtandi je indiciran:

- kao monoterapija ili u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena za liječenje odraslih muškaraca s nemetastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer, nmHSPC) s visokorizičnim biokemijskim recidivom (engl. biochemical recurrent, BCR) koji nisu kandidati za spasonosnu (tzv. „salvage”) radioterapiju (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) (vidjeti dio 5.1)
- za liječenje odraslih muškaraca s visokorizičnim nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. castration-resistant prostate cancer, CRPC) (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje odraslih muškaraca sa metastatskim CRPC-om koji su asimptomatski ili s blagim simptomima nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena a u kojih hemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim CRPC-om u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon terapije docetakselom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje enzalutamidom treba biti inicirano od strane ljekara specijaliste i biti pod nadzorom ljekara specijaliste koji ima iskustva u liječenju raka prostate.

Doziranje

Preporučena doza je 160 mg enzalutamida (četiri meke kapsule od 40 mg) primijenjena kao jedna peroralna doza dnevno.

Farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) potrebno je nastaviti tijekom čitavog trajanja liječenja u bolesnika s CRPC-om ili mHSPC-om kod kojih nije izvršena hirurška kastracija.

Bolesnici s nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om mogu se liječiti lijekom Xtandi s ili bez analoga LHRH-a. U bolesnika koji primaju lijek Xtandi s ili bez analoga LHRH-a liječenje se može privremeno prekinuti ako vrijednost prostata specifičnog antigena (PSA) nije mjerljiva ($< 0,2$ ng/ml) nakon 36 tjedana terapije. Liječenje treba nastaviti kada se vrijednost PSA poveća na $\geq 2,0$ ng/ml u bolesnika prethodno podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji ili na $\geq 5,0$ ng/ml u bolesnika prethodno liječenih primarnom radioterapijom. Ako je vrijednost PSA mjerljiva ($\geq 0,2$ ng/ml) nakon 36 tjedana terapije, liječenje treba nastaviti (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnik propusti uzeti Xtandi u uobičajeno vrijeme, propisanu dozu treba uzeti čim bliže uobičajenom vremenu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu cijeli jedan dan, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Ako bolesnik razvije toksičnost stupnja ≥ 3 ili nepodnošljivo neželjeno dejstvo, uzimanje lijeka treba obustaviti na tjedan dana ili dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 2 , a zatim nastaviti istom ili nižom dozom (120 mg ili 80 mg) ako je to opravdano.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP2C8

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu jakih inhibitora CYP2C8, ukoliko je to moguće. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, doza enzalutamida mora biti smanjena na 80 mg jedanput na dan. Ako se prekine istovremena primjena jakog inhibitora CYP2C8, dozu enzalutamida treba vratiti na razinu koja je primjenjivana prije početka primjene jakog inhibitora CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, odnosno C). Produljeni poluvijek lijeka bio je zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bolesti bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enzalutamida u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju liječenja odraslih muškaraca s CRPC-om, mHSPC-om ili nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om.

Populacija bolesnika koji imaju poteškoće s gutanjem / disfagiju u anamnezi

Enzalutamid je dostupan i u obliku tableta (40 mg i 80 mg) za bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem velikih kapsula ili za bolesnike s disfagijom u anamnezi.

Način primjene

Xtandi je namijenjen za peroralnu primjenu. Meke kapsule se ne smiju žvakati, otapati ni otvarati te ih treba progutati cijele s dovoljnom količinom vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.6 i 6.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Rizik od napada

Primjena enzalutamida povezana je s napadima (vidjeti dio 4.8). Odluka o nastavku terapije kod bolesnika koji imaju napade, bi se trebala donositi razmatrajući svaki slučaj ponaosob.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod bolesnika koji su primali Xtandi prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.8). PRES je rijetki, reverzibilni, neurološki poremećaj koji se može manifestirati simptomima koji se brzo razvijaju, a koji uključuju napad, glavobolju, smetenost, sljepilo i druge poremećaje vida kao i neurološke poremećaje, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je snimanje mozga (brain imaging), po mogućnosti magnetna rezonanca (MRI). Kod bolesnika kod kojih se razvije PRES, preporučuje se prekid terapije s lijekom Xtandi.

Druge primarne zloćudne bolesti

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su slučajevi drugih primarnih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih enzalutamidom. U kliničkim ispitivanjima faze III najčešće prijavljeni događaji u bolesnika liječenih enzalutamidom, koji su prijavljeni češće nego uz placebo, bili su rak mokraćnog mjehura (0,3%), adenokarcinom kolona (0,2%), karcinom tranzicijskih stanica (0,2%) i maligni melanom (0,2%) .

Bolesnike treba uputiti da odmah potraže ljekarsku pomoć ako primijete znakove krvarenja u probavnom sustavu, makroskopsku hematuriju ili ako se tijekom liječenja enzalutamidom razviju drugi simptomi, kao što su dizurija ili hitna potreba za mokrenjem.

Istovremena primjena s drugim lijekovima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih često primjenjivanih lijekova (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Stoga je prilikom započinjanja liječenja enzalutamidom potrebno napraviti pregled svih lijekova koje bolesnik istovremeno uzima. Istovremenu primjenu enzalutamida s lijekovima koji su osjetljivi supstrati mnogih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5) potrebno je izbjegavati ukoliko je njihov terapijski učinak od velike važnosti za bolesnika, a prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelotvornosti ili koncentracija u plazmi.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu s varfarinom i antikoagulansima sličnima kumarinu. Ako se Xtandi primjenjuje istovremeno s antikoagulansom koji se metabolizira putem CYP2C9 (kao što je varfarin ili acenokumarol) potrebno je dodatno pratiti INR (eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, jer enzalutamid nije ispitan u ovoj populaciji bolesnika.

Teško oštećenje funkcije jetre

Produljeni poluvijek lijeka koji je bio zabilježen kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, može biti povezan s povećanom distribucijom u tkiva. Klinički značaj ovog zapažanja za sada je nepoznat. Ipak, očekuje se produljeno vrijeme do postizanja koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, a vrijeme do maksimalnog farmakološkog učinka kao i vrijeme za početak i prekid indukcije enzima (vidjeti dio 4.5) može biti produljeno.

Nedavna kardiovaskularna bolest

Ispitivanja faze III nisu uključivala bolesnike s nedavnim infarktom miokarda (u zadnjih 6 mjeseci) ili nestabilnom anginom (u zadnja 3 mjeseca), NYHA (eng. *New York Heart Association*) stadijem III ili IV srčanog zatajenja osim ako je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) LVEF \geq 45%, bradikardijom ili nekontroliranom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je Xtandi propisan takvim bolesnicima.

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval

Kod bolesnika sa rizičnim faktorima za produljenje QT intervala u anamnezi i kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) ljekar treba procijeniti odnos rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja lijeka Xtandi.

Primjena s hemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene lijeka Xtandi i citotoksične hemoterapije nije utvrđena. Istovremena primjena enzalutamida nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (vidjeti dio 4.5); ipak, porast učestalosti neutropenije izazvane docetakselom ne može se isključiti.

Teške kožne reakcije

Kod primjene enzalutamida prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti opasan po život ili imati smrtni ishod.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, treba odmah prekinuti liječenje enzalutamidom i razmotriti odgovarajuće zamjensko liječenje (prema potrebi).

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na, osip ili edem lica, jezika, usana ili ždrijela koji su zabilježeni tijekom uzimanja enzalutamida (vidjeti dio 4.8).

Xtandi kao monoterapija u bolesnika s nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om

Rezultati EMBARK ispitivanja ukazuju na to da primjena lijeka Xtandi kao monoterapije i u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena nisu jednakovrijedne opcije liječenja u bolesnika s nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Lijek Xtandi u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena smatra se preferiranom opcijom liječenja osim u slučajevima u kojima dodavanje terapije deprivacijom androgena može rezultirati neprihvatljivom toksičnošću ili rizikom.

Disfagija povezana s formulacijom lijeka

Postoje prijave bolesnika koji su imali poteškoće s gutanjem lijeka Xtandi, uključujući prijave gušenja. Poteškoće s gutanjem i događaji gušenja većinom su prijavljeni za formulaciju kapsule, što bi moglo biti povezano s većom dimenzijom ove formulacije lijeka. Bolesnicima treba savjetovati da kapsule progutaju cijele s dovoljnom količinom vode.

Bolesnicima koji imaju poteškoća s gutanjem velikih kapsula ili bolesnicima s disfagijom u anamnezi preporučuje se da uzimaju enzalutamid u formulaciji tablete.

Pomoćne tvari

Xtandi sadrži 57,8 mg sorbitola (E420) po mekoj kapsuli.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidom

Inhibitori CYP2C8

CYP2C8 igra važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog djelatnog metabolita. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvaput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 326%, dok se C_{max} enzalutamida smanjio za 18%. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog aktivnog metabolita, AUC se povećao za 77%, dok se C_{max} smanjio za 19%. Jake inhibitore (npr. gemfibrozil) CYP2C8 treba izbjegavati ili primjenjivati s oprezom tijekom liječenja enzalutamidom. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida potrebno je smanjiti na 80 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP3A4 itakonazola (200 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida povećao se za 41% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC se povećao za 27%, dok je C_{max} opet ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s inhibitorima CYP3A4.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

Nakon peroralne primjene umjerenog CYP2C8 i snažnog CYP3A4 induktora rifampicina (600 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida i aktivnog metabolita smanjio se za 37% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s induktorima CYP2C8 ili CYP3A4.

Mogućnost utjecaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i povećava sintezu mnogih enzima i transportera, stoga je interakcija s mnogim često primjenjivanim lijekovima, koji su supstrati enzima ili transportera, očekivana. Smanjenje koncentracije u plazmi može biti značajno i može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog učinka. Prisutan je također i rizik od povećanog stvaranja djelatnih metabolita. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 te uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazu (UGT-glukuronid konjugacijski enzimi). Određeni transporteri također mogu biti inducirani npr. MRP2 (eng. *multidrug resistance-associated protein 2*), te OATP1B1 (eng. *organic anion transporting polypeptide 1B1*).

Ispitivanja *in vivo* su pokazala da je enzalutamid jaki induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19. Istovremena primjena enzalutamida (160 mg jedanput na dan) uz jednokratne peroralne doze osjetljivih supstrata CYP u bolesnika s karcinomom prostate dovela je do smanjenja AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za 86%, smanjenje AUC S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 56% i smanjenja AUC omeprazola (supstrata CYP2C19) za 70%. Postoji mogućnost da je bila inducirana i UGT1A1. U kliničkom ispitivanju na bolesnicima sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, Xtandi (160 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (75 mg/m² u infuziji svaka 3 tjedna). AUC docetaksela smanjio se za 12% [odnos geometrijske sredine (eng. *geometric mean ratio - GMR*) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] dok se je C_{max} smanjio za 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Interakcije s određenim lijekovima koji se eliminiraju putem metabolizma ili aktivnog transporta su očekivane. Ukoliko je njihov terapijski učinak od velike važnosti za bolesnika, i prilagodba doze nije jednostavna jer se temelji na praćenju djelatnosti ili koncentracija u plazmi, ove lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Smatra se da je rizik od jetrenog oštećenja nakon primjene paracetamola veći u bolesnika koji istovremeno uzimaju induktore enzima.

Skupine lijekova kod kojih može doći do interakcija uključuju, između ostalih, i sljedeće:

- analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproična kiselina)
- antipsihotike (npr. haloperidol)

- antitrombotike (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogrel)
- beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)
- blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčane glikozide (npr. digoksin)
- kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- antivirusne lijekove protiv HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresive (npr. takrolimus)
- inhibitore protonске pumpe (npr. omeprazol)
- statine koje metabolizira CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- hormone štitne žlijezde (npr. levotiroksin).

Puni indukcijski potencijal enzalutamida ne mora nastupiti do približno 1 mjesec nakon početka liječenja, kad se postigne stanje dinamičke ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, iako se neki učinci indukcije mogu pojaviti i ranije. U bolesnika koji uzimaju lijekove koji su supstrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1 treba procijeniti mogući gubitak farmakoloških učinaka (ili pojačanja učinaka u slučajevima u kojima se stvaraju aktivni metaboliti) tijekom prvog mjeseca liječenja enzalutamidom i po potrebi razmotriti prilagodbu doze. S obzirom na dugi poluvijek enzalutamida (5,8 dana, vidjeti dio 5.2), učinci na enzime mogu trajati još mjesec dana ili dulje nakon prestanka primjene enzalutamida. Nakon prestanka liječenja enzalutamidom može biti potrebno postupno smanjivanje doze istovremeno primjenjivanog lijeka.

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jedanput na dan) nije prouzročio klinički važne promjene u AUC ili C_{max} kofeina (supstrat CYP1A2) ili pioglitazona (supstrat CYP2C8). AUC pioglitazona povećao se za 20%, dok se C_{max} snizio za 18%. AUC kofeina snizio se za 11%, dok se C_{max} snizio za 4%. Nije indicirana prilagodba doze kad se supstrat CYP1A2 ili CYP2C8 primjenjuje istovremeno s lijekom Xtandi.

