

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete
Enzalutamid Stada 80 mg, film tablete

INN: enzalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

Enzalutamid Stada 80 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete
Žute, okrugle, film tablete, koje na jednoj strani imaju utisnuto „40“, prečnika 10 mm.

Enzalutamid Stada 80 mg, film tablete
Žute, ovalne, film tablete, koje na jednoj strani imaju utisnuto „80“, dimenzija 17 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek enzalutamid je indikovao:

- kao monoterapija ili u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena za liječenje odraslih muškaraca sa nemetastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer, nmHSPC) sa visokim rizikom biokemijskog relapsa (engl. biochemical recurrent, BCR) koji nisu kandidati za spasonosnu (tzv. „salvage“) radioterapiju (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena za liječenje odraslih muškaraca sa metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje odraslih muškaraca sa visokorizičnim nemetastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. castration-resistant prostate cancer, CRPC) (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje odraslih muškaraca sa metastatskim CRPC koji su asimptomatski ili sa blagim simptomima nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena, a kod kojih hemoterapija još nije klinički indikovana (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje odraslih muškaraca sa metastatskim CRPC kod kojih je bolest progradirala tokom ili nakon terapije docetakselom.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje enzalutamidom treba da započnu i nadgledaju ljekari specijalisti koji imaju iskustva u liječenju karcinoma prostate.

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 160 mg enzalutamida (četiri film tablete od 40 mg ili dvije film tablete od 80 mg) primijenjena kao pojedinačna oralna doza.

Farmakološka kastracija primjenom (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) analoga treba da se nastavi tokom liječenja pacijenata sa CRPC-om ili mHSPC-om kod kojih koji nisu hirurški kastrirani.

Bolesnici sa nmHSPC-om sa visokim rizikom BCR-a mogu se liječiti lijekom Enzalutamid STADA sa ili bez analoga LHRH-a. Kod bolesnika koji primaju lijek Enzalutamid STADA sa ili bez analoga LHRH-a liječenje se može privremeno prekinuti ako vrijednost prostata specifičnog antigena (PSA) nije mjerljiva (< 0,2 ng/ml) nakon 36 nedelja terapije. Liječenje treba nastaviti kada se vrijednost PSA poveća na $\geq 2,0$ ng/ml kod bolesnika prethodno podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji ili na $\geq 5,0$ ng/ml kod 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 pacijent propusti da uzme lijek enzalutamid u uobičajeno vrijeme, propisanu dozu treba da uzme što je moguće bliže uobičajenom vremenu primjene. Ako pacijent propusti da uzme dozu tokom cijelog dana, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana primjenom uobičajene dnevne doze.

Ako pacijent razvije toksičnost stepena ≥ 3 ili nepodnošljivu neželjenu reakciju, primjenu lijeka treba obustaviti

tokom jedne nedelje ili dok se simptomi ne poboljšaju do stepena ≤ 2 , i tada terapiju nastaviti sa istom ili manjom dozom (120 mg ili 80 mg) ukoliko je to opravdano.

Istovremena primjena sa jakim inhibitorima CYP2C8

Istovremenu primjenu sa jakim inhibitorima CYP2C8 treba izbjegavati ako je to moguće. Ako kod pacijenta mora biti primijenjen jak inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida treba smanjiti na 80 mg jednom dnevno. Ako se istovremena primjena jakog inhibitora CYP2C8 prekine, dozu enzalutamida treba vratiti na dozu koja je bila

primjenjena prije početka primjene jakog inhibitora CYP2C8 (vidjeti odjeljak 4.5).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba (vidjeti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum A, B ili C). Međutim, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je primijećeno produženo poluvrijeme eliminacije lijeka (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 5.2).

Oprez se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu oboljenja bubrega (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enzalutamida kod pedijatrijske populacije za indikaciju liječenja odraslih muškaraca sa CRPC-om, mHSPC-om ili nmHSPC-om sa visokim rizikom BCR-a.

Način primjene

Lijek Enzalutamid Stada se primjenjuje peroralno. Film tablete ne treba lomiti, mrviti ili žvakati, treba ih progutati cijele sa vodom, a mogu se uzimati sa hranom ili bez.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Trudnice i žene u reproduktivnom periodu (vidjeti odjeljke 4.6 i 6.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Rizik za nastanak epileptičnih napada

Primjena enzalutamida je povezana sa pojavom epileptičnih napada (vidjeti odjeljak 4.8). Odluku o nastavku liječenja pacijenata kod kojih se pojave epileptični napadi potrebno je donositi od slučaja do slučaja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod pacijenata koji su primali enzalutamid prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (vidjeti odjeljak 4.8). PRES je rijedak,

reverzibilni neurološki poremećaj koji se može manifestovati simptomima koji se brzo razvijaju i obuhvataju epileptične napade, glavobolju, konfuzno stanje, slijepilo i ostale vizuelne i neurološke poremećaje, sa ili bez prisustva pridružene hipertenzije. Dijagnostikovanje PRES zahtjeva potvrdu snimanjem mozga, poželjno primjenom magnetne rezonance (MRI). Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES preporučuje se prekid primjene enzalutamida.

Drugi primarni maligni tumori

Prijavljeni su slučajevi drugih primarnih malignih tumora kod pacijenata liječenih enzalutamidom u kliničkim studijama. U fazi III kliničkih studija, najčešće prijavljeni događaji, kod pacijenata liječenih enzalutamidom, koji su prijavljeni češće nego uz placebo, su bili tumor mokraćne bešike (0,3%), adenokarcinom debelog crijeva (0,2%), tumor prelaznih ćelija (0,2%) i maligni melanom (0,2%).

Pacijente treba savjetovati da se odmah obrate svom ljekaru ukoliko primijete znake gastrointestinalnog krvarenja, makroskopske hematurija ili drugih simptoma kao što su disurija ili hitna potreba za mokrenjem nastala tokom terapije enzalutamidom.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Enzalutamid je snažan induktor enzima i može dovesti do gubitka efikasnosti mnogih lijekova koji se često primjenjuju (vidjeti primjere u odjeljku 4.5). Zato je prije započinjanja primjene enzalutamida potrebno napraviti pregled svih lijekova koje pacijent istovremeno uzima. Uopšteno, treba izbjegavati istovremenu primjenu enzalutamida sa lijekovima koji predstavljaju osjetljive supstrate mnogih metaboličkih enzima ili transportera (vidjeti odjeljak 4.5) u slučaju kada je terapijski učinak tih lijekova od velike važnosti za pacijenta, a prilagođavanje doze nije lako sprovesti na osnovu praćenja efikasnosti ili koncentracija u plazmi.

Istovremenu primjenu sa varfarinom i kumarinu sličnim antikoagulansima treba izbjegavati. Ako se lijek enzalutamid primjenjuje sa antikoagulansima koji se metabolišu putem CYP2C9 (kakvi su varfarin ili acenokumarol), dodatno treba sprovesti kontrolu INR (*International Normalized Ratio*) (vidjeti odjeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Oprez je neophodan kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega pošto enzalutamid nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata.

Teško oštećenje funkcije jetre

Produženo poluvrijeme eliminacije lijeka je zapaženo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, vjerovatno zbog povećane distribucije u tkivima. Klinički značaj ovog zapažanja ostaje nepoznat. Očekuje se produženo vrijeme za postizanje koncentracija u stanju ravnoteže, kao i da vrijeme za postizanje maksimalnog farmakološkog dejstva, a takođe i vrijeme za početak i prestanak indukcije enzima (vidjeti odjeljak 4.5) mogu biti produženi.

Nedavna kardiovaskularna bolest

U kliničkim studijama faze III nisu bili uključeni pacijenti sa nedavnim infarktom miokarda (u posljednjih 6 mjeseci) ili nestabilnom anginom pectoris (u posljednja 3 mjeseca), NYHA (*New York Heart Association*) stadijumom III ili IV srčane insuficijencije, osim u slučaju nalaza ejekcione frakcije lijeve komore (*Left Ventricular Ejection Fraction*) LVEF \geq 45%, bradikardijom ili nekontrolisanom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je enzalutamid propisan ovim pacijentima.

Primjena terapije deprivacije androgena može produžiti QT interval

Kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju faktore rizika za produženje QT intervala, kao i kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala (vidjeti odjeljak 4.5), ljekari treba da procijene odnos koristi i rizika, uključujući i potencijal za razvoj *Torsade de pointes*, prije uvođenja enzalutamida u terapiju.

Primjena sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene primjene enzalutamida i citotoksične hemioterapije nije utvrđena. Istovremena primjena enzalutamida nema klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela (vidjeti odjeljak 4.5); međutim, ne može biti isključeno povećano ispoljavanje neutropenije izazvano docetakselom.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje su bile zabilježene kod primjene enzalutamida se manifestuju simptomima koji obuhvataju ali nisu ograničeni na osip, ili edem lica, jezika, usana i faringealni edem (vidjeti odjeljak 4.8). Ozbiljne kožne neželjene reakcije (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs) zabilježene su kod

primjene enzalutamida. U vrijeme propisivanja lijeka, pacijente treba obavijestiti o znacima i simptomima kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti.

Enzalutamid STADA kao monoterapija kod bolesnika sa nmHSPC-om sa visokim rizikom BCR-a
Rezultati EMBARK ispitivanja ukazuju na to da primjena enzalutamida kao monoterapije i u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena nisu jednako vrijedne opcije liječenja kod bolesnika sa nmHSPC-om sa visokim rizikom BCR-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Lijek Enzalutamid STADA u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena smatra se preferiranom opcijom liječenja osim u slučajevima u kojima dodavanje terapije deprivacijom androgena može rezultirati neprihvatljivom toksičnošću ili rizikom.

Pomoćne supstance

Lijek Enzalutamid Stada, sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Mogućnost uticaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori CYP2C8

CYP2C8 igra važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog aktivnog metabolita. Nakon peroralne primjene snažnog inhibitora CYP2C8, gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno) zdravim ispitanicima muškog pola, vrijednost PIK enzalutamida povećan je za 326%, dok je Cmax enzalutamida smanjen za 18%. Za ukupnu količinu slobodnog enzalutamida i slobodnog aktivnog metabolita, vrijednost PIK se povećao za 77%, dok se Cmax smanjio za 19%. Tokom primjene enzalutamida treba izbjegavati ili oprezno primjenjivati snažne inhibitore CYP2C8 (npr. gemfibrozil). Ako se pacijentima mora istovremeno primjenjivati snažan inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida treba smanjiti na 80 mg jednom dnevno (vidjeti odjeljak 4.2).

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP3A4 itrakonazola (200 mg jednom dnevno) zdravim ispitanicima muškog pola, vrijednost PIK enzalutamida je povećan za 41% dok je Cmax ostao nepromijenjen. Za ukupnu količinu slobodnog enzalutamida i slobodnog aktivnog metabolita, PIK se povećao za 27%, dok je Cmax opet bio nepromijenjen. Kada se enzalutamid primjenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A4 nije potrebno prilagođavanje doze.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

Nakon peroralne primjene umjerenog induktora CYP2C8 i snažnog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg jednom dnevno) zdravim ispitanicima muškog pola, vrijednost PIK enzalutamida i aktivnog metabolita je smanjen za 37% dok je Cmax ostao nepromijenjen. Kada se enzalutamid primjenjuje istovremeno sa induktorima CYP2C8 i CYP3A4 nije potrebno prilagođavanje doze.

Mogućnost uticaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je snažan induktor enzima i ubrzava sintezu mnogih enzima i transportera, pa se zato može očekivati

interakcija sa mnogim lijekovima koji se često primjenjuju i koji su supstrati enzima ili transportera.

Smanjenje

koncentracije tih lijekova u plazmi može biti značajno i može dovesti do gubitka, odnosno, smanjenja kliničkog

dejstva. Postoji, takođe, i rizik od povećanog stvaranja aktivnih metabolita. Enzimi koji mogu biti indukovani obuhvataju CYP3A u jetri i crijevima, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, i uridin 5'-difosfo-glukuronozil transferazu (UGT-glukuronid konjugujući enzimi). Takođe može doći do indukcije nekih transportera, npr. MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*) i OATP1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*).

In vivo ispitivanja su pokazala da je enzalutamid snažan induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19. Kod pacijenata sa karcinomom prostate, istovremena primjena enzalutamida (160 mg jednom dnevno) sa pojedinačnim oralnim dozama osjetljivih CYP supstrata, dovela je do smanjenja vrijednosti PIK midazolama (supstrat CYP3A4) za 86%, smanjenje vrijednosti PIK S-varfarina (supstrat CYP2C9) za 56% i smanjenja vrijednosti PIK omeprazola (supstrat CYP2C19) za 70%. Postoji mogućnost da je UGT1A1 takođe bila indukovana. Enzalutamid (160 mg jedanput dnevno) nije imao klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski primjenjenog docetaksela (75 mg/m² putem infuzije na svake 3 nedjelje) u

kliničkoj studiji kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju. Vrijednost PIK docetaksela je smanjena za 12% [odnos geometrijskih sredina (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)] dok je Cmax smanjen za 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Očekivane su interakcije sa određenim lijekovima koji se eliminišu metabolisanjem ili aktivnim transportom. Ukoliko je njihovo terapijsko dejstvo od velikog značaja za pacijenta, a ako se prilagođavanje doze ne može jednostavno sprovesti na osnovu praćenja efikasnosti ili koncentracija u plazmi, primjenu ovih lijekova treba izbjegavati ili ih treba primjenjivati uz oprez. Pretpostavlja se da je rizik za nastanak oštećenja jetre nakon primjene paracetamola veći kod pacijenata koji su istovremeno liječeni induktorima enzima.