Supstrati P-glikoproteina

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid može inhibirati efluksni transporter P-gp. Blagi inhibicijski učinak enzalutamida, u stanju dinamičke ravnoteže, na P-gp uočen je u ispitivanju u bolesnika s karcinomom prostate koji su primili jednu peroralnu dozu supstrata P-gp-a digoksina, prije i istodobno s enzalutamidom (istodobna primjena uslijedila je nakon najmanje 55 dana doziranja enzalutamida od 160 mg jedanput na dan). AUC i C_{max} digoksina povećali su se za 33% odnosno 17%. Lijekove s uskim terapijskim rasponom koji su supstrati P-gp (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin) potrebno je davati s oprezom kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Xtandi i možda im bude potrebno prilagoditi dozu da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrati BCRP-a

U stanju dinamičke ravnoteže, enzalutamid nije izazvao klinički značajnu promjenu u izloženosti supstratu BCRP-a (eng. breast cancer resistance protein) rosuvastatinu, u bolesnika s karcinomom prostate koji su primili jednu peroralnu dozu rosuvastatina prije i istodobno s enzalutamidom (istodobna primjena uslijedila je nakon najmanje 55 dana doziranja enzalutamida od 160 mg jedanput na dan). AUC rosuvastatina smanjio se za 14%, dok se C_{max} povećao za 6%. Nije potrebna prilagodba doze kada se supstrat BCRP-a primjenjuje istodobno s lijekom Xtandi.

Supstrati MRP2, OAT3 i OCT1

Na temelju podataka *in vitro* ne može se isključiti inhibicija MRP2 (u crijevu), kao i OAT3 (eng. *organic anion transporter 3*) i OCT1 (eng. *organic cation transporter 1*) (sistemski). Teoretski je također moguća i indukcija tih transportera, ali je neto učinak trenutno nepoznat.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Obzirom da androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu lijeka Xtandi sa lijekovima za koje je poznato da mogu produljiti QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid)

ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Učinak hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, Xtandi se primjenjivao bez obzira na hranu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Nema podataka o primjeni lijeka Xtandi tijekom trudnoće u ljudi jer ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi. Ovaj lijek može nanijeti štetu nerođenom djetetu ili dovesti potencijalno do gubitka trudnoće ako ga koristi trudnica (vidjeti dijelove 4.3, 5.3 i 6.6).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li enzalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u sjemenu. Ako bolesnik ima spolne odnose s trudnicom, treba upotrebljavati prezervative za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja enzalutamidom. Ako bolesnik ima spolne odnose sa ženom reproduktivne dobi, mora upotrebljavati prezervative i neki drugi oblik kontrole začeća za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Enzalutamid je kontraindiciran u trudnica ili žena koje mogu zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.3, 5.3 i 6.6).

Dojenje

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena. Nije poznato da li se enzalutamid izlučuje u majčino mlijeko. Enzalutamid i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je enzalutamid utjecao na reproduktivni sustav mužjaka štakora i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Xtandi može umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, jer su zabilježeni psihijatrijski i neurološki učinci, uključujući napade (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućem riziku od nastupa psihijatrijskog ili neurološkog događaja tijekom upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Nisu provedena ispitivanja kako bi se ocijenili učinci enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su astenija/umor, navale vrućine, hipertenzija, prijelomi i padovi. Ostale važne nuspojave uključuju ishemijsku bolest srca i napade.

Napadi su se pojavili u 0,6% bolesnika liječenih enzalutamidom, 0,1% bolesnika liječenih placebom i 0,3% bolesnika liječenih bikalutamidom.

Kod bolesnika koji su liječeni enzalutamidom prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4).

Kod primjene enzalutamida prijavljen je Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su niže prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje

često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 1: Nuspojave prepoznate u kontroliranom kliničkom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: leukopenija, neutropenija nepoznata učestalost*: trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznata učestalost*: edem lica, edem jezika, edem usana, edem ždrijela
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato*: smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često: anksioznost manje često: vidne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	često: glavobolja, narušeno pamćenje, amnezija, poremećaj pažnje, disgeuzija, sindrom nemirnih nogu, kognitivni poremećaji manje često: napadi [‡] nepoznata učestalost*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	često: ishemijska bolest srca [†] nepoznata učestalost*: produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	nepoznata učestalost*: disfagija [∞] , mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji jetre i žuči	manje često: povišeni jetreni enzimi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: suha koža, pruritis nepoznata učestalost*: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često: prijelomi [‡] nepoznata učestalost*: mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:	često: ginekomastija, bol u bradavici dojke#, osjetljivost dojke#
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	vrlo često: astenija/umor
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	vrlo često: padovi

* Spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

‡ Ocijenjeno na temelju uskog standardiziranog MedDRA upita (engl. standardised MedDRA query, SMQ) za pojam 'konvulzije', koji uključuje konvulzije, grand mal konvulzije, kompleksne parcijalne napade, parcijalne napade i status epilepticus. To uključuje i rijetke slučajeve napada s komplikacijama koji su imali smrtni ishod.

† Ocijenjeno na temelju uskog SMQ-a za pojmove 'infarkt miokarda' i 'druge ishemijske bolesti srca', koji uključuju sljedeće preporučene pojmove opažene u najmanje dva bolesnika u randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3: anginu pektoris, bolest koronarnih arterija, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, nestabilnu anginu, ishemijsku miokarda i arteriosklerozu koronarne arterije.

‡ Uključuje sve preporučene pojmove koji se odnose na kosti i uključuju riječ 'prijelom'.

Nuspojave za enzalutamid primijenjen kao monoterapija

∞ Prijavljena je disfagija, uključujući gušenje. Oba događaja su većinom bila prijavljena za formulaciju kapsule, što bi moglo biti povezano s većom dimenzijom ove formulacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Napadi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima 31 bolesnika (0,6%) od 5110 liječenih dnevnom dozom od 160 mg enzalutamida imalo je napade, dok su napade imala 4 bolesnika (0,1%) koja su primala placebo i 1 bolesnik (0,3%) koji je primao bikalutamid. Čini se da je doza važan prediktor rizika od pojave napada, kako to pokazuju predklinički podaci i podaci dobiveni ispitivanjem povećanja doze. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja isključeni su bolesnici koji su ranije imali napade ili su imali faktore rizika za pojavu napada.

U jednostranom kliničkom ispitivanju 9785-CL-0403 (UPWARD) gdje se procjenjivala incidenca napada kod bolesnika sa predisponirajućim faktorima za napade (gdje je 1,6% imalo u anamnezi napade), 8 od 366 (2.2%) bolesnika koji su primali enzalutamid su doživjeli napad. Srednje trajanje terapije je bilo 9.3 mjeseca.

Mehanizam kojim enzalutamid može sniziti prag za napade nije poznat, ali može biti povezan s podacima iz ispitivanja *in vitro* koji su pokazali da se enzalutamid i njegov djelatni metabolit vežu za kloridni kanal GABA receptora i mogu inhibirati njegovu aktivnost.

Ishemijska bolest srca

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ishemijska bolest srca zabilježena je u 3,5% bolesnika koji su primali enzalutamid plus terapija deprivacijom androgena (engl. androgen deprivation therapy, ADT) u poređenju sa 2% bolesnika koji su primali placebo plus ADT. Četrnaes (0,4%) bolesnika koji su primali enzalutamid plus ADT i 3 (0,1%) bolesnika koja su primala placebo plus ADT imali su događaj ishemijske bolesti srca koji je doveo do smrti.

U ispitivanju EMBARK, ishemijska bolest srca javila se u 5,4% bolesnika liječenih enzalutamidom plus leuprolidom te u 9% bolesnika liječenih enzalutamidom kao monoterapijom. Ni u jednog bolesnika liječenog enzalutamidom plus leuprolidom nije zabilježena ishemijska bolest srca sa smrtnim ishodom, dok je u skupini liječenoj enzalutamidom kao monoterapijom ishemijska bolest srca sa smrtnim ishodom zabilježena u jednog (0,3%) bolesnika.

Ginekomastija

U ispitivanju EMBARK, ginekomastija (svi stupnjevi) zabilježena je u 29 od 353 bolesnika (8,2%) liječenih enzalutamidom plus leuprolidom te u 159 od 354 bolesnika (44,9%) liječenih enzalutamidom kao monoterapijom. Ginekomastija 3. ili višeg stupnja nije zabilježena ni u jednog bolesnika liječenog enzalutamidom plus leuprolidom, ali je zabilježena u 3 bolesnika (0,8%) liječena enzalutamidom kao monoterapijom.

Bol u bradavici dojke

U ispitivanju EMBARK, bol u bradavici (svi stupnjevi) zabilježena je u 11 od 353 bolesnika (3,1%) liječenih enzalutamidom plus leuprolidom te u 54 od 354 bolesnika (15,3%) liječenih enzalutamidom kao monoterapijom. Bol u bradavici 3. ili višeg stupnja nije zabilježena ni u jednog bolesnika liječenog enzalutamidom plus leuprolidom ili enzalutamidom kao monoterapijom.

Osjetljivost dojke

U ispitivanju EMBARK, osjetljivost dojke (svi stupnjevi) zabilježena je u 5 od 353 bolesnika (1,4%) liječenih enzalutamidom plus leuprolidom te u 51 od 354 bolesnika (14,4%) liječenih enzalutamidom kao monoterapijom. Osjetljivost dojke 3. ili višeg stupnja nije zabilježena ni u jednog bolesnika liječenog enzalutamidom plus leuprolidom ili enzalutamidom kao monoterapijom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Ne postoji antidot za enzalutamid. U slučaju predoziranja liječenje enzalutamidom treba prekinuti i započeti s općim potpornim mjerama, uzimajući u obzir poluvijek od 5,8 dana. Bolesnici mogu imati povećan rizik od napada nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: hormonski antagonisti i srodni lijekovi, anti-androgeni,
ATK oznaka: L02BB04

Mehanizam djelovanja

Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i odgovara na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Uprkos niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora i dalje potiče napredovanje bolesti. Za stimulaciju rasta tumorskih stanica putem androgenih receptora potrebna je lokalizacija u jezgri i vezanje za DNK. Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, te posljedično inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju faze III (AFFIRM) u bolesnika u kojih prethodna kemoterapija docetakselom nije bila uspješna, razina PSA snizila se za najmanje 50% u odnosu na početnu u 54% bolesnika liječenih enzalutamidom naspram 1,5% bolesnika koji su primali placebo.

U drugom kliničkom ispitivanju faze III (PREVAIL) u bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, pokazana je značajno viša ukupna stopa odgovora PSA (definisana kao $\geq 50\%$ smanjenje od početne vrijednosti) kod bolesnika koji su primali enzalutamid u poređenju sa bolesnicima koji su primali placebo, 78.0% naspram 3.5% (razlika = 74.5%, $p < 0.0001$).

U kliničkom ispitivanju faze II (TERRAIN) u bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, pokazana je značajno viša ukupna stopa odgovora PSA (definisana kao $\geq 50\%$ smanjenje od početne vrijednosti) kod bolesnika koji su primali enzalutamid, u poređenju sa bolesnicima koji su primali bicalutamid, 82,1% naspram 20,9% (razlika= 61.2% $p < 0.0001$).

U jednostranoj studiji (9785-CL-0410) u bolesnika koji su ranije primali najmanje 24 sedmice terapiju abirateronom (plus prednizon), 22.4% su imali $\geq 50\%$ smanjenje razine PSA u odnosu na početne vrijednosti. Prema prethodnoj anamnezi kemoterapije, rezultati procenata bolesnika sa $\geq 50\%$ smanjenjem razine PSA, su bili sljedeći: 22.1% kod bolesnika koji nisu ranije primali hemoterapiju i 23.2%, kod bolesnika koji su primali hemoterapiju.

U kliničkom ispitivanju MDV3100-09 (STRIVE) provedenom kod nemetastatskog i metastatskog CRPC-a, bolesnici liječeni enzalutamidom ostvarili su značajno višu stopu potvrđenog odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenje za $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) u usporedbi s bolesnicima koji su primali bikalutamid (81,3% naspram 31,3%; razlika = 50,0%; $p < 0,0001$).

U kliničkom ispitivanju MDV3100-14 (PROSPER) provedenom kod nemetastatskog CRPC-a, bolesnici liječeni enzalutamidom ostvarili su značajno višu stopu potvrđenog odgovora PSA (definiranog kao smanjenje za $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (76,3% naspram 2,4%; razlika = 73,9%; $p < 0,0001$).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost enzalutamida utvrđena je u tri randomizirana, placebo kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze III [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] na bolesnicima s progresivnim karcinomom prostate koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja androgenom deprivacijom [analog hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) ili nakon bilateralne orhidektomije]. Ispitivanje PREVAIL uključivalo je bolesnike s metastatskim CRPC-om koji ranije nisu primali kemoterapiju; dok je ispitivanje AFFIRM uključivalo bolesnike s metastatskim CRPC-om koji su ranije primali docetaksel, a ispitivanje PROSPER bolesnike s nemetastatskim CRPC-om. Djelotvornost u bolesnika s metastatskim HSPC-om utvrđena je u jednom randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. U drugom randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] utvrđena je djelotvornost u bolesnika s nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om. Svi su bolesnici bili liječeni analogom LHRH-a ili su bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji, osim ako nije drugačije navedeno.