Grupe lijekova čija primjena može biti kompromitovana obuhvataju, ali nisu ograničene na:

- Analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- Antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- Antineoplastike (npr. kabazitaksel)
- Antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproinska kiselina)
- Antipsihotike (npr. haloperidol)
- Inhibitore agregacije trombocita (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogrel)
- Beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)
- Blokatore kalcijumskih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Srčane glikozide (npr. digoksin)
- Kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- Antivirusne lijekove za liječenje HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- Hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresive (npr. takrolimus)
- Inhibitore protonske pumpe (npr. omeprazol)
- Statine koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- Hormone štitaste žlezde (npr. levotiroksin)

Pun indukciono potencijal enzalutamida se može ispoljiti približno 1 mjesec od početka primjene lijeka, kada se dostiže stanje dinamičke ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, mada se neka indukciona dejstva mogu zapaziti i ranije. Kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji su supstrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1 treba procijeniti mogući gubitak farmakoloških dejstava (ili pojačano djelovanje u slučajevima kada se stvaraju aktivni metaboliti) u toku prvog mjeseca primjene enzalutamida i treba razmotriti odgovarajuće prilagođavanje doze. Uzimajući u obzir dugo poluvrijeme eliminacije enzalutamida (5,8 dana, vidjeti odjeljak 5.2), djelovanje na enzime može trajati još mjesec dana ili duže nakon prestanka primjene enzalutamida. Kod prekida primjene enzalutamida može biti potrebno postepeno smanjivanje doze istovremeno primjenjivanog lijeka.

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednom dnevno) nije izazvao klinički značajne promjene vrijednosti PIK ili Cmax kofeina (supstrat CYP1A2) ili pioglitazona (supstrat CYP2C8). Vrijednost PIK pioglitazona je povećan za 20%, dok je Cmax smanjen za 18%. Vrijednost PIK i Cmax kofeina je smanjen za 11%, odnosno 4%. Nije indikovano prilagođavanje doze kada se supstrat CYP1A2 ili CYP2C8 primjenjuje istovremeno sa enzalutamidom.

Supstrati P-glikoproteina

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid može inhibirati efluksni transporter P-gp. Blago inhibitorno dejstvo enzalutamida, u stanju ravnotežne koncentracije na P-gp primijećeno je u studiji na pacijentima sa kancerom prostate, koji su primali pojedinačnu oralnu dozu P-gp supstrata digoksina prije i zajedno sa enzalutamidom (istovremena primjena najmanje 55 dana pojedinačne dnevne doze od 160 mg enzalutamida). Vrijednost PIK i Cmax digoksina je povećana za 33%, odnosno 17%. Treba oprezno primjenjivati lijekove sa uskom terapijskom širinom, koji su supstrati P-gp (na pr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), kada se primjenjuju istovremeno sa enzalutamidom, a može biti potrebno i prilagođavanje njihove doze kako bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrati BCRP

U stanju ravnotežne koncentracije, enzalutamid nije doveo do klinički značajne promjene u izloženosti BCRP supstratu rosuvastatinu kod pacijenata sa kancerom prostate koji su primali pojedinačnu oralnu dozu rosuvastatina prije i zajedno sa enzalutamidom (istovremena primjena najmanje 55 dana pojedinačne dnevne doze od 160 mg enzalutamida). Vrijednost PIK rosuvastatina je smanjena za 14% dok je vrijednost Cmax povećana za 6%. Nije indikovano prilagođavanje doze kada se supstrat BCRP primjenjuje istovremeno sa enzalutamidom.

Supstrati MRP2, OAT3 i OCT1

Na osnovu *in vitro* podataka, inhibicija MRP2 (u crijevima), kao i OAT3 (*organic anion transporter 3*) i OCT1 (*organic cation transporter 1*) (sistemska) se ne može isključiti. Teoretski je takođe moguća i indukcija ovih transporterata, a neto uticaj je za sada nepoznat.

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Pošto terapija deprivacijom androgena može dovesti do produženja QT interval, treba pažljivo procijeniti istovremenu primjenu enzalutamida sa lijekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lijekovima koji mogu da indukuju *Torsade de pointes*, kao što su lijekovi klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (vidjeti odjeljak 4.4).

Dejstvo hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajno dejstvo na stepen izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, enzalutamid je primjenjivan bez obzira na uzimanje hrane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o primjeni enzalutamida kod trudnica pošto ovaj lijek nije namijenjen za primjenu kod žena u reproduktivnom periodu. Ovaj lijek može naškoditi plodu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda kod trudnica ako uzimaju ovaj lijek (vidjeti odjeljke 4.3, 5.3 i 6.6).

Primjena kontracepcije kod muškaraca i žena

Nije poznato da li su enzalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u spermiji. Neophodno je primjenjivati kondom tokom i 3 mjeseca nakon završetka liječenja enzalutamidom ako pacijent ima polne odnose sa trudnicom. Ako pacijent ima polne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, kondom i dodatnu metodu za sprečavanje neželjene trudnoće treba koristiti tokom i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Trudnoća

Enzalutamid se ne primjenjuje kod žena. Enzalutamid je kontraindikovano tokom trudnoće ili kod žena koje mogu da zatrudne (vidjeti odjeljke 4.3, 5.3 i 6.6).

Dojenje

Enzalutamid se ne primjenjuje kod žena. Nije poznato da li se enzalutamid izlučuje u majčino mlijeko. Enzalutamid i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko pacova (vidi odjeljak 5.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je enzalutamid imao štetan uticaj na reproduktivni sistem mužjaka pacova i pasa (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek enzalutamid može umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, jer su prijavljeni psihijatrijski i neurološki neželjeni događaji, uključujući i epileptični napad (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijente treba posavjetovati o postojanju mogućeg rizika od nastanka nekog psihijatrijskog ili neurološkog događaja prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja koja bi procijenila djelovanje enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su astenija/umor, naleti vrućine, hipertenzija, frakture i pad. Ostale važne neželjene reakcije obuhvataju ishemijsku bolest srca i epileptični napad.

Epileptični napad se javio kod 0,6% pacijenata koji su primali enzalutamid, 0,1% pacijenata koji su primali placebo i 0,3% pacijenata liječenih bicalutamidom.

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

Tabelarno prikazan sažetak neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zapažene tokom kliničkih ispitivanja prikazane su prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem kriterijumu ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabilježene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom periodu

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno: leukopenija, neutropenija Nepoznato*: trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato*: edem lica, edem jezika, edem usana, faringealni edem
Psihijatrijski poremećaji	Često: anksioznost Povremeno: vizuelna halucinacija
Poremećaji nervnog sistema	Često: glavobolja, poremećaj pamćenja, amnezija, poremećaj pažnje, disgeuzija, sindrom nemirnih nogu, kognitivni poremećaj Manje često: konvulzija‡ Nepoznato*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Kardiološki poremećaji	Često: ishemijska bolest srca† Nepoznato*: produženje QT intervala (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Veoma često: naleti vrućine, hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznato*: mučnina, povraćanje, dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: suva koža, svrab Nepoznato*: multififormni eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često: frakture‡ Nepoznato*: mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često: ginekomastija, bol u bradavici dojke# , osjetljivost dojke#
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	Veoma često: astenija, umor
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Veoma često: pad

*Spontane prijave iz post-marketinškog iskustva

‡ Kako je procijenjeno na osnovu skraćenih standardizovanih MedDRA upitnika (SMQ), izraz „konvulzije“ obuhvata konvulziju, grand-mal napade, složene parcijalne epileptične napade, parcijalne epileptične napade i *status epilepticus*. Ovo obuhvata i rijetke slučajeve epileptičnih napada sa komplikacijama koje dovode do smrtnog ishoda.

† Kako je procijenjeno na osnovu skraćenih standardizovanih MedDRA upitnika (SMQ), izraz „infarkt miokarda“ i „druga ishemijska bolest srca“, uključuje sljedeće preferirane izraze koji su primijećeni kod najmanje dva pacijenta u randomizovanim, placebo-kontrolisanim studijama faze III: angina pectoris, koronarna arterijska bolest, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina, ishemijska miokarda i arterioskleroza srčane arterije.

‡terminom „fraktura“ kostiju su obuhvaćeni svi preferirani izrazi

Nuspojave za enzalutamid primijenjen kao monoterapija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Epileptični napadi

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, 31 pacijenta (0,6%) od ukupno 5110 pacijenata liječenih dnevnom dozom enzalutamida od 160 mg je imalo epileptični napad, dok su četiri pacijenta (0,2%) koji su primali placebo imali epileptični napad i jedan pacijent (0,3%) koji je primao bicalutamid. Čini se da je doza važan prognostički faktor rizika za epileptični napad, što se vidi iz pretkliničkih podataka i studija povećanja doze. U kontrolisanim kliničkim studijama su bili isključeni pacijenti koji su ranije imali epileptične napade ili pacijenti sa faktorima rizika za epileptične napade.

U ispitivanju 9785-CL-0403 (UPWARD) sa jednom aktivnom grupom pacijenata kod koga je cilj bio ocijeniti

incidencu napada kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za epileptične napade (gdje je 1,6% pacijenata imalo epileptične napade u anamnezi), kod 8 od 366 (2,2%) pacijenata liječenih enzalutamidom su se razvili epileptični napadi. Terapija je trajala u prosjeku 9,3 mjeseca.

Nije poznat mehanizam kojim enzalutamid može sniziti prag za epileptične napade, ali on može biti povezan sa podacima dobijenim iz *in vitro* ispitivanja koji su pokazali da se enzalutamid i njegov aktivni metabolit vezuju za hloridni kanal GABA receptora i mogu tako da inhibiraju njegovu aktivnost.

Ishemijska bolest srca

U randomizovanim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, ishemijska bolest srca se pojavila kod 3,5% pacijenata liječenih enzalutamidom i androgen-deprivacionom terapijom u poređenju sa 2% pacijenata liječenih placebom i androgen-deprivacionom terapijom. 14 pacijenata (0,4%) liječenih enzalutamidom plus ADT i 3 pacijenta (0,1%) liječena placebom plus ADT su imali ishemijsku bolest srca kao neželjeni događaj 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 grupi liječenoj enzalutamidom kao monoterapijom ishemijska bolest srca sa smrtnim ishodom zabilježena u jednog (0,3%) bolesnika.

Ginekomastija

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

Bol u bradavici dojke

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

Osjetljivost dojke

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 koristi/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 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: \[www.almbih.gov.ba\]\(http://www.almbih.gov.ba\). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte \(na e-mail adresu: \[ndl@almbih.gov.ba\]\(mailto:ndl@almbih.gov.ba\)\).](#)

4.9. Predoziranje

Ne postoji antidot za enzalutamid. U slučaju predoziranja liječenje enzalutamidom treba prekinuti i započeti sa opštim suportivnim mjerama, uzimajući u obzir poluvrijeme eliminacije od 5,8 dana. Pacijenti mogu imati povećan rizik za pojavu epileptičnih napada nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Endokrinološka terapija, antiandrogeni

ATC šifra: L02BB04

Mehanizam dejstva

Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i da reaguje na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Uprkos niskim ili čak nemjerljivim nivoima androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora nastavlja da podstiče progresiju bolesti. Stimulacija rasta tumorskih ćelija preko androgenog receptora zahtjeva lokalizaciju u jedru i vezivanje za DNK. Enzalutamid je potentan inhibitor signalizacije putem androgenog receptora koji blokira nekoliko koraka na putu signalizacije putem androgenih

receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezivanje androgena za androgene receptore, i posljedično inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jedru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora sa DNK čak i u slučaju pretjerane ekspresije androgenih receptora i u ćelijama karcinoma prostate rezistentnim na antiandrogene. Liječenje primjenom enzalutamida smanjuje rast ćelija karcinoma prostate i može indukovati smrt ćelija karcinoma i regresiju tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije ispoljio aktivnost agoniste androgenih receptora.

Farmakodinamsko dejstvo

U kliničkom ispitivanju faze III (AFFIRM) kod pacijenata kod kojih prethodna primjena hemioterapije docetakselom nije bila uspješna, nivo PSA je smanjen za najmanje 50% u odnosu na početne vrijednosti kod 54% pacijenata liječenih enzalutamidom u odnosu na 1,5% pacijenata koji su primali placebo.

U drugom kliničkom ispitivanju faze III (PREVAIL) kod pacijenata koji nisu ranije primali hemioterapiju, pacijenti liječeni enzalutamidom su pokazali značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definisano kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika = 74,5%, $p < 0,0001$).

U kliničkom ispitivanju faze II (TERRAIN) kod pacijenata koji nisu ranije primali hemioterapiju, pacijenti liječeni enzalutamidom su pokazali značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definisano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) u poređenju sa pacijentima koji su primali bicalutamid, 82,1% naspram 20,9% (razlika = 61,2%, $p < 0,0001$).

U ispitivanju sa jednom aktivnom grupom (9785-CL-0410) pacijenata prethodno liječenih abirateronom (i prednizonom) u trajanju od najmanje 24 nedelje, 22,4% ispitanika je imalo $\geq 50\%$ smanjenje nivoa PSA u odnosu na početnu vrijednost. S obzirom na prethodnu istoriju primanja hemioterapije, rezultati udjela pacijenata sa $\geq 50\%$ smanjenja nivoa PSA bili su 22,1% i 23,2%, za grupu pacijenata koji nisu prethodno liječeni hemioterapijom, odnosno za grupu pacijenata koji su prethodni primili hemioterapiju.

U kliničkoj studiji MDV3100-09 (STRIVE) na pacijentima sa nemetastatskim i metastatskim CRPC, pacijenti koji su primali enzalutamid su pokazali daljeko veću potvrđenu stopu odgovora ukupnog nivoa PSA (definisano kao smanjenje od $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u poređenju sa pacijentima koji su primali bicalutamid, 81,3% naspram 31,3% (razlika = 50,0%, $p < 0,0001$).

U kliničkoj studiji MDV3100-14 (PROSPER) na pacijentima sa nemetastatskim CRPC, pacijenti koji su primali enzalutamid su pokazali daleko veću potvrđenu stopu odgovora PSA (definisano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početnih vrijednosti), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 76,3% naspram 2,4% (razlika = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost enzalutamida je ustanovljena u tri randomizovane, placebo kontrolisane, multicentrične kliničke studije faze III [MDV3100– 14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom prostate kod kojih je bila neuspješna primjena terapije androgene deprivacije [primjena analoga (LHRH) ili nakon obostrane orhiektomije]. PREVAIL studija je uključila pacijente sa metastatskim CRPC koji prethodno nisu primali hemioterapiju, dok je AFFIRM studija uključila pacijente sa metastatskim CRPC koji su ranije primali docetaksel, i PROSPER studija je uključila pacijente sa nemetastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, CRPC. Efikasnost kod pacijenata sa mHSPC je ustanovljena u jednoj randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj kliničkoj studiji faze III [9785-CL-0335 (ARCHES)]. U drugom randomiziranom, placebo kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 [MDV3100- 13 (EMBARK)] utvrđena je efikasnost kod bolesnika sa nmHSPC-om

sa visokim rizikom BCR-a. Svi su bolesnici su bili liječeni analogom LHRH-a ili su bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji, osim ako nije drugačije navedeno.

U grupi koja je primala aktivnu terapiju, enzalutamid je primjenjen oralno u dozi od 160 mg dnevno. U pet kliničkih ispitivanja (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM and PREVAIL) bolesnici u kontrolnoj grupi su primali placebo i od bolesnika se nije zahtijevalo da uzimaju prednizon.

Promjene koncentracije PSA u serumu nisu uvijek nezavisni prognostički faktor kliničke koristi. Zato je za pet studija bila preporuka da pacijenti nastave da uzimaju svoju terapiju dok ne budu postignuti kriterijumi za privremeni ili trajni prekid liječenja, koji su u daljem tekstu posebno navedeni za svaku studiju.

Ispitivanje MDV3100-13 (EMBARC) (bolesnici sa nemetastatskim HSPC-om sa visokim rizikom BCR-a)

U ispitivanje EMBARK bilo je uključeno 1068 bolesnika sa nmHSPC-om sa visokim rizikom BCR-a, koji su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 : 1 za liječenje enzalutamidom primijenjenim peroralno u dozi od 160 mg jednom dnevno istovremeno sa 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 istovremeno sa primjenom ADT-a (N = 358) (ADT se definisao kao liječenje leuprolidom). Svi bolesnici prethodno su primali definitivno liječenje radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom (uključujući brahiterapiju) ili oboje, sa kurativnom namjerom. Bolesnici su morali imati nemetastatsku bolest potvrđenu zaslijepljenom nezavisnom središnjom ocjenom (engl. blinded independent central review, BICR) i visoki rizik biohemijskog relapsa (koji se definiše kao vrijeme do udvostručenja vrijednosti PSA ≤ 9 mjeseci). Bolesnici su takođe morali imati vrijednosti PSA ≥ 1 ng/ml ako su prethodno podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji (sa 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 hormonskoj terapiji (prethodno liječenje hormonskom terapijom naspram nepostojanje prethodnog liječenja hormonskom terapijom). Kod bolesnika kod kojih vrijednosti PSA nisu bile mjerljive ($< 0,2$ ng/ml) u 36. nedelji, liječenje je privremeno prekinuto u 37. nedelji, a zatim ponovno započeto kada su se vrijednosti PSA povećale na $\geq 2,0$ ng/ml kod bolesnika prethodno podvrgnutih prostatektomiji ili $\geq 5,0$ ng/ml kod bolesnika bez prethodne prostatektomije. Kod bolesnika kod kojih su vrijednosti PSA bile mjerljive u 36. nedelji ($\geq 0,2$ ng/ml), liječenje je nastavljeno bez prekida do ispunjenja kriterijuma za trajni prekid liječenja. Liječenje je trajno prekinuto nakon potvrde radiografske progresije bolesti na temelju nezavisne središnje ocjene nakon početnog lokalnog očitavanja.

Demografske i početne značajke bile su ujednačene između tri liječene grupe. 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 ≥ 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) kod bolesnika randomiziranih da primaju enzalutamid plus ADT u poređenju sa bolesnicima randomiziranim da primaju placebo plus ADT. Preživljenje bez metastaza definisalo se kao vrijeme od randomizacije do radiografske progresije bolesti ili smrti u ispitivanju, zavisno 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 kod bolesnika randomiziranih da primaju monoterapiju enzalutamidom u poređenju sa bolesnicima randomiziranim da primaju placebo plus ADT.

Enzalutamid plus ADT te enzalutamid kao monoterapija je ostvario statistički značajno poboljšanje MFS-a u poređenju sa placebo plus ADT. Ključni rezultati efikasnosti navedeni su u tabeli 2.

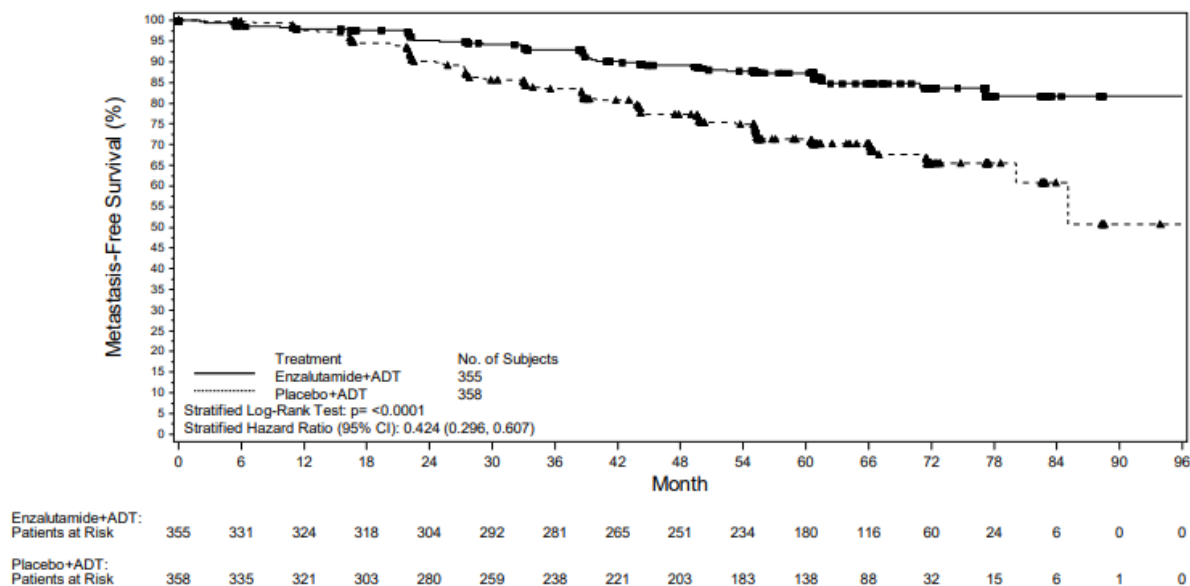
Tabela 2: Sažetak rezultata za efikasnost kod bolesnika liječenih enzalutamidom plus ADT-om, placebo plus ADT-om ili enzalutamidom kao monoterapijom u ispitivanju EMBARK (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje [engl. intent-to-treat analysis])

	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)	NR (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 (0,4; 0,87)
p-vrijednost za poređenje sa placebo 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 poređenje sa placebo 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 na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p-vrijednost za poređenje sa placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Ukupno preživljenje⁸			
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 poređenje placebo plus ADT ⁵	p = 0,01539	--	p = 0,23049

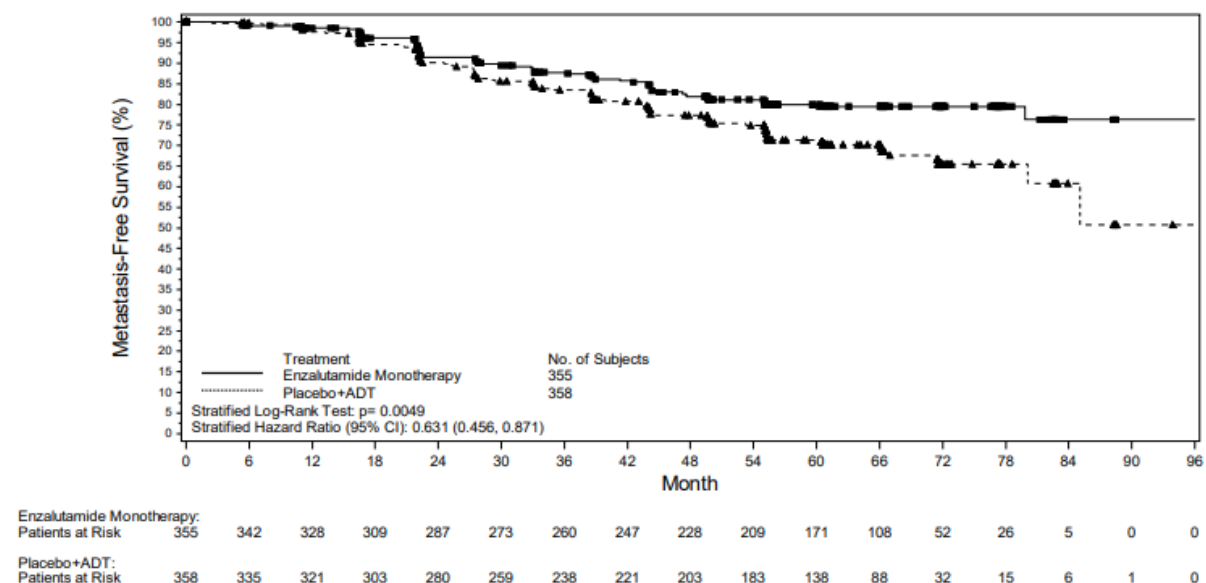
ND = Nije dostignut.

1. Medijan vremena praćenja od 61 mjesec.
2. Na osnovu najranijeg doprinosećeg događaja (radiografska progresija bolesti ili smrt).
3. Na osnovu procjena prema Kaplan-Meieru.
4. Omjer hazarda zasnovan je se na Coxovom regresijskom modelu stratificiranom prema vrijednosti PSA prilikom probira, vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
5. Dvostrana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema vrijednosti PSA prilikom probira, vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
6. Na osnovu progresije vrijednosti PSA u skladu sa kriterijima PCWG2 (engl. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2).
7. Na osnovu prve primjene antineoplastične terapije za rak prostate nakon početka ispitivanja.
8. Na osnovu unaprijed planirane interim analize sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 31. siječnja 2023. i medijana vremena praćenja od 65 mjeseci.

9. Rezultat nije zadovoljio unaprijed određenu dvostrani nivo značajnosti $p \leq 0,0001$.



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



Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje MFS-a u liječenoj grupi koja je primala monoterapiju enzalutamidom naspram liječene grupe 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, nivoi testosterona brzo su se smanjile na kastracijske nivoe i ostale su niske do privremenog prekida liječenja u 37 nedelji. Nakon privremenog prekida liječenja, nivoi testosterona postepeno su porasli do gotovo početnih nivoa. Nakon ponovnog uvođenja liječenja, nivoi testosterona ponovno su pali na kastracijske nivoe. U grupi liječenoj enzalutamidom kao monoterapijom, nivoi testosterona porasli su nakon početka liječenja i vratili su se na početni nivo nakon privremenog prekida liječenja.

Ponovno su se povećale nakon ponovnog uvođenja liječenja enzalutamidom.

U ARCHES studiju je uključeno 1150 pacijenata sa mHSPC, randomizovanih u odnosu 1:1, tako da jedna grupa pacijenata prima enzalutamid plus ADT a druga grupa placebo plus ADT (ADH se definiše kao LHRH analog ili bilateralna orhiektomija). Pacijenti su primali enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 574) ili placebo (N = 576).

Pacijenti sa metastatskim karcinomom prostate dokumentovanim putem pozitivnog skenera kostiju (za bolesti kostiju) ili putem metastatskih lezija na CT ili MR snimku (za meka tkiva) su bili uključeni. Pacijenti čije je širenje bolesti bilo ograničeno na regionalne karlične limfne čvorove su bili isključeni. Pacijentima je bilo dozvoljeno da prime do 6 ciklusa terapije docetakselom pri čemu bi završetak terapije bio u roku od 2 meseca od prvog dana i bez dokaza o progresiji bolesti tokom ili nakon završetka terapije docetakselom. Isključeni su bili pacijenti sa poznatim ili sumnjom na metastaze na mozgu ili aktivnom leptomeningealnom bolešću ili sa istorijom epileptičnih napada ili bilo kojim faktorom koji bi mogao da izazove epileptični napad.

U pogledu demografskih karakteristika i karakteristika početnih vrijednosti, dve grupe ispitanika koje su liječene su bile dobro izbalansirane. Medijana godina starosti prilikom ranandomizacije je bila 70 u obe grupe. Većina pacijenata (80,5%) u studiji su bili pripadnici bijele rase; 13,5% su bili Azijati, a 1,4% pripadnici crne rase. Sedamdeset osam posto (78%) pacijenata je imao ocjenu stanja prema ECOG skor 0, a 22% pacijenata je imalo ocjenu stanja prema ECOG skor 1. Stratifikacija pacijenata je urađena na osnovu obima bolesti i prethodne terapije docetakselom za kancer prostate. Trideset sedam posto pacijenata je imalo mali obim bolesti dok je 63% pacijenata imalo veliki obim bolesti. Osamdeset dva posto pacijenata nije primalo prethodnu terapiju docetakselom, dok je 2% prethodno primilo 1-5 ciklusa terapije docetakselom i 16% je prethodno primilo 6 ciklusa terapije docetakselom. Istovremena terapija docetakselom nije bila dozvoljena.