U skupinama s aktivnim liječenjem, Xtandi je primjenjivan peroralno u dozi od 160 mg na dan. U svih pet kliničkih ispitivanja (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM i PREVAIL), bolesnici u kontrolnoj skupini primali su placebo i od bolesnika senije zahtijevalo da uzimaju prednizon.

Promjene serumske koncentracije PSA same po sebi ne predskazuju uvijek i kliničku korist od liječenja. Stoga je u svih pet ispitivanja bilo preporučeno da bolesnici nastave uzimati ispitivani lijek sve dok se ne zadovolje kriteriji za privremeni ili trajni prekid liječenja, kako je specificirano u nastavku za svako ispitivanje.

Ispitivanje MDV3100-13 (EMBARC) (bolesnici s nemetastatskim HSPC-om s visokorizičnim BCR-om)

U ispitivanje EMBARK bilo je uključeno 1068 bolesnika s nmHSPC-om s visokorizičnim BCR-om, koji su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 : 1 za liječenje enzalutamidom primijenjenim peroralno u dozi od 160 mg jednom dnevno istodobno s primjenom ADT-a (N = 355), otvorenu monoterapiju enzalutamidom primijenjenim peroralno u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 355) ili primanje placeba primijenjenog peroralno jednom dnevno istodobno s primjenom ADT-a (N = 358) (ADT se definirao kao liječenje leuprolidom). Svi bolesnici prethodno su primali definitivno liječenje radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom (uključujući brahiterapiju) ili oboje, s kurativnom namjerom. Bolesnici su morali imati nemetastatsku bolest potvrđenu zaslijepljenom neovisnom središnjom ocjenom (engl. blinded independent central review, BICR) i visokorizični biokemijski recidiv (koji se definira kao vrijeme do udvostručenja vrijednosti PSA ≤ 9 mjeseci). Bolesnici su također morali imati vrijednosti PSA ≥ 1 ng/ml ako su prethodno podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji (s radioterapijom ili bez nje) kao primarnim liječenjem za rak prostate ili vrijednosti PSA od najmanje 2 ng/ml iznad najniže vrijednosti ako su prethodno primali samo radioterapiju. Bolesnici koji su prethodno podvrgnuti prostatektomiji te su prema procjeni ispitivača bili prikladni kandidati za spasonosnu (salvage) radioterapiju isključeni su iz ispitivanja.

Bolesnici su bili stratificirani prema vrijednosti PSA prilikom probira (≤ 10 ng/ml naspram > 10 ng/ml), vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA (≤ 3 mjeseca naspram > 3 mjeseca do ≤ 9 mjeseci) i prethodnoj hormonalnoj terapiji (prethodno liječenje hormonskom terapijom naspram nepostojanje prethodnog liječenja hormonskom terapijom). U bolesnika kod kojih vrijednosti PSA nisu bile mjerljive ($< 0,2$ ng/ml) u 36. tjednu, liječenje je privremeno prekinuto u 37. tjednu, a zatim ponovno započeto kada su se vrijednosti PSA povećale na $\geq 2,0$ ng/ml u bolesnika prethodno podvrgnutih prostatektomiji ili $\geq 5,0$ ng/ml u bolesnika bez prethodne prostatektomije. U bolesnika kod kojih su vrijednosti PSA bile mjerljive u 36. tjednu ($\geq 0,2$ ng/ml), liječenje je nastavljeno bez prekida do ispunjenja kriterija za trajni prekid

liječenja. Liječenje je trajno prekinuto nakon potvrde radiografske progresije bolesti na temelju neovisne središnje ocjene nakon početnog lokalnog očitavanja.

Demografske i početne značajke bile su ujednačene između tri liječene skupine. Ukupan medijan dobi prilikom randomizacije iznosio je 69 godina (raspon: 49,0 - 93,0). Većina bolesnika u ukupnoj populaciji bili su bijelci (83,2%), 7,3% činili su Azijati, a 4,4% crnci. Medijan vremena do udvostručenja vrijednosti PSA iznosio je 4,9 mjeseci. Sedamdeset četiri posto bolesnika prethodno je primalo definitivno liječenje radikalnom prostatektomijom, 75% bolesnika prethodno je primalo radioterapiju (uključujući brahiterapiju), a 49% bolesnika prethodno je primalo obje terapije. Trideset dva posto bolesnika imalo je Gleason zbroj \geq 8. ECOG (engl. Eastern Cooperative Oncology Group) funkcionalni status iznosio je 0 u 92% bolesnika i 1 u 8% bolesnika pri uključivanju u ispitivanje.

Mjera primarnog ishoda bilo je preživljenje bez metastaza (engl. metastasis-free survival, MFS) u bolesnika randomiziranih da primaju enzalutamid plus ADT u usporedbi s bolesnicima randomiziranim da primaju placebo plus ADT. Preživljenje bez metastaza definiralo se kao vrijeme od randomizacije do radiografske progresije bolesti ili smrti u ispitivanju, ovisno o tome što prvo nastupi.

Mjere sekundarnog ishoda, testirane na višestrukost, koje su procjenjivane bile su vrijeme do progresije vrijednosti PSA, vrijeme do prve primjene antineoplastične terapije i ukupno preživljenje. Dodatna mjera sekundarnog ishoda testirana na višestrukost bio je MFS u bolesnika randomiziranih da primaju monoterapiju enzalutamidom u usporedbi s bolesnicima randomiziranim da primaju placebo plus ADT.

Enzalutamid plus ADT te enzalutamid kao monoterapija je ostvario statistički značajno poboljšanje MFS-a u usporedbi s placebom plus ADT. Ključni rezultati djelotvornosti navedeni su u tablici 2.

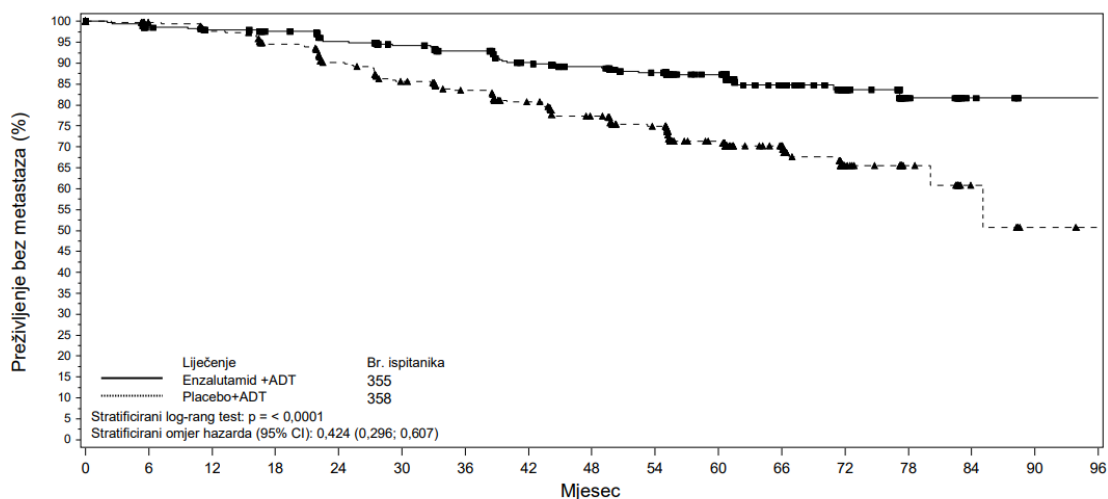
Tablica 2: Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika liječenih enzalutamidom plus ADT-om, placebom plus ADT-om ili enzalutamidom kao monoterapijom u ispitivanju EMBARK (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje [engl. intent-to-treat analysis])

	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamid kao monoterapija (N = 355)
Preživljenje bez metastaza¹			
Broj događaja (%) ²	45 (12.7)	92 (25.7)	63 (17.7)
Medijan, mjeseci (95% CI) ³	ND (ND, ND)	ND (85.1, ND)	ND (ND, ND)
Omjer hazarda u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.42 (0.30, 0.61)	--	0.63 (0.46, 0.87)
p-vrijednost za usporedbu s placebom plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p = 0.0049
Vrijeme do progresije vrijednosti PSA⁶			
Broj događaja (%) ²	8 (2.3)	93 (26.0)	37 (10.4)
Medijan, mjeseci (95% CI) ³	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)
Omjer hazarda u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.07 (0.03, 0.14)	--	0.33 (0.23, 0.49)
p-vrijednost za usporedbu s placebom plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Vrijeme do prve primjene nove antineoplastične terapije			
Broj događaja (%) ⁷	58 (16.3)	140 (39.1)	84 (23.7)
Medijan, mjeseci (95% CI) ³	ND (ND, ND)	76.2 (71.3, ND)	ND (ND, ND)
Omjer hazarda u odnosu	0.36 (0.26, 0.49)	--	0.54 (0.41, 0.71)

	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamid kao monoterapija (N = 355)
na placebo plus ADT (95% CI) ⁴			
p-vrijednost za usporedbu s placebom plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Ukupno preživljenjel⁸			
Broj događaja (%)	33 (9.3)	55 (15.4)	42 (11.8)
Medijan, mjeseci (95% CI) ³	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)	ND (ND, ND)
Omjer hazarda u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.59 (0.38, 0.91)	--	0.78 (0.52, 1.17)
p-vrijednost za usporedbu s placebom plus ADT ⁵	p = 0.0153 ⁹	--	p = 0.2304 ⁹

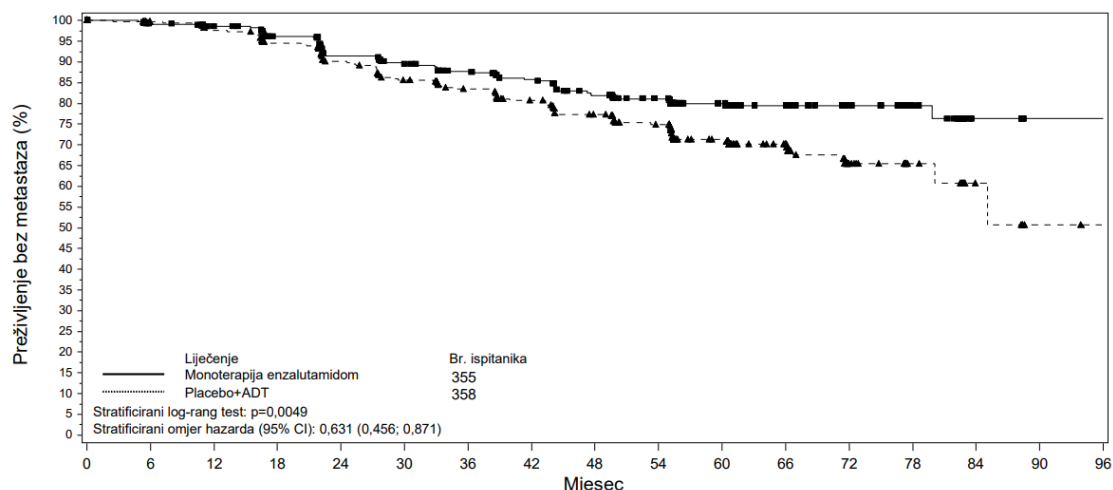
ND = Nije dostignut.

- Medijan vremena praćenja od 61 mjeseca.
- Na temelju najranijeg doprinosećeg događaja (radiografska progresija bolesti ili smrt).
- Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.
- Omjer hazarda temelji se na Coxovom regresijskom modelu stratificiranom prema vrijednosti PSA prilikom probira, vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
- Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrijednosti PSA prilikom probira, vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
- Na temelju progresije vrijednosti PSA u skladu s kriterijima PCWG2 (engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*).
- Na temelju prve primjene antineoplastične terapije za rak prostate nakon početka ispitivanja.
- Na temelju unaprijed planirane interim analize sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 31. siječnja 2023. i medijana vremena praćenja od 65 mjeseci.
- Rezultat nije zadovoljio unaprijed određenu dvostranu razinu značajnosti p ≤ 0,0001.



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

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje MFS-a u liječenoj skupini koja je primala enzalutamid plus ADT naspram liječene skupine koja je primala placebo plus ADT u ispitivanju EMBARK (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje



Monoterapija enzalutamidom:	
Bolesnici pod rizikom	355
	342
	328
	309
	287
	273
	260
	247
	228
	209
	171
	108
	52
	26
	5
	0
	0

Placebo+ADT:	
Bolesnici pod rizikom	358
	335
	321
	303
	280
	259
	238
	221
	203
	183
	138
	88
	32
	15
	6
	1
	0

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje MFS-a u liječenoj skupini koja je primala monoterapiju enzalutamidom naspram liječene skupine koja je primala placebo plus ADT u ispitivanju EMBARK (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Nakon primjene ADT-a kao enzalutamida plus ADT-a ili placeba plus ADT-a, razine testosterona brzo su se smanjile na kastracijske razine i ostale su niske do privremenog prekida liječenja u 37 tjednu. Nakon privremenog prekida liječenja, razine testosterona postupno su porasle do gotovo početnih razina. Nakon ponovnog uvođenja liječenja, razine testosterona ponovno su pale na kastracijske razine. U skupini liječenoj enzalutamidom kao monoterapijom, razine testosterona porasle su nakon početka liječenja i vratile se na početnu razinu nakon privremenog prekida liječenja. Ponovno su se povećale nakon ponovnog uvođenja liječenja enzalutamidom.

Ispitivanje 9785-CL-0335 (ARCHES) (bolesnici s metastatskim HSPC-om)

U ispitivanje ARCHES bilo je uključeno 1150 bolesnika s metastatskim HSPC-om, koji su bili randomizirani u omjeru 1:1 za liječenje enzalutamidom i androgenom deprivacijom ili za primanje placeba uz liječenje androgenom deprivacijom (koje se definiralo kao liječenje analogom LHRH-a ili bilateralna orhidektomija). Bolesnici su primali enzalutamid u dozi od 160 mg jedanput na dan (N=574) ili placebo (N=576).

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali metastatski rak prostate dokumentiran pozitivnim nalazom scintigrafije kostiju (za koštanu bolest) ili metastatskim lezijama u nalazu CT ili MR oslikavanja (za bolest mekog tkiva). U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je širenje bolesti bilo ograničeno na regionalne limfne čvorove u zdjelici. Bolesnici su prethodno mogli primiti najviše 6 ciklusa liječenja docetakselom, pri čemu je posljednja primjena te terapije morala biti dovršena unutar 2 mjeseca od 1. dana ispitivanja bez dokaza progresije bolesti tijekom ili nakon završetka liječenja docetakselom. U ispitivanje nisu mogli biti uključeni bolesnici s potvrđenim moždanim metastazama ili sumnjom na njih, bolesnici s aktivnom leptomeningealnom bolešću te bolesnici koji su u anamnezi imali napade ili stanje koje bi moglo stvoriti predispoziciju za napade.

Demografske i početne značajke bile su ujednačene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi prilikom randomizacije iznosio je 70 godina u obje liječene skupine. Većina bolesnika u ukupnoj populaciji bili su bijelci (80,5%), 13,5% činili su azijati, a 1,4% crnci. Pri uključivanju u ispitivanje 78% bolesnika imalo je ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 0, a 22% njih ECOG funkcionalni status 1. Bolesnici su bili stratificirani prema volumenu bolesti (malen ili velik) i prethodnom liječenju docetakselom za rak prostate. Malen volumen bolesti imalo je 37% bolesnika, a velik volumen 63%

bolesnika. Osamdeset i dva posto (82%) bolesnika prethodno nije bilo liječeno docetakselom, 2% bolesnika primilo je 1 - 5 ciklusa, a 16% njih 6 prethodnih ciklusa liječenja. Istodobno liječenje docetakselom nije bilo dopušteno.

Preživljenje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) prema neovisnoj centralnoj ocjeni bilo je primarna mjera ishoda, a definiralo se kao vrijeme od randomizacije do prvog objektivnog dokaza radiografske progresije bolesti ili smrti (zbog bilo kojeg uzroka od trenutka randomizacije pa sve do 24 tjedna nakon prestanka primjene ispitivanog lijeka), ovisno o tome što je nastupilo ranije.

Enzalutamid je ostvario statistički značajno smanjenje rizika od događaja rPFS-a za 61% u odnosu na placebo (HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$). Dosljedni rezultati za rPFS opaženi su u bolesnika s velikim i malim volumenom bolesti, kao i u bolesnika koji su prethodno primali docetaksel i onih koji nisu. Medijan vremena do događaja rPFS-a nije dostignut u skupini liječenoj enzalutamidom, dok je u skupini koja je primala placebo iznosio 19,0 mjeseci (95% CI: 16,6; 22,2).

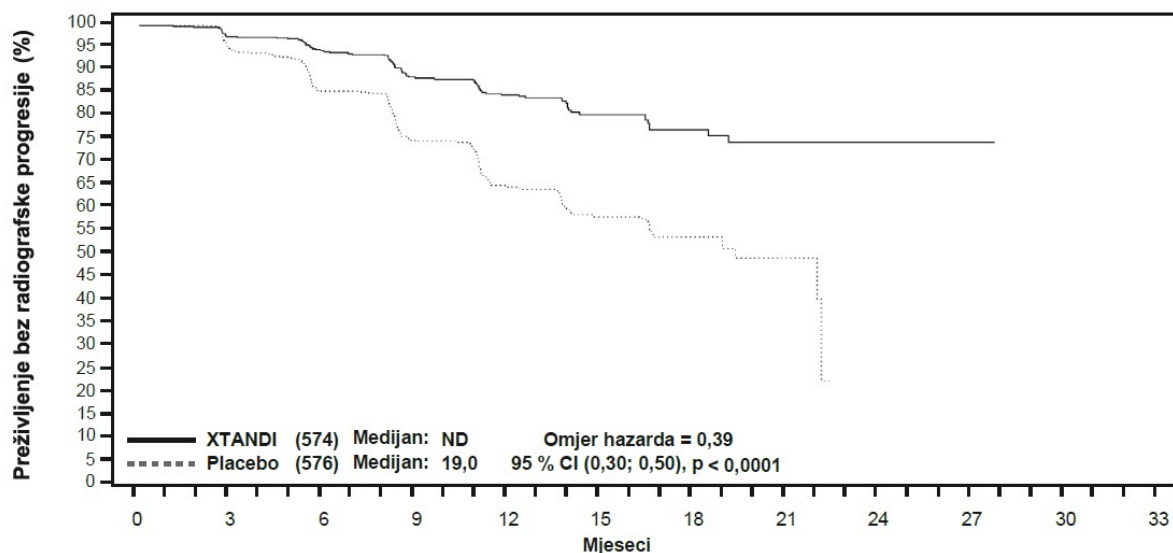
Tablica 3: Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika koji su primali enzalutamid ili placebo u ispitivanju ARCHES (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

	Enzalutamid plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Preživljenje bez radiografske progresije bolesti		
Broj događaja (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	ND	19,0 (16,6; 22,2)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-vrijednost ²	$p < 0,0001$	

ND = nije dostignut; ADT (engl. *androgen deprivation therapy*) = liječenje androgenom deprivacijom

1. Izračunat primjenom Brookmeyerove i Crowleyeve metode

2. Stratificirano prema volumenu bolesti (malen ili velik) i prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne)



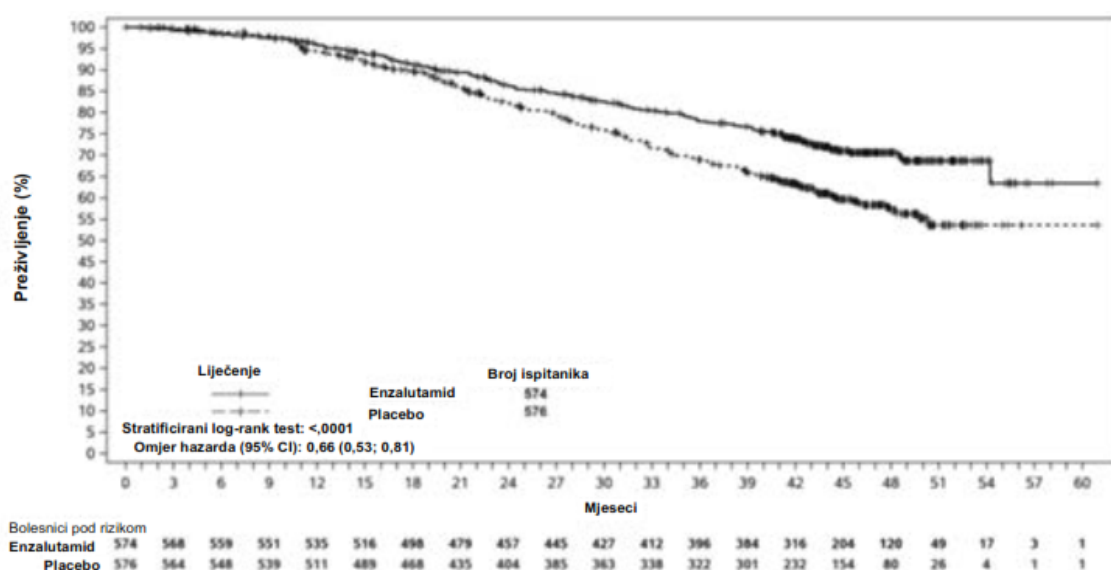
Bolesnici pod rizikom

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 3: Kaplan-Meierove krivulje rPFS-a u ispitivanju ARCHES (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost koje su se procjenjivale u ispitivanju uključivale su vrijeme do progresije PSA, vrijeme do uvođenja nove antineoplastične terapije, stopa nemjerljivih razina PSA (pad razine PSA na < 0,2 µg/l), i stopa objektivnog odgovora (prema verziji 1.1 RECIST kriterija na temelju neovisne ocjene). Dokazana su statistički značajna poboljšanja u svim sekundarnim mjerama ishoda u bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na one koji su primali placebo.

Druga ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost procijenjena u ispitivanju bila je ukupno preživljenje. U unaprijed određenoj konačnoj analizi ukupnog preživljenja, provedenoj kada je opaženo 356 smrtnih slučajeva, pokazalo se statistički značajno smanjenje rizika od smrti od 34% u skupini randomiziranoj za primanje enzalutamida u usporedbi sa skupinom koja je randomizirana za primanje placeba [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Medijan vremena za ukupno preživljenje nije postignut ni u jednoj liječenoj skupini. Procijenjeni medijan vremena praćenja za sve bolesnike bio je 44,6 mjeseci (vidjeti Sliku 4).



Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju ARCHES (analiza podataka bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje MDV3100-14 (PROSPER) (bolesnici s nemetastatskim CRPC-om)

U ispitivanje PROSPER bio je uključen 1401 bolesnik s asimptomatskim, visokorizičnim nemetastatskim CRPC-om koji je nastavio primiti liječenje androgenom deprivacijom (koje se definiralo kao analog LHRH-a ili prethodna bilateralna orhidektomija). U bolesnika je vrijeme do udvostručenja vrijednosti PSA moralo iznositi ≤ 10 mjeseci te su morali imati PSA ≥ 2 ng/ml i potvrdu nemetastatske bolesti od strane zaslijepljene neovisne centralne procjene (engl. blinded independent central review, BICR).

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali blago do umjereno zatajenje srca (NYHA stupanj I ili II) i oni koji su uzimali lijekove povezane sa sniženjem praga za napade. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali napad ili stanje koje bi moglo stvoriti predispoziciju za napad, kao ni oni koji su prethodno primali određene terapije za karcinom prostate (tj. kemoterapiju, ketokonazol, abirateronacetat, aminoglutetimid i/ili enzalutamid).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje enzalutamida u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 933) ili placeba (N = 468). Bolesnici su bili stratificirani prema vremenu do udvostručenja vrijednosti prostata specifičnog antigena (engl. PSA doubling time, PSADT) (< 6 mjeseci ili ≥ 6 mjeseci) i prema primjeni lijekova koji ciljano djeluju na kosti (da ili ne).

Demografske i početne značajke bile su ujednačene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi prilikom randomizacije iznosio je 74 godine u skupini koja je primala enzalutamid i 73 godine u skupini koja je primala placebo. Većina bolesnika (približno 71%) u ispitivanju bili su bijelci, 16% činili su azijati, a 2% crnci. Osamdeset-jedan posto (81%) bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, a 19% bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 1.

Mjera primarnog ishoda bila je preživljenje bez metastaza (engl. metastasis-free survival, MFS), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do radiografske progresije bolesti ili smrti unutar 112 dana od prekida liječenja bez dokaza radiografske progresije, što god je nastupilo prvo. Ključne mjere sekundarnih ishoda koje su se ocjenjivale u ispitivanju bile su vrijeme do progresije PSA, vrijeme do prve primjene nove antineoplastične terapije, ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS). Dodatne mjere sekundarnih ishoda uključivale su vrijeme do prve primjene citotoksične kemoterapije i preživljenje bez kemoterapije. Vidjeti rezultate u nastavku (Tablica 4).

Enzalutamid je ostvario statistički značajno smanjenje relativnog rizika od radiografske progresije bolesti ili smrti, koje je iznosilo 71% u odnosu na placebo [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Medijan MFS a iznosio je 36,6 mjeseci (95% CI: 33,1; ND) u skupini liječenoj enzalutamidom naspram 14,7 mjeseci (95% CI: 14,2; 15,0) u skupini koja je primala placebo. Dosljedni rezultati za MFS opaženi su i u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema PSADT u (< 6 mjeseci ili ≥ 6 mjeseci), demografskoj regiji (Sjeverna Amerika, Europa, ostatak svijeta), dobi (< 75 ili ≥ 75) i prethodnoj primjeni lijekova koji ciljano djeluju na kosti (da ili ne)(vidjeti Sliku 5).