Preživljavanje bez pojave radiografske progresije (*radiographic progression-free survival - rPFS*), zasnovano na nezavisnom centralnom pregledu, je bio primarni ishod definisan kao vrijeme od randomizacije do radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda (zbog bilo kog uzroka od početka randomizacije do 24 nedjelje nakon prekida primjene ispitivanog lijeka), šta god da se desi ranije.

Enzalutamid je pokazao statistički značajno smanjenje od 61% relativnog rizika od rPFS u poređenju sa placebo [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50), $p < 0,0001$]. Konzistentni rPFS rezultati su primijećeni kod pacijenata sa velikim ili malim obimom bolesti i pacijenata sa ili bez prethodne terapije docetakselom. Medijana vremena do pojave rPFS događaja nije postignuta u grupi koja je primala enzalutamid, dok je u grupi koja je primala placebo bila 19,0 meseci (95% CI: 16,6, 22,2).

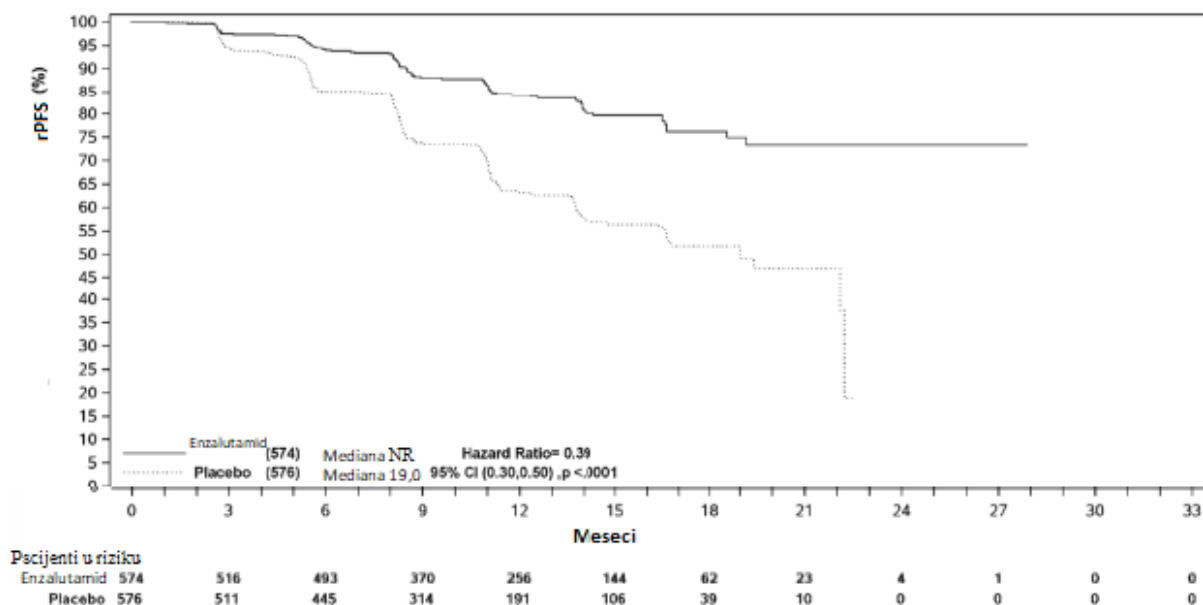
Tabela 3: Sumirani prikaz rezultata u pogledu efikasnosti kod pacijenata liječenih enzalutamidom ili placebo u ARCHES studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

	Enzalutamid plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Preživljavanje bez pojave radiografske progresije		
Broj događaja (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medijana, mjeseci (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-vrijednost ²	$p < 0,0001$	

NR = nije dostignuto (*not reached*)

¹ Izračunato korišćenjem *Brookmeyer* i *Crowley* metode

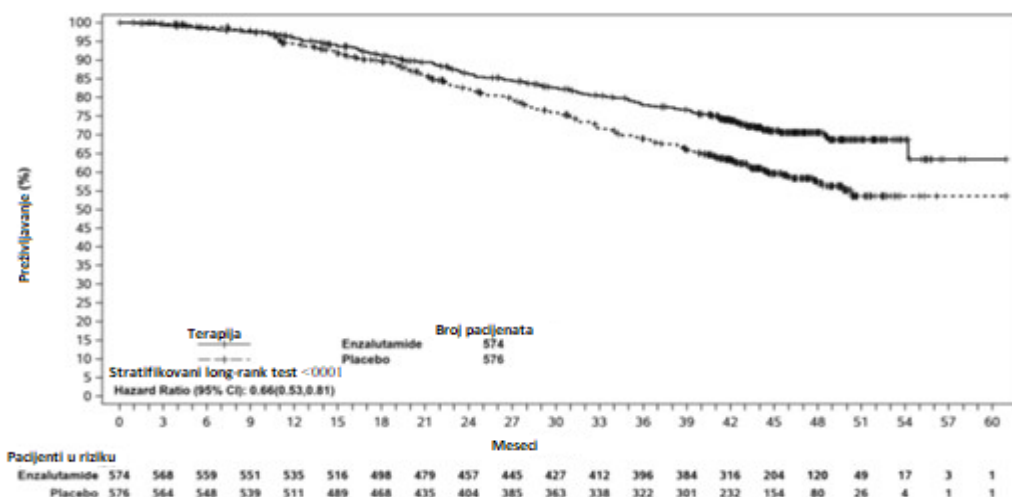
² Stratifikovano prema obimu bolesti (mali ili veliki) i prethodnoj terapiji docetakselom (da ili ne)



Slika 3: Kaplan-Meierova kriva rPFS-a u ARCHES studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

Ključni sekundarni ishodi efikasnosti procjenjivani u studiji uključivali su vrijeme do PSA progresije, vrijeme do početka nove antineoplastične terapije, nedetektovani nivo PSA (pad na < 0,2 µg/L) i objektivnu stopu odgovora (RECIST 1.1 na osnovu nezavisnog pregleda). Statistički značajno poboljšanje kod pacijenata liječenih enzalutamidom u poređenju sa placebom prikazano je kod svih sekundarnih ishoda.

Još jedan sekundarni ishod efikasnosti procjenjivan u studiji bilo je opšte preživljavanje. U unaprijed određenoj finalnoj analizi za opšte preživljavanje, sprovedenoj posmatranjem 365 smrtnih ishoda, pokazano je statistički značajno (34%) smanjenje rizika od smrti u grupi koja je primala enzalutamid u poređenju sa grupom koja je primala placebo [HR = 0,66, (95% CI:0,53; 0,81), p < 0,0001]. Medijana vremena za opšte preživljavanje nije dostignuta ni u jednoj terapijskoj grupi. Procjenjena medijana vremena praćenja za sve pacijente bila je 44,6 mjeseci (Slika 2).



Slika 4: Kaplan-Meierova kriva opšteg preživljavanja u ARCHES studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

MDV3100-14 (PROSPER) studija (pacijenti sa nemetastatskim CRPC)

U PROSPER studiju je uključeno 1401 pacijent sa asimptomatskim, visokorizičnim nemetastatskim CRPC koji su nastavili da primaju androgen deprivacionu terapiju (ADT; definisana kao LHRH analog ili prethodna bilateralna orhiektomija). Od pacijenata je zahtjevano da imaju PSADT \leq 10 mjeseci; PSA \geq 2 ng/mL i potvrdu nemetastatske bolesti na osnovu pregleda nezavisne centralne komisije (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

Bilo je dozvoljeno uključiti pacijente koji su imali istoriju blage do umjerene srčane insuficijencije (NYHA stadijum I ili II) i pacijente koji su uzimali lijekove koji se dovode u vezu sa smanjenjem praga za nastanak epileptičnih napada. Pacijenti nisu uključivani ukoliko su imali prethodnu istoriju epileptičnih napada, stanje koje bi moglo predisponirati nastanak epileptičnog napada ili koji su prethodno primali određenu vrstu terapije za karcinom prostate (npr. hemioterapiju, ketokonazol, abirateron acetat, aminoglutetimid i/ili enzalutamid).

Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1, grupa koja je primala enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 933) ili grupa koja je primala placebo (N = 468). Stratifikacija pacijenata je urađena na osnovu PSADT (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*) ($<$ 6 mjeseci ili \geq 6 mjeseci) i upotrebe agenasa koji su ciljano djelovali na kosti (da ili ne).

U pogledu demografskih karakteristika i karakteristika početnih vrijednosti, dvije grupe ispitanika koje su liječene su bile dobro izbalansirane. Medijana godina starosti prilikom randomizacije je bila 74 u grupi koja je primala enzalutamid i 73 godina starosti u grupi koja je primala placebo. Većina pacijenata (približno 71%) u studiji su bili pripadnici bijele rase; 16% su bili Azijati, a 2% pripadnici crne rase. Osamdeset jedan posto (81%) pacijenata je imao ocjenu stanja prema ECOG skoru 0, a 19% pacijenata je imalo ocjenu stanja prema ECOG skoru 1.

Preživljavanje bez pojave metastaza (*Metastasis-free survival, MFS*) je bio primarni ishod definisan kao vrijeme od randomizacije do radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda u roku od 112 dana od prestanka liječenja bez radiografskog dokaza progresije bolesti, šta god da se desi ranije. Ključni sekundarni ishodi koji su procjenjivani u ovoj studiji su bili vrijeme do progresije u nivou PSA, vrijeme do prvog liječenja novom antineoplastičnom terapijom (TTA), opšta stopa preživljavanja (*Overall Survival, OS*). Dodatni sekundarni ishodi su uključivali vrijeme do prve upotrebe citotoksične hemioterapije i preživljavanje bez hemioterapije. Vidjeti rezultate u daljem tekstu (Tabela 3).

Enzalutamid je pokazao statistički značajno smanjenje od 71% relativnog rizika od radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda u poređenju sa placebom [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p <$ 0,0001]. Medijana MFS je iznosila 36,6 mjeseci (95% CI: 33,1, NR) u grupi koja je primala enzalutamid prema 14,7 mjeseci (95% CI: 14,2, 15,0) u grupi koja je primala placebo. Konzistentni MFS rezultati su takođe zabilježeni kod svih unaprijed definisanih podgrupa pacijenata, uključujući PSADT ($<$ 6 mjeseci ili \geq 6 mjeseci), demografski region (Sjeverna Amerika, Evropa, ostatak svijeta), uzrast ($<$ 75 ili \geq 75), prethodna upotreba agenasa koji su ciljano djelovali na kosti (da ili ne) (vidjeti Sliku 3).

Tabela 4: Sumirani prikaz rezultata u pogledu efikasnosti u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primarni ishod		
Preživljavanje bez metastaza		
Broj događaja (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medijana, mjeseci (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
<i>Hazard Ratio</i> (95% CI) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
p-vrijednost ³	$p <$ 0,0001	
Ključni sekundarni ishodi efikasnosti		
Opšte preživljavanje⁴		
Broj događaja (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medijana, mjeseci (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
<i>Hazard Ratio</i> (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	

p-vrijednost ³	p = 0,0011	
Vrijeme do progresije nivoa PSA		
Broj događaja (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medijana, mjeseci (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-vrijednost ³	p < 0,0001	
Vrijeme do prve upotrebe nove antineoplastične terapije		
Broj događaja (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medijana, mjeseci (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-vrijednost ³	p < 0,0001	

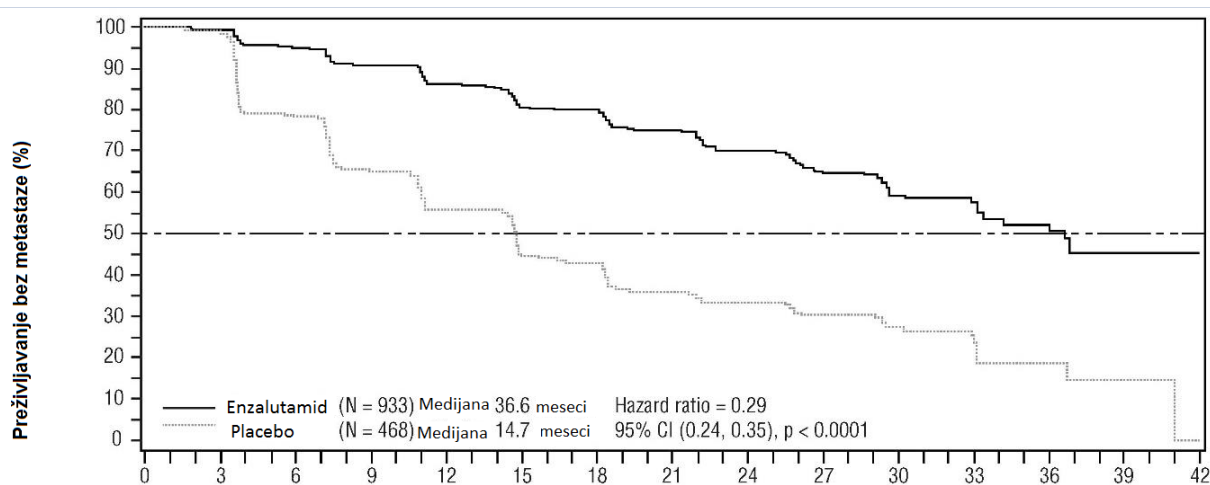
NR = Nije dostignuto (*not reached*).

¹ Na osnovu Kaplan-Meierove procjene.

² Hazard Ratio (HR) se bazira na Cox-ovom regresionom modelu (sa liječenjem kao jedinom kovarijantom) stratifikovanog prema vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodne ili istovremene primjene nekog lijeka koji djeluje na kosti. HR u odnosu na placebo je < 1 u korist enzalutamida.