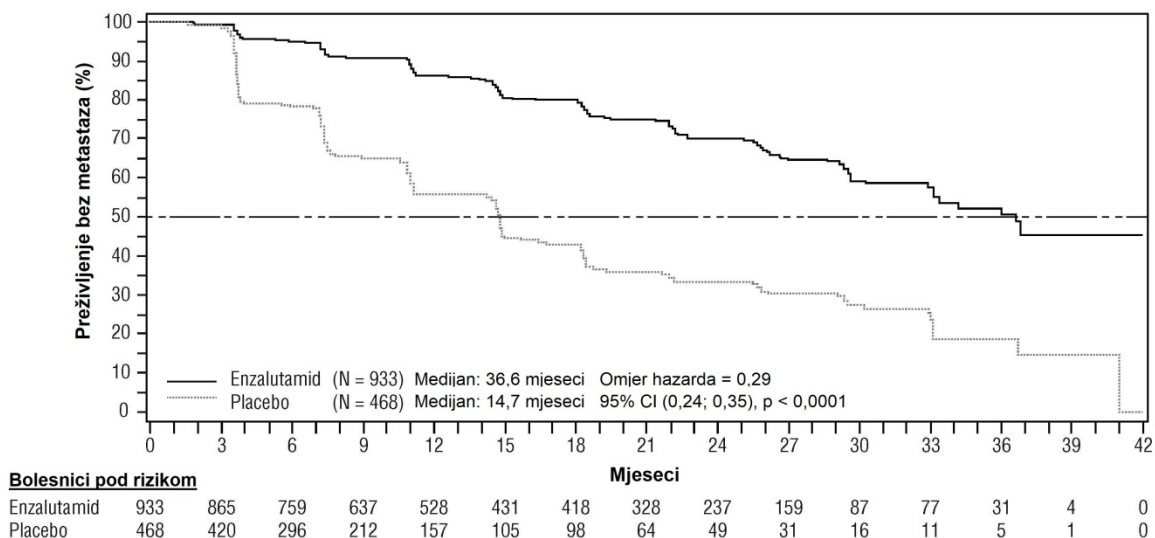
Tablica 4: Sažetak rezultata za djelotvornost u ispitivanju PROSPER (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Mjera primarnog ishoda		
Preživljenje bez metastaza		
Broj događaja (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	36,6 (33,1; ND)	14,7 (14,2; 15,0)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-vrijednost ³	$p < 0,0001$	
Ključne mjere sekundarnih ishoda za djelotvornost		
Ukupno preživljenje⁴		
Broj događaja (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	67,0 (64,0, NR)	56,3 (54,4, 63,0)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
P-vrijednost ³	$p = 0,0011$	
Vrijeme do progresije prema vrijednosti PSA		
Broj događaja (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	37,2 (33,1; ND)	3,9 (3,8; 4,0)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-vrijednost ³	$p < 0,0001$	
Vrijeme do prve primjene nove antineoplastične terapije		
Broj događaja (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	39,6 (37,7; ND)	17,7 (16,2; 19,7)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-vrijednost ³	$p < 0,0001$	

ND = Nije dostignut.

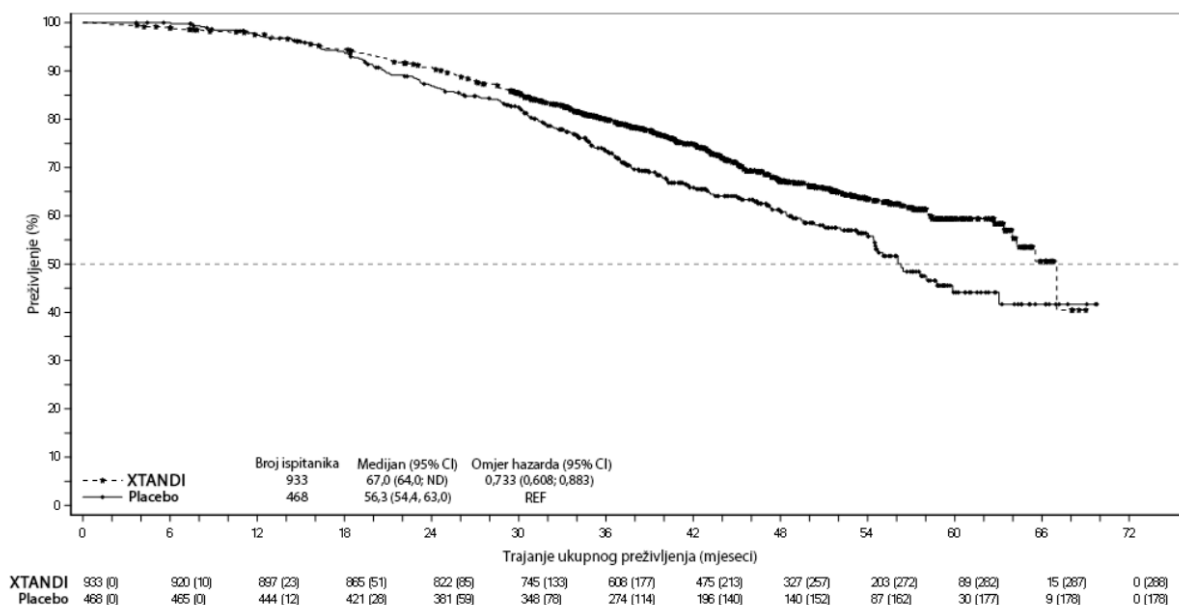
1. Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.
2. HR se temelji na Coxovom regresijskom modelu (uz liječenje kao jedinu kovarijantu) stratificiranom prema vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj ili istodobnoj primjeni lijekova koji ciljano djeluju na kosti. HR je prikazan u odnosu na placebo, a vrijednost < 1 govori u prilog enzalutamidu.

3. P-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA (< 6 mjeseci, ≥ 6 mjeseci) i prethodnoj ili istodobnoj primjeni lijekova koji ciljano djeluju na kosti (da, ne).
4. Na temelju unaprijed planirane interim analize do zaključnog dana prikupljanja podataka 15. oktobra 2019.



Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez metastaza u ispitivanju PROSPER (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

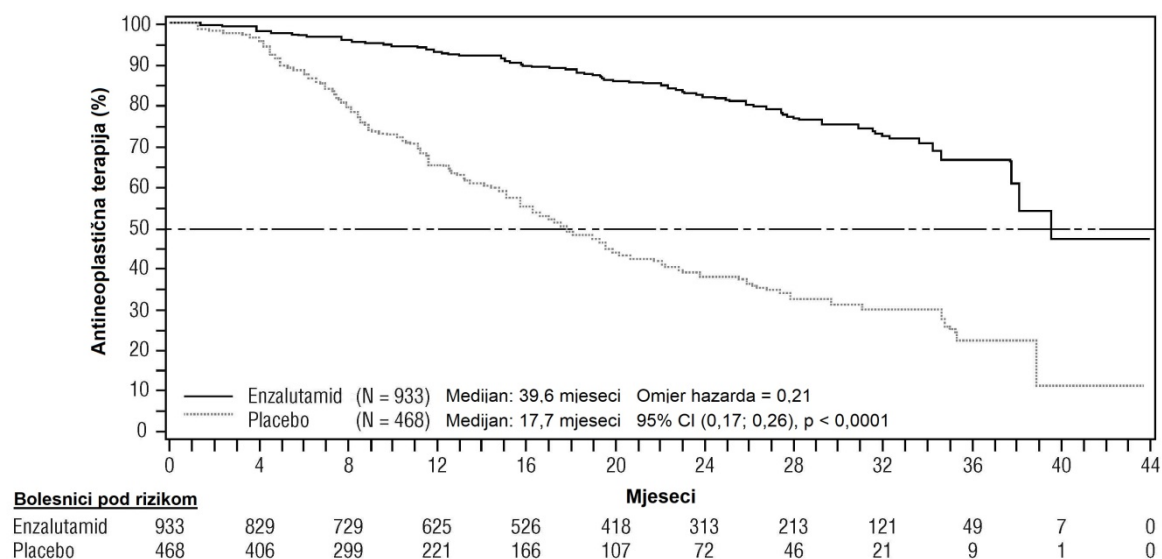
Pri konačnoj analizi ukupnog preživljenja objavljenoj nakon 466 smrti, statistički značajno povećanje ukupnog preživljenja pokazano je u bolesnika randomiziranih za primanje enzalutamida u usporedbi s bolesnicima randomiziranim za primanje placeba, s 26,6% smanjenja rizika od smrti [omjer hazarda (HR)=0,734 (95% CI: 0,608; 0,885), p=0,0011] (vidjeti Sliku 6). Medijan vremena praćenja bio je 48,6 mjeseci za skupinu koja je primala enzalutamid i 47,2 mjeseca za skupinu koja je primala placebo. Trideset tri posto bolesnika koji su primili enzalutamid i 65% bolesnika koji su primili placebo primili su najmanje jednu naknadnu antineoplastičnu terapiju koja može produžiti ukupno preživljenje.



Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju PROSPER (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Enzalutamid je ostvario statistički značajno smanjenje relativnog rizika od progresije PSA, koje je iznosilo 93% u odnosu na placebo [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08); $p < 0,0001$]. Medijan vremena do progresije PSA iznosio je 37,2 mjeseca (95% CI: 33,1; ND) u skupini liječenoj enzalutamidom naspram 3,9 mjeseci (95% CI: 3,8; 4,0) u skupini koja je primala placebo.

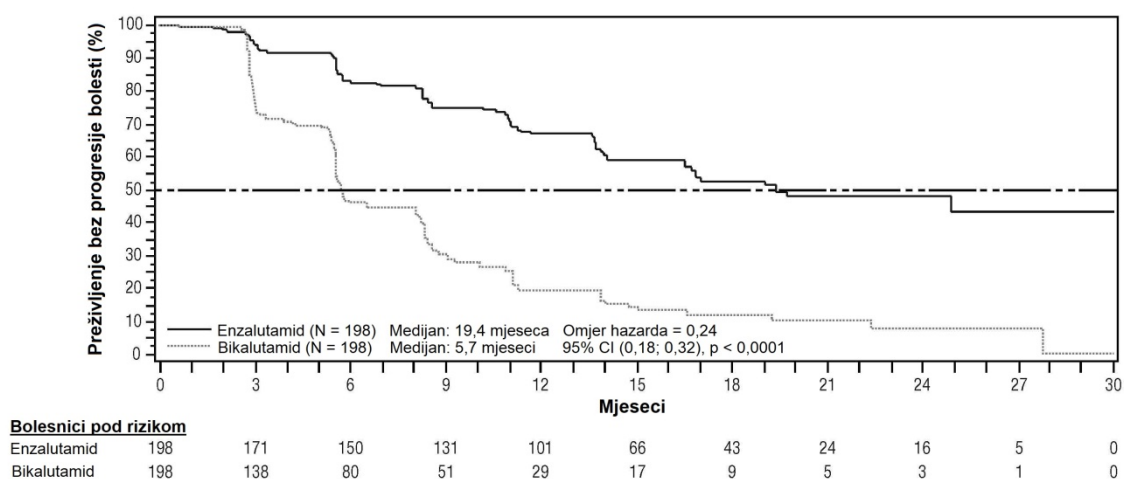
U usporedbi s placebo, enzalutamid je statistički značajno odgodio prvu primjenu nove antineoplastične terapije [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26); $p < 0,0001$]. Medijan vremena do prve primjene nove antineoplastične terapije iznosio je 39,6 mjeseci (95% CI: 37,7; ND) u skupini liječenoj enzalutamidom naspram 17,7 mjeseci (95% CI: 16,2; 19,7) u skupini koja je primala placebo (vidjeti Sliku 7).



Slika 7: Kaplan-Meierove krivulje vremena do prve primjene nove antineoplastične terapije u ispitivanju PROSPER (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje MDV3100-09 (STRIVE) (bolesnici s nemetastatskim/metastatskim CRPC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju)

U ispitivanje STRIVE bilo je uključeno 396 bolesnika s nemetastatskim ili metastatskim CRPC-om kod kojih je nastupila serološka ili radiografska progresija bolesti unatoč primarnom liječenju androgenom deprivacijom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enzalutamida u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 198) ili bikalutamida u dozi od 50 mg jedanput na dan (N = 198). Mjera primarnog ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koji se definirao kao vrijeme od randomizacije do prvog objektivnog dokaza radiografske progresije, progresije PSA ili smrti tijekom ispitivanja. Medijan PFS-a iznosio je 19,4 mjeseca (95% CI: 16,5; nije dostignut) u skupini liječenoj enzalutamidom naspram 5,7 mjeseci (95% CI: 5,6; 8,1) u skupini liječenoj bikalutamidom [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Dosljedna korist u smislu PFS-a uz enzalutamid u odnosu na bikalutamid opažena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika. U podskupini nemetastatskih bolesnika (N = 139) kod ukupno 19 od 70 (27,1%) bolesnika liječenih enzalutamidom te 49 od 69 (71,0%) bolesnika liječenih bikalutamidom zabilježeni su događaji PFS-a (ukupno 68 događaja). Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) iznosio je 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), a medijan vremena do nastupa događaja PFS-a nije dostignut u skupini liječenoj enzalutamidom, dok je u skupini liječenoj bikalutamidom iznosio 8,6 mjeseci (vidjeti Sliku 8).