³ p-vrijednost se bazira na log-rank testu stratifikovanog prema vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA (< 6 mjeseci, ≥ 6 mjeseci) i prethodne ili istovremene primjene lijekova koji djeluju na kosti (da, ne).

⁴ Na osnovu unaprijed određene privremene analize sa datumom presjeka podataka od 15. oktobra 2019.

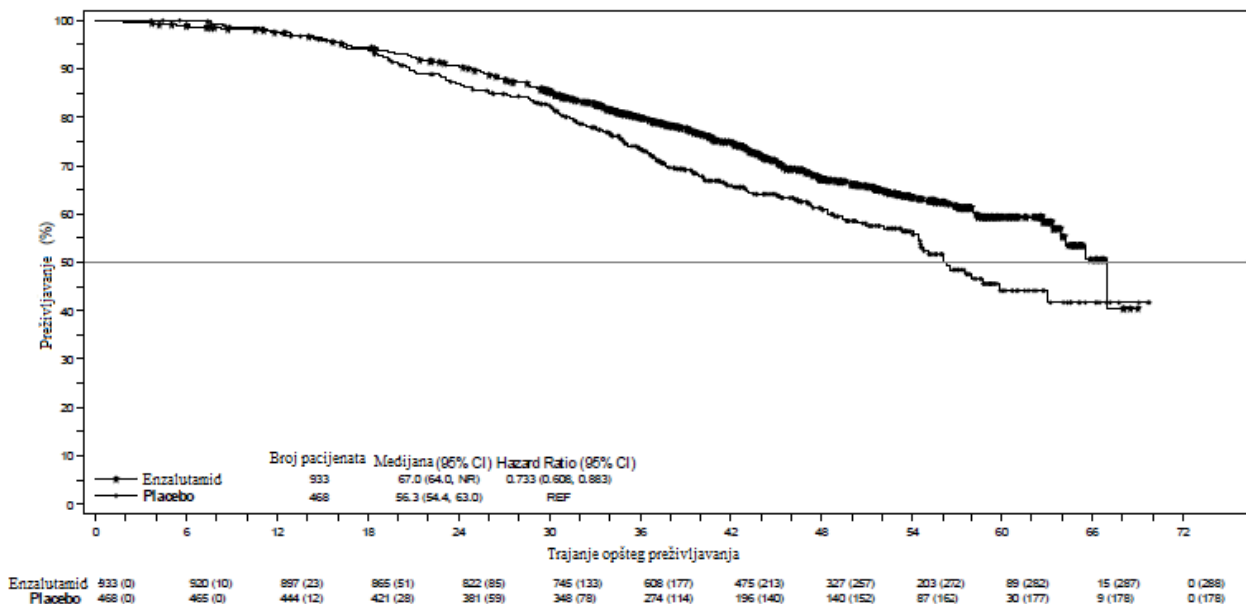


Pacijenti pod rizikom	Mjeseci														
Enzalutamid	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Slika 5: Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez metastaza u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

U konačnoj analizi opšteg preživljavanja, sprovedenoj posmatranjem 466 smrtnih ishoda, pokazano je statistički značajno poboljšanje u opštem preživljavanju kod pacijenata koji su primali enzalutamid u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo sa 26,6% smanjenja rizika od smrti [HR = 0,734 (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (vidjeti Sliku 4). Medijana vremena praćenja je bila 48,6 i 47,2 mjeseca za enzalutamid, odnosno placebo grupu.

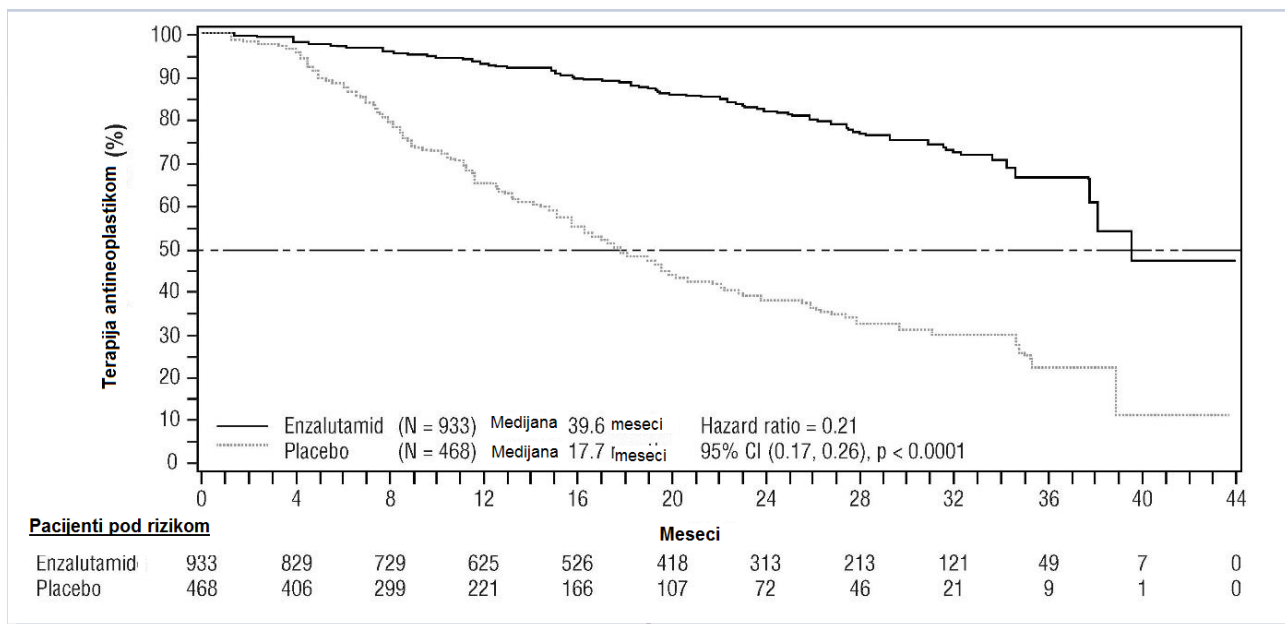
Trideset tri posto pacijenata liječenih enzalutamidom i 65% pacijenata koji su primali placebo su primili najmanje jednu naknadnu antineoplastičnu terapiju koja može da produži opšte preživljavanje.



Slika 6: Kaplan-Meierova kriva preživljavanja u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

Enzalutamid je pokazao statistički značajno smanjenje od 93% u relativnom riziku od progresije bolesti prema nalazu PSA vrijednosti u poređenju sa placeboom [HR = 0,07 (95% CI: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Medijana do progresije bolesti prema nalazu PSA vrednosti je bila 37,2 mjeseca (95% CI: 33,1, NR) u grupi koja je primala enzalutamid u odnosu na 3,9 mjeseci (95% CI: 3,8, 4,0) u grupi koja je primala placebo.

Enzalutamid je pokazao statistički značajno odgađanje vremena za prvu primjenu nove antineoplastične terapije u poređenju sa placeboom [HR = 0,21 (95% CI: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Medijana do prve primjene nove antineoplastične terapije je bila 39,6 mjeseci (95% CI: 37,7; NR) u grupi koja je primala enzalutamid u odnosu na 17,7 mjeseci (95% CI: 16,2; 19,7) u grupi koja je primala placebo (vidjeti Sliku 5).

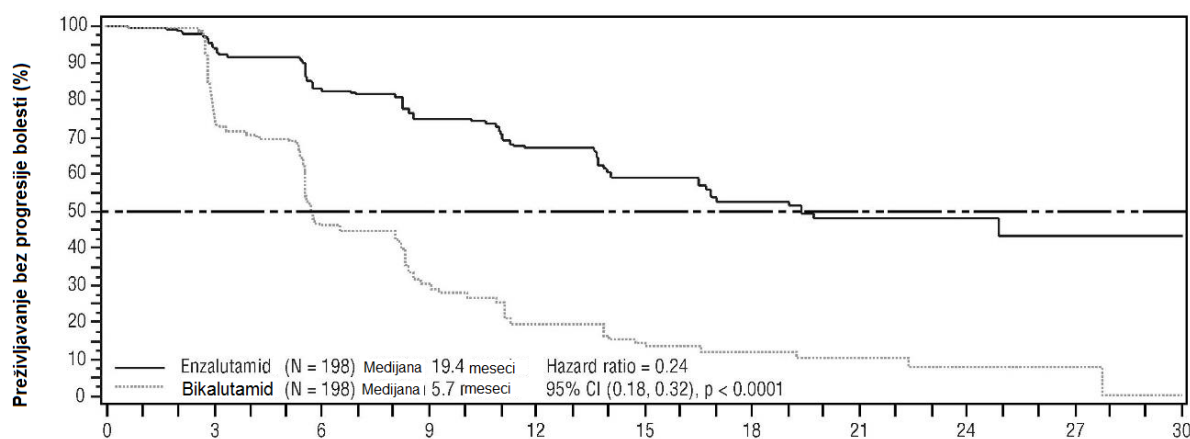


Slika 7: Kaplan-Meierova kriva vremena do prve primjene nove antineoplastične terapije u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

MDV3100-09 (STRIVE) studija (pacijenti koji nikada nisu primali hemioterapiju sa nemetastatskim/metastatskim CRPC)

U STRIVE studiju je bilo uključeno 396 pacijenata sa nemetastatskim ili metastatskim CRPC koji su imali serološki ili radiografski potvrđenu progresiju bolesti, bez obzira na primarnu androgen-deprivacionu terapiju, a koji su bili randomizovani da prime ili enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 198) ili bicalutamid u dozi od 50 mg jednom dnevno (N = 198). PFS je bio primarni ishod definisan kao vrijeme od randomizacije do najranijeg objektivnog radiografskog dokaza progresije bolesti, progresije bolesti prema nalazu PSA vrijednosti ili smrtnog ishoda u studiji.

Medijana PFS je bila 19,4 mjeseci (95% CI: 16,5, nije dostignuta) u grupi koja je primala enzalutamid prema 5,7 mjeseci (95% CI: 5,6, 8,1) u grupi koja je primala bicalutamid [HR = 0,24 (95% CI: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Dosljedna korist od enzalutamida u odnosu na bicalutamid za PFS je zabilježena u svim prethodno definisanim podgrupama pacijenata. Za nemetastatsku podgrupu (N = 139) ukupno 19 od 70 (27,1%) pacijenata liječenih enzalutamidom i 49 od 69 (71,0%) pacijenata liječenih bicalutamidom je iskusilo PFS događaje (ukupno 68 događaja). Hazard ratio je iznosio 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), a medijana vremena proteklog do PFS događaja nije dostignuta u grupi koja je primala enzalutamid u odnosu na 8,6 mjeseci u grupi koja je primala bicalutamid (vidjeti Sliku 6).



	Pacijenti pod rizikom										
	Mjeseci										
Enzalutamid	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
Bicalutamid	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

Slika 8: Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez progresije bolesti u STRIVE studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

9785-CL-0222 (TERRAIN) studija (pacijenti sa metastatskim CRPC koji nikada nisu primali hemioterapiju)

U TERRAIN studiju je bilo uključeno 375 pacijenata sa metastatskim CRPC koji nisu nikada primali hemioterapiju ili terapiju antiandrogenom, koji su randomizovani da prime ili enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 184) ili bicalutamid u dozi od 50 mg jednom dnevno (N = 191). Medijana PFS je bila 15,7 meseci za pacijente na enzalutamidu prema 5,8 mjeseci za pacijente na bicalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Preživljavanje bez progresije bolesti je bilo definisano kao objektivni radiografski dokaz progresije bolesti prilikom pregleda nezavisne centralne komisije, koštani događaji, započinjanje nove antineoplastične terapije ili smrtni ishod iz bilo kojeg razloga, šta god da od toga prvo nastane. Dosljedna prednost u pogledu PFS je zabilježena u svim prethodno definisanim podgrupama pacijenata.

MDV3100-03 (PREVAIL) studija (pacijenti sa metastatskim CRPC koji prethodno nisu primali hemioterapiju)

Ukupno 1.717 pacijenata, koji prethodno nisu primali hemioterapiju i koji su bili asimptomatski ili su imali blago ispoljavanje simptoma, bilo je randomizovano u odnosu 1:1 da peroralno prima ili enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=872) ili placebo jednom dnevno (N=845). Bilo je dozvoljeno da učestvuju pacijenti sa visceralnim oblikom bolesti, pacijenti sa istorijom blage do umjerene insuficijencije srca (NYHA stadijum I ili II), kao i pacijenti koji su primali lijekove koji snižavaju prag za nastanak epileptičnih napada. Bili su isključeni pacijenti koji su u ranijoj istoriji bolesti imali epileptične napade ili stanja koja bi mogla da povećaju sklonost ka ispoljavanju istih, kao i pacijenti sa umjereno do jako izraženim bolovima od karcinoma prostate. Terapija je bila primjenjivana u studiji do nastanka progresije bolesti (radiografski dokaz progresije,

koštani događaj ili klinička progresija) i započinjanja ili citotoksične hemioterapije ili ispitivanog lijeka, ili do ispoljavanja neprihvatljive toksičnosti.

Demografske karakteristike pacijenata i karakteristike bolesti su na početku ispitivanja bile ujednačene između

terapijskih grupa. Medijana godina starosti je iznosila 71 godinu (u rasponu od 42 do 93), a raspodjela između rasa je bila 77% bela rasa, 10% Azijati, 2% crna rasa i 11% ostale rase ili nepoznata rasna pripadnost. Šezdeset osam procenata (68%) pacijenata je imalo ECOG performans status skor 0, a 32% pacijenata je imalo ECOG performans status 1.