Slika 8: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju STRIVE (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolesnici s metastatskim CRPC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju)

U ispitivanje TERRAIN bilo je uključeno 375 bolesnika s metastatskim CRPC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju ni antiandrogenu terapiju. Bolesnici su bili randomizirani za primanje enzalutamida u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 184) ili bikalutamida u dozi od 50 mg jedanput na dan (N = 191). Medijan PFS-a iznosio je 15,7 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom naspram 5,8 mjeseci u onih liječenih bikalutamidom [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Preživljenje bez progresije bolesti određivalo se na temelju objektivnog dokaza radiografske progresije prema neovisnoj središnjoj ocjeni, koštanih događaja, uvođenja nove antineoplastične terapije ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo. Dosljedna korist u smislu PFS-a opažena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika.

Ispitivanje MDV3100-03 (PREVAIL) (bolesnici s metastatskim CRPC-om koji ranije nisu primali kemoterapiju)

Ukupno 1717 asimptomatskih ili blago simptomatskih bolesnika koji ranije nisu primali kemoterapiju randomizirano je u omjeru 1:1 za uzimanje ili enzalutamida peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 872) ili placebo peroralno jedanput na dan (N = 845). Bolesnici s visceralnom bolešću, bolesnici s blagim do umjerenim zatajenjem srca u anamnezi (NYHA stupanj I ili II) i bolesnici koji uzimaju lijekove za koje se smatra da snižuju prag za napade smjeli su biti uključeni u ispitivanje. Bolesnici koji su imali napade u anamnezi ili stanje koje može predisponirati za pojavu napada te bolesnici s umjerenom ili jakim boli uzrokovanom karcinomom prostate isključeni su iz ispitivanja. Uzimanje ispitivanog lijeka nastavilo se sve do pojave progresije bolesti (dokaz radiografske progresije, pojava koštanog događaja ili klinička progresija) i započinjanja ili citotoksične hemoterapije ili nekog ispitivanog lijeka, ili do pojave znakova neprihvatljive toksičnosti.

Demografski podaci bolesnika i početne karakteristike bolesti bili su uravnoteženi između ispitivanih skupina. Medijana dobi iznosila je 71 godinu (u rasponu 42 - 93), a distribucija prema rasi bila je 77% bijele rase, 10% azijati, 2% crne i 11% druge ili nepoznate rase. Opće stanje šezdeset i osam posto (68%) bolesnika prema ECOG-skali ocijenjeno je statusom 0, a 32% bolesnika imalo je ECOG-funkcionalni status 1. Procjena boli na početku ispitivanja iznosila je 0 - 1 (asimptomatski), u 67% bolesnika, i 2 - 3 (blago simptomatski), u 32% bolesnika, kako je definirano Kratkim upitnikom o boli (engl. Brief Pain Inventory Short Form) (najjača bol tijekom zadnjih 24 sata na ljestvici od 0 do 10). Oko 45% bolesnika u trenutku uključivanja u ispitivanje imalo je mjerljivu bolest mekog tkiva, a 12% bolesnika imalo je visceralne metastaze (pluća i/ili jetra).

Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS prema engl. radiographic progression-free survival). Uz koprimaryne mjere ishoda, korist je ocjenjivana i pomoću vremena do započinjanja citotoksične hemoterapije, najboljeg sveukupnog odgovora mekog tkiva, vremena do pojave prvog koštanog događaja, odgovora PSA (smanjenje \geq 50% u odnosu na početne vrijednosti), vremena do progresije PSA i vremena do smanjenja ukupnog FACT-P (od engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

Radiografska progresija ocijenjena je pomoću ispitivanja sekvencijalnog oslikavanja, kako je to definirano kriterijima PCWG2 (od engl. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (za koštane lezije) i/ili kriterijima RECIST v 1.1 (od engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (za lezije mekih tkiva). U analizi rPFS koristio se centralni pregled radiografske procjene progresije.

U vrijeme unaprijed planirane interim analize ukupnog preživljenja nakon 540 smrti, liječenje enzalutamidom pokazalo je statistički značajno povećanje ukupnog preživljenja u usporedbi s placebom, sa smanjenjem rizika od smrti za 29,4% [HR = 0,706, (95% CI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Ažurirana analiza podataka o preživljenju provedena je nakon 784 smrti. Rezultati ove analize bili su konzistentni s onima iz interim analize (Tablica 5). U ažuriranoj analizi 52% bolesnika liječenih enzalutamidom i 81% bolesnika liječenih placebom primilo je naknadne terapije za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, koje mogu produžiti ukupno preživljenje.

Završna analiza 5-godišnjih podataka iz ispitivanja PREVAIL pokazala je da se statistički značajno produženje ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) održalo u bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na one koji su primali placebo (HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -vrijednost=0,0008) unatoč tome što je 28% bolesnika koji su primali placebo prešlo na enzalutamid. Stopa 5-godišnjeg OS-a iznosila je 26% u skupini liječenoj enzalutamidom u odnosu na 21% u skupini koja je primala placebo.

Tablica 5: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebom u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

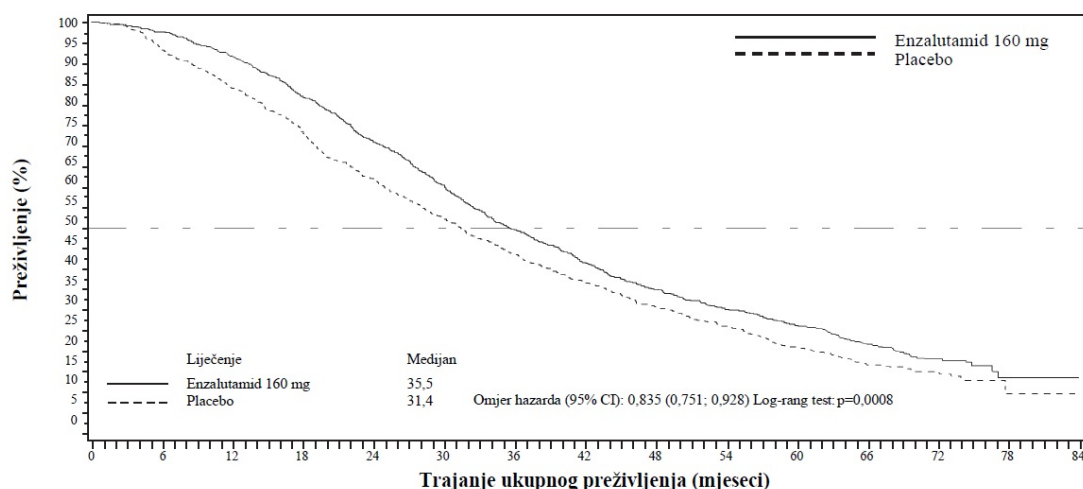
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Unaprijed planirana interim analiza		
Broj smrti (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)

Medijana preživljenja, mjeseci (95% CI)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
P-vrijednost ¹	p < 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Ažurirana analiza preživljenja		
Broj smrti (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medijana preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,3 (32,2; ND)	31,3 (28,8; 34,2)
P-vrijednost ¹	p = 0,0002	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analiza 5-godišnjeg preživljenja		
Broj smrti (%)	689 (79)	693 (82)
Medijana preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-vrijednost ¹	p = 0,0008	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

ND nije dostignut

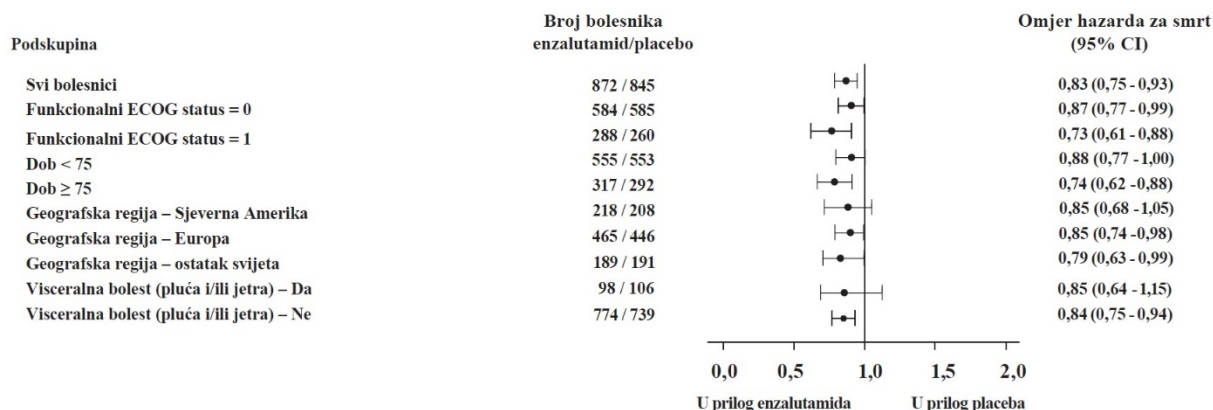
¹ P-vrijednost dobivena je pomoću nestratificiranog log-rang testa

² Omjer hazarda dobiven je pomoću nestratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 govori u prilog enzalutamidu



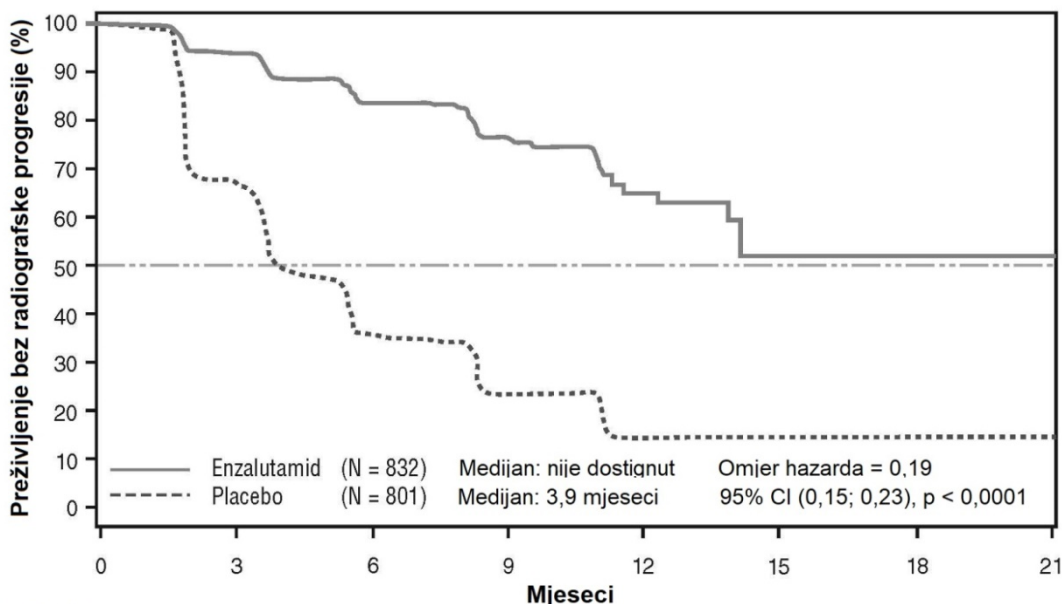
Enzalutamid 160 mg: Bolesnici pod rizikom	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Bolesnici pod rizikom	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Slika 9: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja na temelju analize 5-godišnjih podataka o preživljenju u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)



Slika 10: Analiza 5-godišnjih podataka o ukupnom preživljenju prema podskupinama: omjer hazarda i interval pouzdanosti od 95% u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

U unaprijed planiranoj analizi rPFS-a, pokazano je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina s 81,4%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti [HR = 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. 118 (14%) bolesnika liječenih enzalutamidom i 321 (40%) bolesnik liječen placebo imali su događaj. Medijana rPFS-a nije dostignuta (95% CI: 13,8; nije dostignuto) u skupini liječenoj enzalutamidom i iznosio je 3,9 mjeseci (95% CI: 3,7; 5,4) u skupini liječenoj placebo (Slika 11). Dosljedna korist u smislu rPFS-a primijećena je u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika (npr. dob, početni ECOG status, početna vrijednost PSA i LDH, Gleason zbroj u trenutku postavljanja dijagnoze i visceralne metastaze kod probira). Unaprijed planirana analiza praćenja rPFS-a temeljena na procjeni radiografske progresije od strane ispitivača pokazala je statistički značajno poboljšanje između ispitivanih skupina sa 69,3%-tnim smanjenjem rizika od radiografske progresije ili smrti [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Medijana rPFS-a iznosila je 19,7 mjeseci u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,4 mjeseci u placebo skupini.



Bolesnici pod rizikom

Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

U vrijeme primarne analize randomizirano je 1633 bolesnika.

Slika 11: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije bolesti u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Osim koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti, statistički značajna poboljšanja također su pokazana u sljedećim prospektivno definiranim mjerama ishoda.

Medijana vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije iznosio je 28,0 mjeseci u bolesnika koji su primali enzalutamid i 10,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,35, (95% CI: 0,30 0,40), $p < 0,0001$].

Udio bolesnika liječenih enzalutamidom s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja, koji su imali objektivni odgovor mekog tkiva na liječenje bio je 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) u odnosu na 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) bolesnika koji su primali placebo. Apsolutna razlika u objektivnom odgovoru mekog tkiva na liječenje između skupina liječenih enzalutamidom odnosno placebo iznosila je [53,9% (95% CI: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Potpuni odgovor zabilježen je u 19,7% bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s 1,0% bolesnika liječenih placebo, a parcijalni odgovor zabilježen je u 39,1% bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na 3,9% bolesnika liječenih placebo.

Enzalutamid je značajno smanjio rizik za pojavu prvog koštanog događaja za 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$]. Koštani događaj definiran je kao terapija zračenjem ili kirurški zahvat na kosti zbog karcinoma prostate, patološke frakture kosti, kompresija kralježnične moždine ili promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli. Analiza je uključila 587 koštanih događaja, od kojih je 389 (66,3%) bilo zračenje kosti, 79 (13,5%) kompresija kralježnične moždine, 70 (11,9%) patološka fraktura kosti, 45 (7,6%) promjena antineoplastične terapije radi liječenja koštane boli i 22 (3,7%) kirurški zahvati na kostima.

Bolesnici koji su primali enzalutamid pokazali su značajno višu ukupnu stopu odgovora PSA (definirano kao $\geq 50\%$ -tno smanjenje u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika = 74,5%, $p < 0,0001$).

Medijana vremena do progresije PSA prema kriterijima PCWG2 iznosila je 11,2 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,8 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,17, (95% CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Liječenje enzalutamidom snizilo je rizik za smanjenje rezultata FACT-P za 37,5% u usporedbi s placebo (p < 0,0001). Medijana vremena do smanjenja rezultata FACT-P iznosila je 11,3 mjeseca u skupini liječenoj enzalutamidom i 5,6 mjeseci u skupini liječenoj placebo.

Ispitivanje CRPC2 (AFFIRM) (bolesnici s metastatskim CRPC-om koji su ranije primali kemoterapiju)

Djelotvornost i sigurnost enzalutamida bile su procijenjene u randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC) koji su primali docetaksel i uzimali analog hormona LHRH ili im je napravljena orhidektomija. Ukupno je bilo randomizirano 1199 bolesnika u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala enzalutamid peroralno u dozi od 160 mg jedanput na dan (N = 800) i skupinu koja je primala placebo jedanput na dan (N = 399). Bolesnici su smjeli, ali nisu morali uzimati prednizon (maksimalna dopuštena dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili ekvivalent). Bolesnici randomizirani u obje skupine trebali su nastaviti s liječenjem sve do progresije bolesti (definirane kao potvrđena radiografska progresija ili pojava koštanog događaja) ili početka novog sistemskog antineoplastičkog liječenja, neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja iz ispitivanja.

Sljedeće demografske karakteristike bolesnika i bolesti na početku bile su ravnomjerno raspoređene između terapijskih skupina. Medijana dobi iznosila je 69 godina (raspon 41 - 92), a rasna raspodjela bila je 93% bijelaca, 4% crnaca, 1% azijata i 2% drugih rasa. Ocjena općeg stanja prema ECOG-u iznosila je 0 - 1 u 91,5% bolesnika i 2 u 8,5% bolesnika; 28% bolesnika imalo je prosječnu ocjenu na Kratkom upitniku o boli ≥ 4 (prosječno najjača bol koju je bolesnik prijavio u prethodna 24 sata izračunata iz sedam

dana prije randomizacije). Većina (91%) bolesnika imala je metastaze u kostima, dok su pluća i/ili jetra bili zahvaćeni u njih 23%. Pri uključanju u ispitivanje, 41% randomiziranih bolesnika imalo je progresiju bolesti samo po PSA, dok je 59% bolesnika imalo radiološke znakove progresije bolesti. Na početku je 51% bolesnika bilo na bisfosfonatima.

Ispitivanje AFFIRM isključilo je bolesnike sa zdravstvenim stanjima koja su mogla povećati mogućnost napada (vidjeti dio 4.8) i koji su uzimali lijekove za koje se zna da snižavaju prag za napade, kao i one koji su imali klinički značajnu kardiovaskularnu bolest poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda ili nestabilne angine, zatajenja srca stupnja III ili IV prema New York Heart Association (osim ako je ejectiveska frakcija bila $\geq 45\%$), klinički značajne ventrikularne aritmije ili AV blok (bez trajnog elektrostimulatora srca).

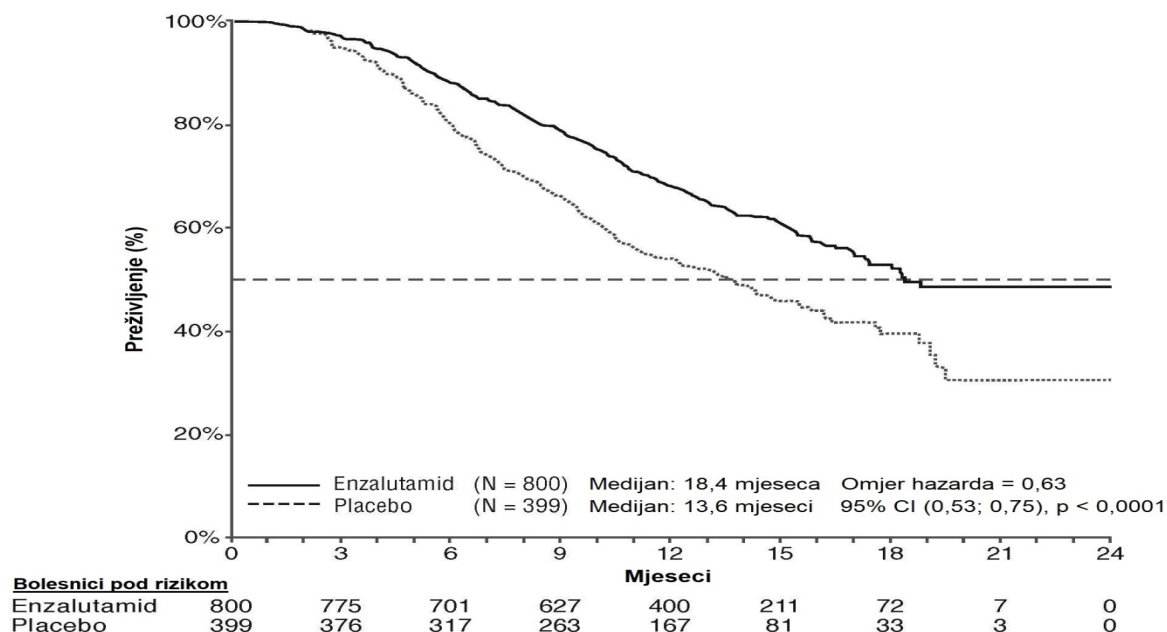
Protokolom planirana interim analiza nakon 520 smrti pokazala je statistički značajnu superiornost u ukupnom preživljenju bolesnika liječenih enzalutamidom u usporedbi s placebom (Tablica 6 i Slike 12 i 13).

Tablica 6: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebom u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

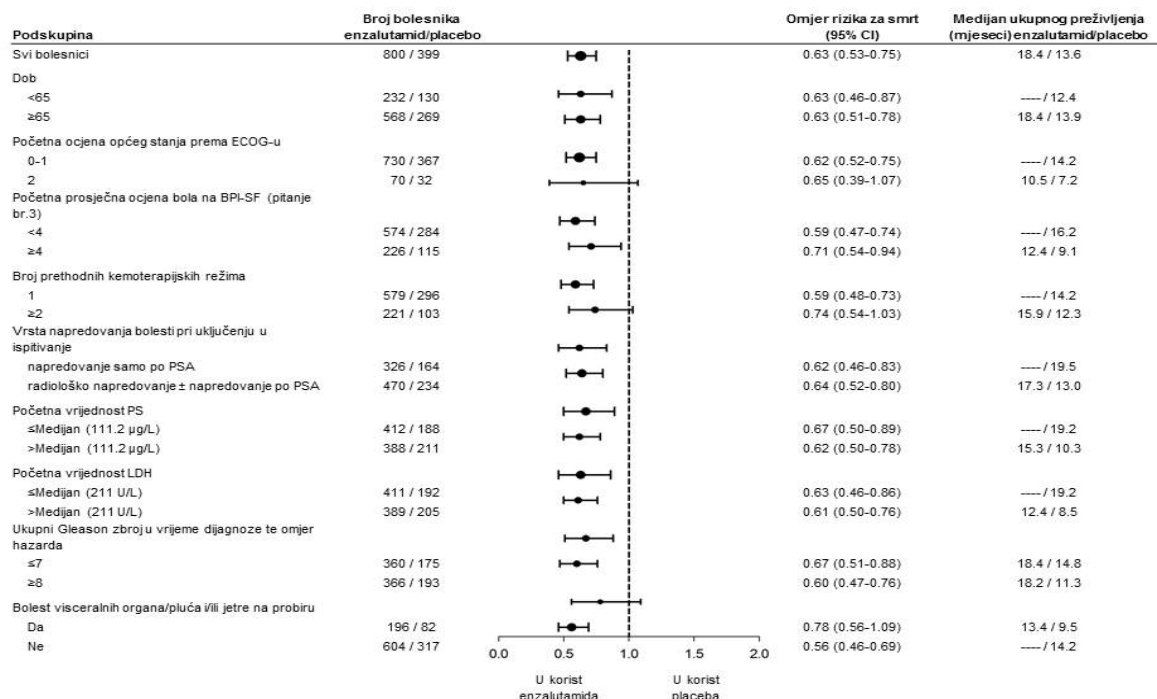
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrtni slučajevi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medijana preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,4 (17,3, ND)	13,6 (11,3, 15,8)
P-vrijednost ¹	p < 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

ND: nije dostignut

1. P-vrijednost dobivena je pomoću log-rang testa stratificiranog prema funkcionalnom ECOG statusu (0 - 1 naspram 2) i srednjoj vrijednosti rezultata za bol (< 4 naspram ≥ 4)
2. Omjer hazarda dobiven je pomoću stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog enzalutamidu.



Slika 12: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: prostata specifični antigen

Slika 13: Ukupno preživljenje prema podskupinama u ispitivanju AFFIRM - omjer hazarda i interval pouzdanosti od 95%

Uz opaženo poboljšanje ukupnog preživljenja, ključni sekundarni ishodi (napredovanje bolesti prema PSA, preživljenje bez radiološkog napredovanja bolesti i vrijeme do prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagodbe za višestruko testiranje.

Preživljenje bez radiološkog napredovanja bolesti prema procjeni ispitivača pomoću RECIST kriterija verzija 1.1 za meko tkivo i pojave 2 ili više koštanih lezija na snimci kostiju iznosilo je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 2,9 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,40, (95% CI: 0,35, 0,47); $p < 0,0001$]. Analiza je uključila 216 slučajeva smrti bez dokumentiranog napredovanja bolesti i 645 dokumentiranih napredovanja bolesti, među kojima se 303 (47%) odnosilo na napredovanje bolesti u mekim tkivima, 268 (42%) na napredovanje koštanih lezija, a 74 (11%) i na meka tkiva i na koštane lezije.

Potvrđeno sniženje PSA za 50% odnosno 90% bilo je prisutno u 54,0% odnosno 24,8% bolesnika liječenih enzalutamidom i u 1,5% odnosno 0,9% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,0001$). Medijana vremena do napredovanja bolesti prema PSA iznosila je 8,3 mjeseca u bolesnika liječenih enzalutamidom i 3,0 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,25, (95% CI: 0,20, 0,30); $p < 0,0001$].

Medijana vremena do prvog koštanog događaja iznosila je 16,7 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 13,3 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,69, (95% CI: 0,57, 0,84); $p < 0,0001$]. Koštani događaj bio je definiran kao zračenje ili hirurško liječenje kosti, patološki prijelom kosti, kompresija leđne moždine ili promjena antineoplastičke terapije zbog liječenja koštane boli. Analiza je uključila 448 koštanih događaja, od kojih je 277 događaja (62%) bilo zračenje kosti, 95 događaja (21%) bili su kompresija leđne moždine, 47 događaja (10%) bili su patološki prijelomi kosti, 36 događaja (8%) bili

su promjena antineoplastičke terapije za liječenje koštane boli i 7 događaja (2%) bili su hirurški zahvati na kosti.