Procjena bola na početku ispitivanja je bila 0-1 (asimptomatski) kod 67% pacijenata, a 2-3 (blago simptomatski) kod 32% pacijenta, i određena je na osnovu Kratkog obrasca za određivanje nivoa bola (*Brief Pain Inventory Short Form* - najteži bol u posljednja 24 časa na skali od 0 do 10). Približno 45% pacijenata je imalo zahvaćenost mekih tkiva pri uključivanju u studiju, a 12% pacijenata je imalo visceralne (pluća i/ili jetra) metastaze.

Koprimarni ishod efikasnosti je bilo ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Kao dodatak koprimarnom ishodu, kao korisno je procijenjeno i vrijeme proteklo do započinjanja citotoksične hemioterapije, najbolji ukupni odgovor mekih tkiva, vrijeme proteklo do prvog koštanog događaja, odgovor u odnosu na PSA nivo ($\geq 50\%$ smanjenje u odnosu na početne vrijednosti), vrijeme do progresije bolesti prema nalazu PSA vrijednosti i vrijeme do FACT-P ukupnog skora degradacije.

Radiografska progresija je bila procijenjena primjenom sekvencijalnih snimanja kako je i određeno kriterijumima (za koštane lezije) Radne grupe 2 za klinička ispitivanja karcinoma prostate (*Prostate Cancer Clinical Trial Working Group* - PCWG2) i/ili na osnovu Kriterijuma ocjene odgovora solidnih tumora (za mekotkivne lezije) (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* - RECIST v1.1). Analiza rPFS je primjenjivala centralizovani pregled radiografske procjene progresije.

Tokom planirane preliminarne analize ukupnog preživljavanja kada je zapaženo 540 slučajeva smrtnog ishoda, terapija enzalutamidom je pokazala statistički značajno povećanje ukupnog preživljavanja u poređenju sa primjenom placeba, uz smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 29,4% [HR=0,706 (95% CI: 0,60, 0,84), $p < 0,0001$]. Analiza preživljavanja je ažurirana kada je bilo zapaženo 784 slučajeva smrtnog ishoda. Rezultati iz

ove analize su bili u skladu sa onima iz interim analize (Tabela 4). U ažuriranoj analizi 52% pacijenata koji su primali enzalutamid i 81% pacijenata koji su primali placebo je primalo naknadnu terapiju za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, koja je mogla produžiti ukupno preživljavanje.

U konačnoj analizi petogodišnjih PREVAIL podataka pokazano je statistički značajno povećanje opšteg preživljavanja kod pacijenata liječenih enzalutamidom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo [HR = 0,835, (95% CI: 0,75, 0,93); $p = 0,0008$] uprkos tome što je 28% pacijenata prešlo sa placeba na enzalutamid. Petogodišnja stopa opšteg preživljavanja je bila 26% za enzalutamid grupu u poređenju sa 21% u placebo grupi.

Tabela 5: Ukupno preživljavanje pacijenata koji su primali ili enzalutamid ili placebo u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

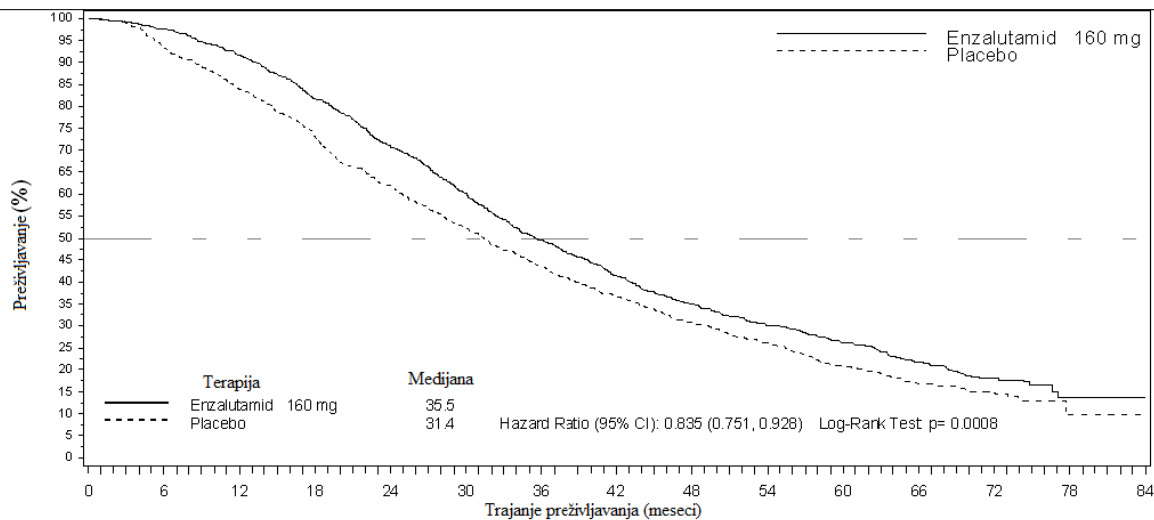
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Planirana preliminarne analiza		
Broj smrtnih ishoda (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medijana preživljavanja u mjesecima (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-vrijednost ¹	p < 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Analiza preživljavanja sa ažuriranim podacima		
Broj smrtnih ishoda (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medijana preživljavanja u mjesecima (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-vrijednost ¹	p=0,0002	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Petogodišnja analiza preživljavanja		
Broj smrtnih ishoda (%)	689 (79)	693 (82)
Medijana preživljavanja u mjesecima (95% CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)

p-vrijednost ¹	p = 0,0008
Hazard ratio (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)

NR (*not reached*), nije dostignuta.

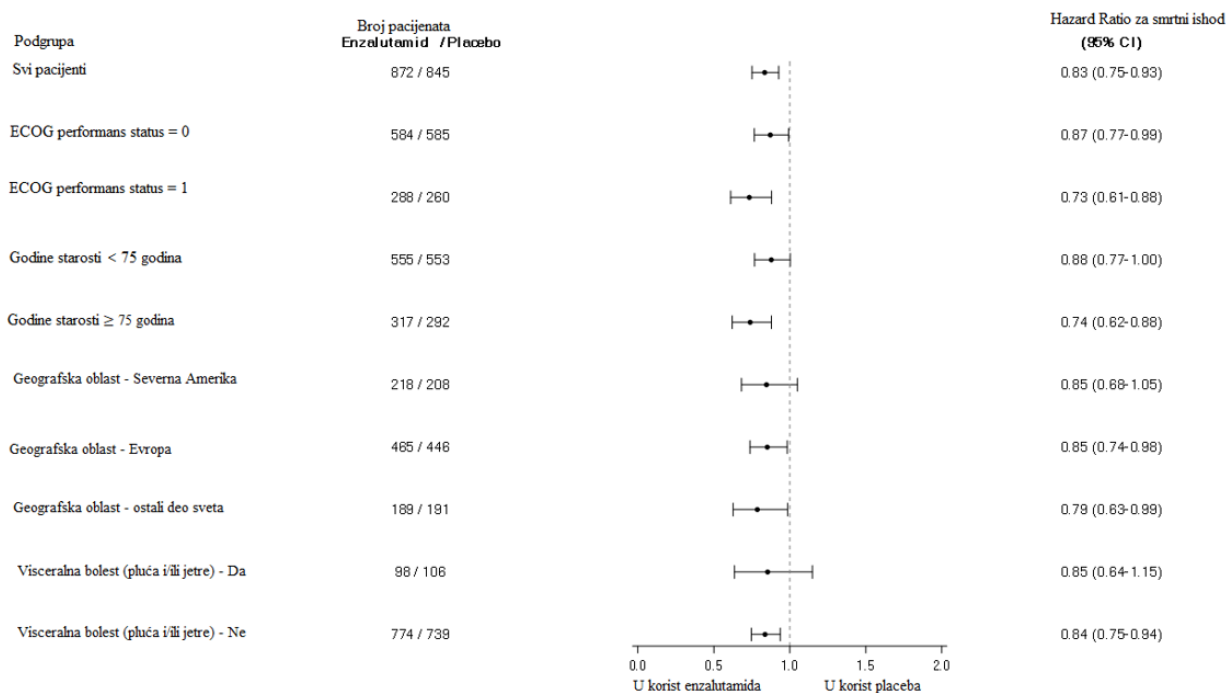
¹ p-vrijednost je dobijena iz nespecifičnog log-rank testa

² Hazard Ratio (odnos rizika) je dobijen na osnovu nestratifikovanog proporcionalnog modela rizika. Hazard ratio <1 u korist enzalutamida.



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

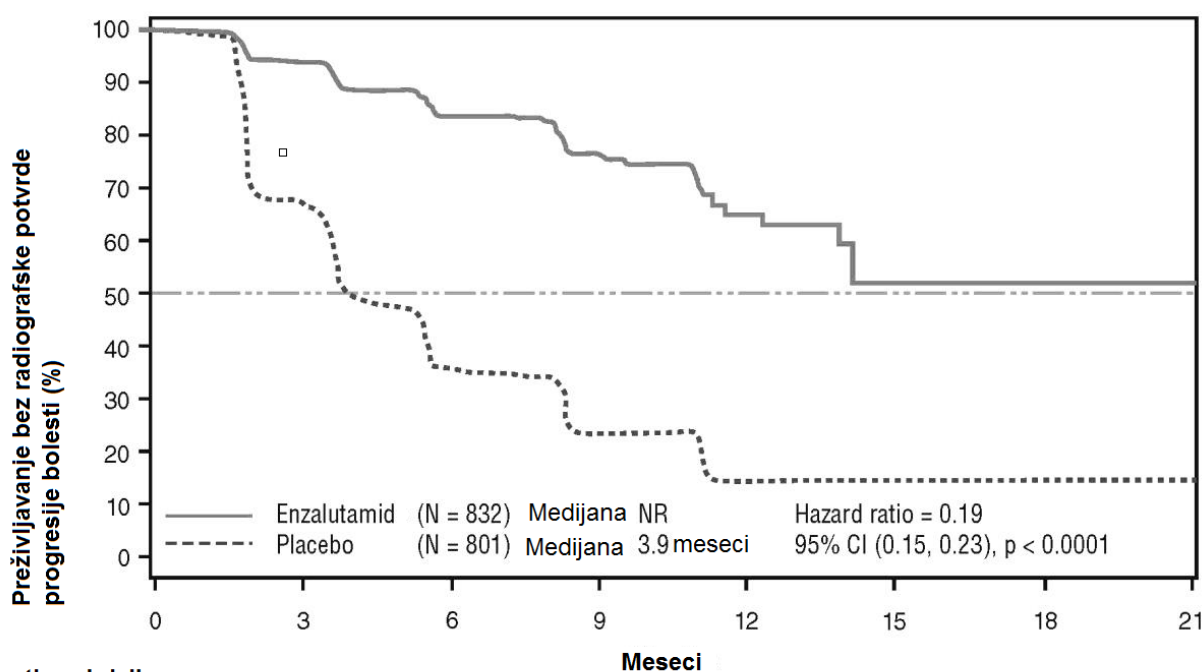
Slika 9: Kaplan-Meierova kriva ukupnog preživljavanja na osnovu petogodišnje analize preživljavanja sa ažuriranim podacima u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)



Slika 10: Petogodišnja analiza ukupnog preživljavanja u podgrupama: odnos Hazard Ratio (HR) i Interval povjerenja 95% u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

U planiranoj rPFS analizi je pokazano statistički značajno poboljšanje između terapijskih grupa sa redukcijom rizika od radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda za 81,4% [HR = 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Stotinu osamnaest (14%) pacijenata liječenih enzalutamidom i 321 (40%) pacijenata koji su primali placebo je imalo neki događaj. Medijana rPFS nije dostignuta (95% CI: 13,8 nije dostignut) u grupi

liječenoj enzalutamidom, a u grupi koja je primala placebo je iznosila 3,9 mjeseci (95% CI: 3,7; 5,4) (Slika 9). Zapažena je dosljedna korist u odnosu na rPFS u svim predodređenim podgrupama pacijenata (npr. godine starosti, početni ECOG status, početne vrijednosti PSA i LDH, Gleason skor u trenutku postavljanja dijagnoze, i prisustvo visceralnog oblika bolesti pri skriningu). Planirana analiza praćenja rPFS na osnovu procjene istraživača o radiografskoj progresiji je pokazala statistički značajno poboljšanje između terapijskih grupa sa smanjenjem rizika za 69,3% za radiografsku progresiju ili smrtni ishod [HR = 0,31 (95% CI: 0,27, 0,35), p < 0,0001]. Medijana rPFS je bila 19,7 mjeseci u grupi koja je primala enzalutamid i 5,4 mjeseca u placebo grupi.



Pacijenti pod rizikom

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

U momentu primarne analize bilo je 1.633 randomizovana pacijenta.

Slika 11: Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez radiografske progresije u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

Kao dodatak koprimarynom ishodu efikasnosti takođe je bilo pokazano statistički značajno poboljšanje za sljedeće unaprijed definisane ishode.

Medijana vremena proteklog do započinjanja citotoksične hemioterapije je bila 28,0 meseci za pacijente koji su primali enzalutamid, a 10,8 mjeseci za pacijente koji su primali placebo [HR=0,35; (95%CI: 0,30; 0,40), p<0,0001].

Dio pacijenata čija se bolest mogla izmjeriti na početku i koji su imali objektivni odgovor mekog tkiva, a primali su enzalutamid je iznosio 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) u poređenju sa 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) pacijenata

koji su primali placebo. Apsolutna razlika u objektivnom odgovoru mekog tkiva između enzalutamid i placebo grupe bila je [53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%), p<0,0001]. Kompletan odgovor je zabilježen u 19,7 pacijenata liječenih enzalutamidom u poređenju sa 1,0% pacijenata koji su primali placebo, a parcijalni odgovor je zabilježen kod 39,1% pacijenata liječenih enzalutamidom u odnosu na 3,9% pacijenata koji su primali placebo.

Enzalutamid značajno snižava rizik za nastanak prvog koštanog događaja za 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,61,

0,84) p < 0,0001]. Koštani događaj je definisan kao primjena radijacione terapije ili hirurške intervencije na kosti kod karcinoma prostate, kao patološka fraktura kosti, kompresija kičmene moždine ili kao promjena antineoplastične terapije da bi se djelovalo na bolove u kosti. Analiza je obuhvatila 587 koštanih događaja, od kojih je 389 događaja (66,3%) bilo primjena radijacione terapije kosti, 79 događaja (13,5%) je bila kompresija

kičmene moždine, 70 događaja (11,9%) je bila patološka fraktura kosti, 45 događaja (7,6%) je bila promjena antineoplastične terapije da bi se djelovalo na bolove u kosti, a 22 događaja (3,7%) je bila primjena hirurške intervencije na kosti.

Pacijenti koji su primali enzalutamid su pokazali značajno viši odnos ukupnog PSA odgovora (definirano kao redukcija $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 78,0% u

odnosu na 3,5% (razlika = 74,5%; $p < 0,0001$). Medijana vremena proteklog do PSA progresije prema PCWG2 kriterijumima je bila 11,2 mjeseca za pacijente liječene enzalutamidom i 2,8 meseci za pacijente koji su primali placebo [HR=0,17, (95% CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Liječenje primjenom enzalutamida smanjuje rizik od FACT-P degradacije za 37,5% u poređenju sa placebom ($p < 0,0001$). Medijana vremena do FACT-P degradacije je iznosila 11,3 mjeseca u enzalutamid grupi i 5,6 mjeseci u placebo grupi.

CRPC2 (AFFIRM) studija (pacijenti sa metastatskim CRPC koji su prethodno primali hemioterapiju)

Efikasnost i bezbjednost enzalutamida primijenjenog kod pacijenta sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su primali docetaksel i analog LHRH ili su podvrgnuti orhiektomiji, je procijenjena u randomizovanom, placebo-kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III. Ukupno 1.199 pacijenata je randomizovano u odnosu 2:1 da prima ili enzalutamid peroralno u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=800) ili placebo jednom dnevno (N=399). Pacijentima je bilo dozvoljeno, ali nije bilo obavezno, da uzimaju prednizon (maksimalna dozvoljena dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta). Pacijenti, randomizovani u jednu od ovih grupa, je trebalo da nastave liječenje do progresije bolesti (što je definisano kao radiografski potvrđena progresija ili pojava koštanog događaja) ili započinjanja novog liječenja sistemskom primjenom antineoplastične terapije, ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili prekida učešća u ispitivanju.

U pogledu demografskih karakteristika pacijenata i karakteristika bolesti, grupe su bile homogene. Medijana godina starosti je iznosila 69 godina (u rasponu 41-92), a distribucija između rasa je bila 93% pripadnika bijele

rase, 4% pripadnika crne rase, 1% su bili Azijati i 2% pripadnika drugih rasa. Ocjena stanja prema ECOG skoru

iznosila je 0-1 u 91,5% pacijenata, a 2 u 8,5% pacijenata; 28% pacijenata je imalo prosječan skor prema kratkom upitniku o bolu ≥ 4 (prosječna ocjena najjačeg bola koji je pacijent prijavio u prethodna 24 časa, izračunata za period od sedam dana prije randomizacije). Većina pacijenata imala je metastaze u kostima (91%), a 23% je imalo visceralne metastaze sa zahvaćenim plućima i/ili jetrom. Na početku ispitivanja, 41% randomizovanih pacijenata je imalo progresiju bolesti samo prema nalazu PSA vrijednosti, dok je 59% pacijenata imalo radiološku potvrdu progresije bolesti. Na početku ispitivanja je pedeset jedan procenat (51%) pacijenata primalo bisfosfonate.

Iz AFFIRM studije bili su isključeni pacijenti čije je zdravstveno stanje moglo predisponirati povećanu pojavu epileptičnih napada (vidjeti odjeljak 4.8) i koji su uzimali lijekove za koje se zna da smanjuju prag za napade, kao i oni pacijenti koji su imali klinički značajno kardiovaskularno oboljenje kao što je nekontrolisana hipertenzija, nedavni infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris, srčana insuficijencija stepena III ili IV prema *New York Heart Association* (osim ako je eejekciona frakcija bila $\geq 45\%$), klinički značajna ventrikularna aritmija ili AV blok (bez trajnog pejsmejкера).

Protokolom predviđena privremena (interim) analiza nakon 520 smrtnih ishoda pokazala je statistički značajnu

superiornost u ukupnom preživljavanju pacijenata liječenih enzalutamidom u poređenju sa placebom (Tabela 5 i Slike 10 i 11).

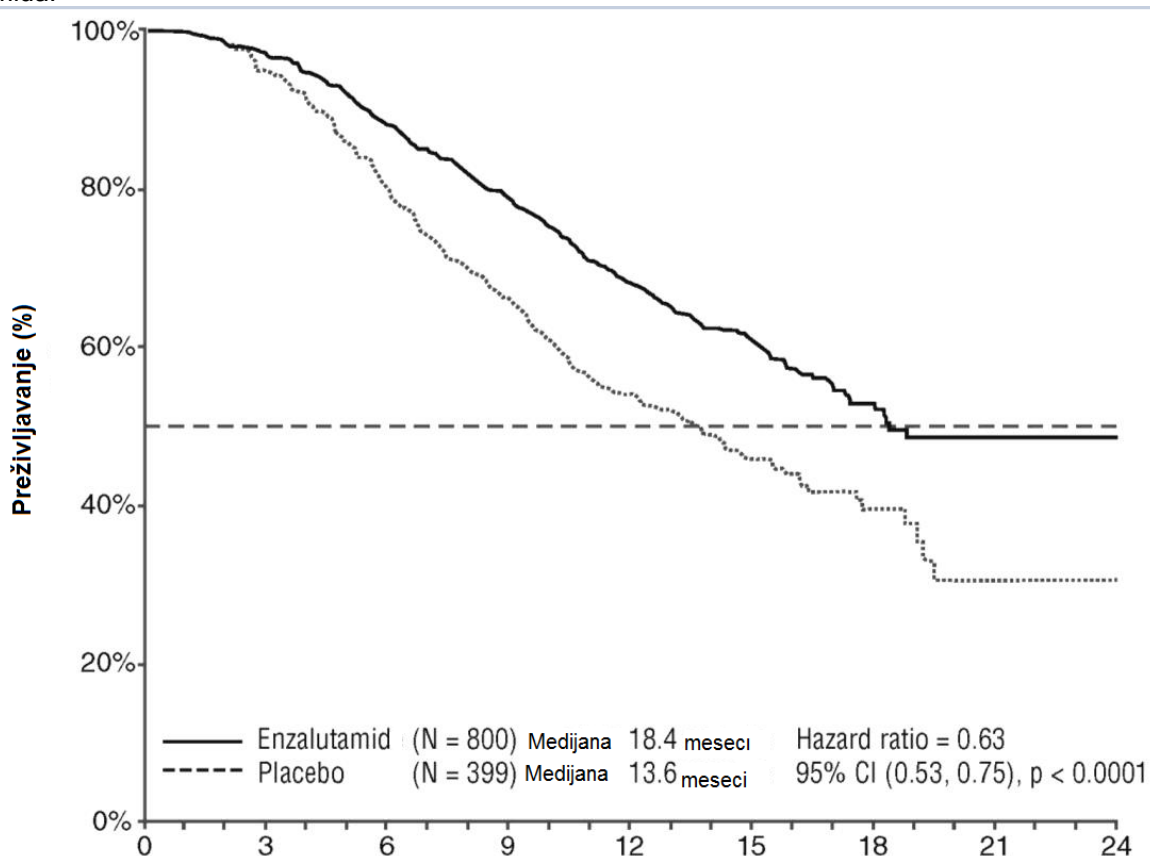
Tabela 6: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih enzalutamidom ili placebom u AFFIRM studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)

	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrtni ishodi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Srednja vrijednost preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-vrijednost ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio HR (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR (*not reached*), nije dostignuta

¹p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog na osnovu ocjene opšteg stanja pacijenta prema ECOG-u (0-1 prema 2) i prosječnoj ocjeni bola (< 4 prema ≥ 4)

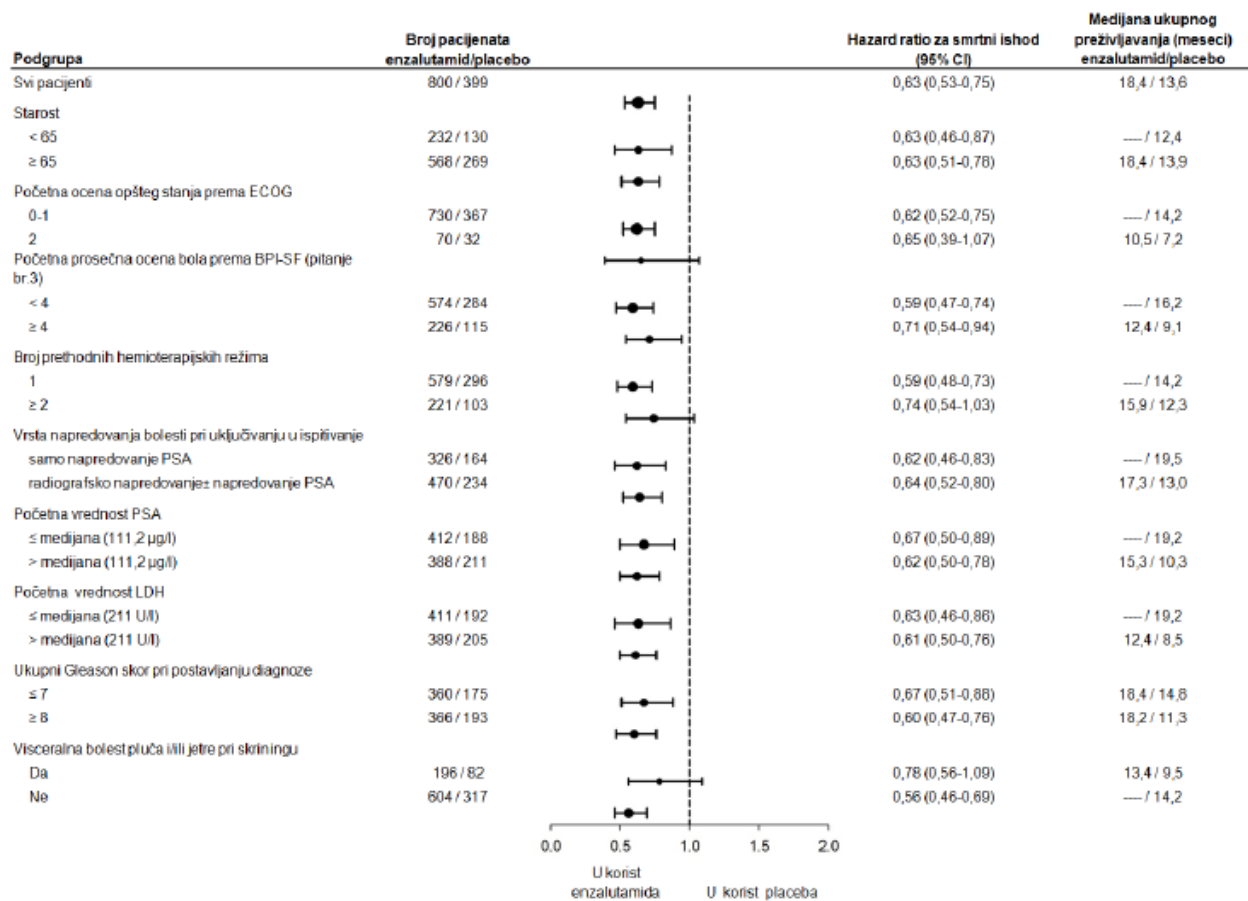
²Hazard ratio je izveden iz stratifikovanog proporcionalnog modela hazarda. Hazard Ratio <1 u korist enzalutamida.



Pacijenti pod rizikom

	Meseci								
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Enzalutamid	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Slika 12: Kaplan-Meierove krive ukupnog preživljavanja u AFFIRM studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za liječenje)



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

Slika 13: Ukupno preživljavanje po podgrupama u AFFIRM studiji - Odnos Hazard Ratio (HR) i 95% intervala povjerenja (CI)

Pored registrovanog produženja ukupnog preživljavanja, sekundarni parametri efikasnosti studije (progresija bolesti prema nalazu PSA vrijednosti, preživljavanje bez radiografske potvrde progresije bolesti, i vrijeme do pojave prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagođavanja za višestruko testiranje. Preživljavanje bez radiografske potvrde progresije bolesti procjenjivano je od strane istraživača pomoću RECIST kriterijuma verzija 1.1 za meka tkiva kao i pojave 2 ili više koštanih lezija na scintigrafiji skeleta i iznosilo je 8,3 mjeseca kod pacijenata liječenih enzalutamidom i 2,9 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo [HR = 0,40 (95% CI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analiza je uključila 216 smrtnih ishoda bez dokazane progresije bolesti i 645 dokazanih progresija bolesti, od kojih se 303 (47%) odnosilo na progresiju bolesti u mekim tkivima, 268 (42%) na progresiju koštanih lezija, a 74 (11%) se odnosilo i na meka tkiva i na koštane lezije.

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

Medijana vremena proteklog do prvog koštanog događaja iznosila je 16,7 mjeseci kod pacijenata liječenih enzalutamidom i 13,3 mjeseca kod pacijenata koji su primali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,84); $p < 0,0001$]. Koštani događaj bio je definisan kao zračna terapija ili hirurški zahvat na kosti, patološki prelom kosti, kompresija kičmene moždine ili promjena antineoplastične terapije zbog liječenja koštanog bola. Analiza je uključila 448 koštanih događaja, od kojih je 277 događaja (62%) bilo radioterapija kosti, 95 događaja (21%) bili su kompresija kičmene moždine, 47 događaja (10%) bili su patološki prelomi kosti, 36 događaja (8%) bili su promjena antineoplastične terapije zbog liječenja koštanog bola i 7 događaja (2%) bili su hirurški zahvati na kostima.