Ispitivanje 9785-CL-0410 (primjena enzalutamida nakon abiraterona u bolesnika sa metastatskim CRPC-om)

Ova jednostrana studija sprovedena na 214 bolesnika sa progresivnim metastatskim CRPC-om koji su primili enzalutamid (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 sedmice terapije sa abirateron acetatom plus prednizonom. Srednji rPFS (preživljavanje bez radiološke progresije bolesti, studijske primarne završnice) je bio 8.1 mjesec (95% CI: 6.1, 8.3). Median OS nije dostignut. PSA odgovor (definisan kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) je bio 22.4% (95% CI: 17.0, 28.6). Za 69 pacijenata koji su prethodno primili hemoterapiju, median rPFS je bio 7.9 mjeseci (95% CI: 5.5, 10.8). PSA odgovor je bio 23.2% (95% CI: 13.9, 34.9). Za 145 pacijenata koji nisu prethodno primali kemoterapiju median rPFS je bio 8.1 mjesec (95% CI: 5.7, 8.3). PSA odgovor je bio 22.1% (95% CI: 15.6, 29.7).

Iako je u nekih bolesnika, koji su primali enzalutamid nakon abiraterona, odgovor bio limitiran, razlog za ovo je trenutno nepoznat. Ova studija nije mogla odrediti pacijente sa vjerojatnoćom da imaju korist od terapije, niti raspored po kom bi se enzalutamid i abirateron trebali optimalno sekvencirati.

Starije osobe

Od 5110 bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primali enzalutamid, 3988 bolesnika (78%) je bilo u dobi od 65 ili više godina, a 1703 bolesnika (33%) u dobi od 75 ili više godina. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti primjene ili djelotvornosti između ovih bolesnika starije dobi i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka enzalutamida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Enzalutamid je loše topiv u vodi. U ovom lijeku je topivost enzalutamida poboljšana kaprilokaproil makrogliceridima koji djeluju kao emulgator/surfaktant. U prekliničkim je ispitivanjima apsorpcija enzalutamida bila povećana kada se rastopio u kaprilokaproil makrogliceridima.

Farmakokinetika enzalutamida procijenjena je u bolesnika s karcinomom prostate i u zdravih muških ispitanika. Srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 5,8 dana (raspon 2,8 do 10,2 dana), a stanje dinamičke ravnoteže postiže se za približno mjesec dana. Kod svakodnevne peroralne primjene, enzalutamid se nakuplja približno 8,3 puta više nego kod primjene jednokratne doze. Svakodnevne promjene koncentracije u plazmi su male (omjer najviše i najniže vrijednosti je 1,25). Klirens enzalutamida prvenstveno se odvija putem jetrenog metabolizma, stvaranjem djelatnog metabolita koji je jednako aktivan kao enzalutamid i cirkulira u približno istoj koncentraciji u plazmi kao i enzalutamid.

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije enzalutamida u plazmi (C_{max}) bolesnika opažene su 1 do 2 sata nakon primjene. Na temelju ispitivanja masene bilance u ljudi, procijenjena apsorpcija enzalutamida nakon peroralne primjene iznosi najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efluksnih prijenosnika P-gp ili BCRP. U stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrijednost C_{max} enzalutamida je 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% koeficijent varijacije [CV]), a njegovog djelatnog metabolita 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg apsorpcije. U kliničkim je ispitivanjima Xtandi bio primjenjivan bez obzira na hranu.

Distribucija

Prosječni prividni volumen distribucije (V/F) enzalutamida u bolesnika nakon jednokratne peroralne doze iznosi 110 l (29% CV). Volumen distribucije enzalutamida veći je od volumena ukupne vode u tijelu, što ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Ispitivanja u glodavaca pokazuju da enzalutamid i njegov djelatni metabolit mogu prijeći krvno-moždanu barijeru.

Enzalutamid je 97% do 98% vezan za proteine plazme, prvenstveno albumin. Djelatni metabolit je 95% vezan za proteine plazme. U *in vitro* ispitivanjima nije primijećeno međusobno istiskivanje s proteina između enzalutamida i drugih lijekova s visokim afinitetom vezivanja (varfarin, ibuprofen i salicilatna kiselina).

Biotransformacija

Enzalutamid se opsežno metabolizira. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-dezmetil enzalutamid (djelatni) i derivat karboksilne kiseline (nedjelatan). Enzalutamid metabolizira CYP2C8 i u manjoj mjeri CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5), od kojih oba igraju ulogu u stvaranju djelatnog metabolita.

U *in vitro* uslovima se N-dezmetil enzalutamid metabolizira do metabolita karboksilatne kiseline pomoću karboksilesteraze 1, koja također ima manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do metabolita karboksilatne kiseline. N-dezmetil enzalutamid nije bio metaboliziran enzimima CYP *in vitro*.

U uvjetima kliničke primjene, enzalutamid je jaki induktor CYP3A4, umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19 i nema klinički važan učinak na CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Prosječni prividni klirens (CL/F) enzalutamida u bolesnika kreće se u rasponu od 0,520 do 0,564 l/sat.

Nakon peroralne primjene ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% radioaktivnosti bude otkriveno do 77 dana nakon primjene doze: 71,0% otkrije se u mokraći (prvenstveno u obliku nedjelatnog metabolita, s time da su enzalutamid i djelatni metabolit prisutni u tragovima), a 13,6% otkrije se u stolici (0,39% doze u obliku neizmijenjenog enzalutamida).

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3 ili OCT1; i N-dezmetil enzalutamid nije supstrat za P-gp ili BCRP.

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid i njegovi glavni metaboliti ne inhibiraju sljedeće transportere u klinički važnim koncentracijama: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ili OAT1.

Linearnost

Nisu opažena nikakva velika odstupanja od proporcionalnosti dozi u rasponu doza od 40 do 160 mg. Vrijednosti C_{min} enzalutamida i njegovog djelatnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže kod pojedinih bolesnika ostale su konstantne tijekom više od godinu dana kronične terapije, što ukazuje na vremenski linearnu farmakokinetiku nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije završeno nijedno službeno ispitivanje oštećenja funkcije bubrega za enzalutamid. Bolesnici sa serumskim kreatininom > 177 μmol/l (2 mg/dl) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s vrijednostima izračunatog klirensa kreatinina (CrCL) ≥ 30 ml/min (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule). Enzalutamid nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL < 30 ml/min) ili završnom fazom zatajenja bubrega i savjetuje se oprez kad se liječe ti bolesnici. Enzalutamid se najvjerojatnije neće ukloniti u značajnoj količini povremenom hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantom peritonejskom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo izražen učinak na ukupnu izloženost enzalutamidu ili njegovim aktivnim metabolitima. Poluvijek lijeka je bio udvostručen kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (10,4 dana u usporedbi sa 4,7 dana), što može biti povezano s povećanom distribucijom u tkiva.

Farmakokinetika enzalutamida bila je provjerena u ispitanika s početnim blagim (N = 6), umjerenim (N = 8) ili teškim (N=8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C) i 22 usklađena kontrolna ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon jednokratne peroralne doze enzalutamida od 160 mg, AUC i C_{max} enzalutamida povećali su se za 5% odnosno 24% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 29% a C_{max} smanjio za 11%, a u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 5% a C_{max} smanjio za 41% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC i C_{max} su se u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre povećali za 14% odnosno 19%, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 14%, a C_{max} se smanjio za 17%, a u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećao za 34% a C_{max} smanjio za 27%, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

Rasa

Većina bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (> 75%) bili su bijelci. Na temelju farmakokinetičkih podataka dobivenih tijekom ispitivanja na japanskim i kineskim bolesnicima s karcinomom prostate, nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti među tim populacijama. Nema dovoljno podataka za procjenu mogućih razlika u farmakokinetici enzalutamida u drugih rasa.

Starije osobe

Nije opažen klinički važan učinak dobi na farmakokinetiku enzalutamida u analizi populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Liječenje skotnih ženki miševa enzalutamidom rezultiralo je povećanom incidencijom embrio-fetalnih smrti, te vanjskim i skeletnim promjenama. Nisu provedena ispitivanja plodnosti s enzalutamidom, ali u ispitivanjima na štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana) zabilježeni su atrofija, aspermija/hipospermija i hipertrofija/hiperplazija reproduktivnog sustava, što je sukladno farmakološkom djelovanju enzalutamida. U ispitivanjima na miševima (4 tjedna), štakorima (4 i 26 tjedana) i psima (4, 13 i 39 tjedana), promjene u reproduktivnim organima povezane s enzalutamidom sastojale su se od smanjenja težine organa s atrofijom prostate i pasjemenika. Hipertrofija i/ili hiperplazija Lajdigovih stanica primijećene su u miševa (4 tjedna) i pasa (39 tjedana). Dodatne promjene u reproduktivnim tkivima uključivale su hipertrofiju/hiperplaziju pituitarne žlijezde i atrofiju sjemenih mjehurića u štakora i testikularnu hipospermiju i degeneraciju sjemenovoda u pasa. Razlike s obzirom na spol bile su zabilježene u mliječnim žlijezdama štakora (atrofija kod mužjaka i lobularna hiperplazija kod ženki). Promjene u reproduktivnim organima u obje životinjske vrste bile su sukladne farmakološkom djelovanju enzalutamida i povukle su se potpuno ili djelomično nakon 8-tjednog razdoblja oporavka. Nije bilo drugih važnih promjena u kliničkoj patologiji ili patohistologiji drugih organskih sustava, uključujući jetru, niti u jedne od ove dvije životinjske vrste.

Studije u skotnih ženki štakora su pokazale da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti dopijevaju do fetusa. Nakon oralne primjene enzalutamida označenog sa radioaktivnim ^{14}C kod štakora na 14 dan gestacije u dozi od 30 mg/kg (~1.9 puta maksimalne doze koja se primjenjuje kod ljudi), maksimum radioaktivnosti kod fetusa se dostigao nakon 4h od primjene, i vrijednost je bila niža u odnosu na tkivnu/plazmatsku koncentraciju, odnos 0.27. Radioaktivnost u fetusu se snizila 0.08 puta u odnosu na maksimalnu koncentraciju 72h nakon primjene.

Studije u ženki štakora sa laktacijom su pokazale da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora. Nakon oralne primjene enzalutamida označenog radioaktivnim ^{14}C kod štakora u dozi od 30mg/kg (~1.9 puta maksimalne doze koja se primjenjuje kod ljudi), maksimum radioaktivnosti u mlijeku je dostignut 4h nakon primjene, i bio je do 3.54 puta veći u odnosu na plazmatsku koncentraciju ženke štakora. Rezultati studije su pokazali da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti dopijevaju do mladunčeta štakora putem mlijeka i naknadno se eliminiraju.

Enzalutamid je bio negativan na genotoksičnost u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*. U 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim rasH2 miševima, enzalutamid nije pokazao kancerogeni potencijal (izostanak neoplastičnih nalaza) kod primjene doza do 20 mg/kg na dan ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$),

kojima su postignute razine plazmatske izloženosti slične kliničkoj izloženosti ($AUC_{24h} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) u bolesnika s mCRPC-om koji primaju dozu od 160 mg na dan.

U štakora je svakodnevna primjena enzalutamida tijekom dvije godine povećala incidenciju neoplastičnih nalaza. Ti su nalazi uključivali dobroćudni timom, fibroadenom mliječnih žlijezda, dobroćudne tumore Leydigovih stanica u testisima te urotelni papilom i karcinom mokraćnog mjehura u mužjaka, dobroćudni tumor granulosa stanica jajnika u ženki te adenom distalnog dijela hipofize u jedinki oba spola. Ne može se isključiti značaj timoma, adenoma hipofize, fibroadenoma mliječnih žlijezda, urotelnog papiloma te karcinoma mokraćnog mjehura za ljude.

Enzalutamid nije bio fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi
butilhidroksianizol (E320)
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule

želatina
otopina sorbitola sorbitana
glicerol
titanijev dioksid (E171)
pročišćena voda

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
polivinil acetat ftalat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja spremnika

Kartonski omot koji sadrži PVC/PCTFE/aluminijski blister s 28 mekih kapsula. Svaka kutija sadrži 4 omota (112 mekih kapsula).

6.6 Upute za uporabu i druga rukovanja lijekom

Lijekom Xtandi ne smije rukovati nitko osim bolesnika i njegovih njegovatelja. S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka i embriofetalnu toksičnost opaženu u miševa, lijek Xtandi može naškoditi plodu u razvoju. Trudnice i žene koje mogu zatrudnjeti ne smiju rukovati oštećenim ili otvorenim kapsulama lijeka Xtandi bez zaštite, npr. rukavica. Vidjeti dio 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene.

Meke kapsule se ne smiju otapati ni otvarati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) i NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62, 2333BE, Leiden, Nizozemska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2, 7942 JG Meppel,
Nizozemska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

CLINRES FARMACIJA d.o.o.
Alipašina 29, 71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

- broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet: 04-07.9-2023/14 od 18.12.2014.
- broj i datum zadnje obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet: 04-07.3-2-2965/24 od 03.01.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

29.05.2025.