9785-CL-0410 kliničko ispitivanje (enzalutamid nakon primjene abiraterona kod oboljelih od metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju)

Ovo kliničko ispitivanje uključivalo je samo jednu grupu od 214 pacijenata sa uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali enzalutamid (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 nedelje liječenja abirateronacetatom i prednizonom. Medijana rPFS (*radiologic Progression Free Survival* – preživljavanje bez radiološke progresije, koje je mjera primarnog ishoda) iznosila je 8,1 mjeseci (95% CI: 6,1; 8,3). Medijana OS nije postignuta. PSA odgovor (definisan kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) iznosila je 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6.). Za 69 pacijenata koji su ranije primali hemioterapiju, medijana rPFS iznosila je 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 hemioterapiju, medijana rPFS je bila 8,1 mjeseci (95% CI: 5,7; 8,3). PSA odgovor je bio 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Iako je kod nekih pacijenata odgovor na liječenje enzalutamidom nakon abiraterona bio ograničen, razlog za to je trenutno nepoznat. Dizajn ispitivanja nije mogao prepoznati pacijente koji će vjerovatno imati koristi, kao ni redosljed po kome bi enzalutamid i abirateron trebalo da budu optimalno primijenjeni.

Pacijenti starije dobi

Od 5110 pacijenata u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koji su primali enzalutamid, 3988 pacijent (78%) je imao 65 ili više godina, a 1703 pacijenata (33%) je imalo 75 ili više godina. Nisu primijećene opšte razlike u bezbjednosti ili efikasnosti između ove dvije grupe pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja enzalutamida kod karcinoma prostate u svim podgrupama pedijatrijske populacije (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Enzalutamid se slabo rastvara u vodi. U ovom lijeku, rastvorljivost enzalutamida je povećana prisustvom kaprilokaproil makroglicerida, koji djeluju kao emulgator/surfaktant. U pretkliničkim ispitivanjima, resorpcija enzalutamida je bila povećana kada je on bio rastvoren u kaprilokaproil makrogliceridima.

Farmakokinetika enzalutamida je procijenjena kod pacijenata sa karcinomom prostate i kod zdravih ispitanika muškog pola. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) za enzalutamid kod pacijenata nakon primjene pojedinačne oralne doze je 5,8 dana (u rasponu od 2,8 do 10,2 dana), a stanje dinamičke ravnoteže se postiže za oko mjesec dana. Kod svakodnevne peroralne upotrebe, enzalutamid se akumulira približno 8,3 puta više nego kod primjene pojedinačne doze. Dnevne promjene koncentracije u plazmi su male (odnos maksimalne i minimalne vrijednosti je 1,25). Klirens enzalutamida se prvenstveno odvija metabolisanjem u jetri uz stvaranje aktivnog metabolita koji je podjednako aktivan kao enzalutamid i cirkuliše u približno istoj koncentraciji u plazmi kao i enzalutamid.

Resorpcija

Resorpcija nakon peroralne primjene film tableta enzalutamida je procjenjivana kod zdravih dobrovoljaca muškog pola nakon primjene pojedinačne doze od 160 mg enzalutamid film tableta, a za predviđanje farmakokinetičkog profila u stanju ravnoteže korišćeno je farmakokinetičko modeliranje i simulacija. Zasnovano na tim predviđanjima, kao i na drugim pratećim podacima, medijana za postizanje maksimalne koncentracije enzalutamida u plazmi (C_{max}) je 2 sata (u opsegu između 0,5 i 6 sati), a farmakokinetički profili enzalutamida i njegovog aktivnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže su slični za film tablete i meke kapsule. Nakon peroralne primjene mekih kapsula (enzalutamid u dozi od 160 mg dnevno) kod pacijenata sa metastatskim CRPC, srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za enzalutamid i njegov aktivni metabolit su 16,6 $\mu\text{g/mL}$ (23% koeficijent varijacije - CV), odnosno 12,7 $\mu\text{g/mL}$ (30% CV).

Na osnovu ispitivanja bilansa mase kod ljudi, resorpcija enzalutamida nakon peroralne upotrebe procijenjena je na najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efluksnih P-gp transportera ili BCRP.

Hrana nema klinički značajni uticaj na obim resorpcije lijeka. Enzalutamid je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan nezavisno od uzimanja hrane.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V/F) enzalutamida kod pacijenata nakon pojedinačne oralne doze iznosi 110 L (29% CV). Volumen distribucije enzalutamida veći je od volumena ukupne vode u organizmu, što ukazuje na intenzivnu ekstravaskularnu distribuciju. Ispitivanja na glodarima ukazuju da enzalutamid i njegov aktivni metabolit mogu proći krvno-moždanu barijeru.

Enzalutamid se u količini od 97% do 98% vezuje za proteine plazme, prvenstveno albumin. Aktivni metabolit se u količini od 95% vezuje za proteine plazme. *In vitro* nije bilo istiskivanja pri vezivanju za proteine između enzalutamida i ostalih lijekova koji imaju visoki afinitet za vezivanje (varfarin, ibuprofen, salicilna kiselina).

Biotransformacija

Enzalutamid se intenzivno metaboliše. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-desmetil enzalutamid (aktivan) i derivat karboksilne kiseline (neaktivan). Enzalutamid se metaboliše putem CYP2C8 i u manjoj mjeri putem CYP3A4/5 (vidjeti odjeljak 4.5), a oba igraju ulogu u stvaranju aktivnog metabolita. *In vitro* se N-desmetil enzalutamid pod dejstvom karboksilesteraze 1 metaboliše do metabolita karboksilne kiseline, koja takođe igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do metabolita karboksilne kiseline. N-desmetil enzalutamid se ne metaboliše putem CYP *in vitro*.

U uslovima kliničke primjene, enzalutamid je snažan induktor CYP3A4, umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19 i nema klinički značajno dejstvo na CYP2C8 (vidjeti odjeljak 4.5).

Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) enzalutamida se kod pacijenata kreće u rasponu od 0,520 do 0,564 L/h.

Nakon peroralne upotrebe ¹⁴C-enzalutamida, 84,6% radioaktivnosti se može izmjeriti do 77 dana nakon primjene doze: 71,0% nalazi se u mokraći (prvenstveno u obliku neaktivnog metabolita, pri čemu se enzalutamid i aktivni metabolit prisutni u tragovima), a 13,6% se nalazi u stolici (0,39% doze u obliku neizmenjenog enzalutamida).

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

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

Linearnost

Nisu zapažena velika odstupanja u proporcionalnosti doze, kod raspona doza od 40 do 160 mg. C_{min} vrijednosti enzalutamida i njegovog aktivnog metabolita, u stanju ravnoteže kod pojedinih pacijenata, su ostale tokom hronične terapije više od godinu dana konstantne, pokazujući tako vremenski linearnu farmakokinetiku nakon postizanja stanja ravnoteže.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema završenog zvaničnog ispitivanja enzalutamida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti sa vrijednostima kreatinina u serumu > 177 mikromol/L (2 mg/dL) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na

osnovu analize populacione farmakokinetike, dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa vrijednostima izračunatog klirensa kreatinina (Cl_{Cr}) ≥ 30 mL/min (procijenjeno na osnovu formule *Cockcroft-Gault*). Enzalutamid nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{Cr} < 30 mL/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije, pa se preporučuje oprez pri primjeni kod tih pacijenata. Primjenom intermitentne hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritoneumske dijalize neće se najvjerovatnije postići značajna eliminacija enzalutamida.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo jako izražen uticaj na ukupnu izloženost enzalutamidu ili njegovom aktivnom metabolitu. Međutim, poluvrijeme eliminacije lijeka je udvostručeno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (10,4 dana u poređenju sa 4,7 dana), što je možda posljedica povećane distribucije u tkivima.

Ispitivanje farmakokinetike enzalutamida je bilo sprovedeno kod ispitanika sa početnim blagim oštećenjem funkcije jetre (N=6), umjerenim (N=8) ili teškim (N=8) oštećenjem funkcije jetre (odnosno sa Child-Pugh stadijumom A, B ili C) kao i kod 22 odgovarajuća kontrolna ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Nakon pojedinačne oralne doze enzalutamida od 160 mg, vrijednost PIK enzalutamida se povećala za 5%, a Cmax za 24% kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, dok se vrijednost PIK kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre povećala za 29%, a Cmax smanjio za 11%, a kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre se vrijednost PIK povećala za 5%, a Cmax smanjila za 41% u poređenju sa istim nalazima kod zdravih kontrolnih ispitanika. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog aktivnog metabolita, vrijednost PIK se kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre povećala za 14%, a Cmax za 19%, dok se vrijednost PIK kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre povećala za 14%, a Cmax se smanjila za 17%, a kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre se vrijednost PIK povećala za 34%, a Cmax se smanjio za 27% u poređenju sa istim nalazima kod zdravih kontrolnih ispitanika.

Rasa

Većina pacijenata u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (> 75%) bili su pripadnici bijele rase. Na osnovu farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja na japanskim i kineskim pacijentima sa karcinomom prostate, nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti između populacija. Nema dovoljno podataka da bi se ocijenile moguće razlike u farmakokinetici enzalutamida kod drugih rasa.

Starije osobe

U analizi farmakokinetike starije populacije, nije zapažen klinički značajan uticaj godina starosti na farmakokinetiku enzalutamida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Primjena enzalutamida na skotnim ženjkama miševa rezultovala je povećanom incidencom embrio-fetalne smrti kao i spoljašnjim promjenama i promjenama skeleta. Nisu sprovedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, ali su u ispitivanjima na pacovima (4 i 26 nedjelja) i psima (4, 13 i 39 nedjelja) primijećene atrofija, aspermija/hipospermija i hipertrofija/hiperplazija u organima reproduktivnog sistema, što odgovara farmakološkom dejstvu enzalutamida. U ispitivanjima na miševima (4 nedjelje), pacovima (4 i 26 nedjelja) i psima (4, 13 i 39 nedjelja), promjene u reproduktivnim organima povezane sa primjenom enzalutamida ispoljile

su se kao smanjenje težine organa sa atrofijom prostate i epididimisa. Hipertrofija i/ili hiperplazija Lajdigovih ćelija su zapaženi kod miševa (4 nedjelje) i pasa (39 nedjelja). Dodatne promjene u tkivima reproduktivnog sistema obuhvatale su hipertrofiju/hiperplaziju hipofize i atrofiju semenih vezikula kod pacova i testikularnu hipospermiju i degeneraciju sjemenih kanalića kod pasa. Razlike vezane za pol su bile zapažene u mliječnim žlezdama pacova (atrofija kod mužjaka i lobularna hiperplazija kod ženki). Promjene u reproduktivnim organima kod obje životinjske vrste su bile u skladu sa farmakološkim dejstvom enzalutamida i povukle su se potpuno ili djelimično nakon 8-nedjeljnog perioda oporavka. Nije bilo drugih značajnih promjena u kliničkoj patologiji ili patohistologiji drugih sistema organa, uključujući jetru kod obje životinjske vrste.

Ispitivanja na gravidnim ženjkama pacova su pokazala da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prelaze u fetuse. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ¹⁴C-enzalutamida 14. dana graviditeta kod ženki pacova, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indikovane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost kod fetusa je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je niža nego ona u plazmi majke, s odnosom tkivo/plazma 0,27. Radioaktivnost kod fetusa se smanjila na 0,08 puta maksimalne koncentracije nakon 72 sata od primjene.

Ispitivanja na ženjkama pacova u laktaciji, pokazala su da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko pacova. Nakon peroralne primjene radiooznačenog ¹⁴C-enzalutamida ženjkama pacova u laktaciji u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indikovane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost u mlijeku je postignuta 4 sata nakon primjene i bila je 3,54 puta viša u odnosu na plazmu ženke. Rezultati ispitivanja su takođe pokazali da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prenose putem mlijeka u tkivo novooočene mladunčadi, te se naknadno eliminišu.

Enzalutamid je bio negativan u pogledu genotoksičnosti u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. U 6-mjesečnoj studiji kod transgenskih rasH2 miševa, enzalutamid nije pokazao kancerogeni potencijal (odsustvo neoplastičnih nalaza) u dozama do 20 mg/kg na dan (vrijednost PIK_{24h} ~317 mikrograma•h/mL), što je rezultiralo u nivoima izloženosti plazme koji su slični kao nivoi kliničke izloženosti (vrijednost PIK_{24h} ~322 mikrograma•h/mL) kod mCRPC pacijenata koji su primali 160 mg na dan.

Dnevno doziranje enzalutamida pacovima tokom dvije godine rezultiralo je povećanom incidencom neoplastičnih nalaza. Ovi nalazi su uključivali benigni timom, fibroadenom mliječnih žlijezda, benigne tumore

Lajdigovih ćelija u testisima, papilom urotelijuma i karcinom mokraćne bešike kod muškaraca; benigni tumor granulosa ćelija u jajnicima kod ženki i adenom u *pars distalis* hipofize kod oba pola. Značaj timoma, adenoma hipofize i fibroadenoma mliječnih žlezda kao i papiloma urotelijuma i karcinoma mokraćne bešike, kod ljudi se ne može isključiti.

Enzalutamid nije fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

kopolimer metakrilne kiseline i etil akrilata (1:1) tip A (sadrži natrijum lauril sulfat i polisorbitat 80)
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
Celuloza, mikrokristalna (E460)
Kroskarmeloza natrijum (E468)
Magnezijum stearat (E470b)

Film (obloga) tablete

Hipromeloza 2910(E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Titan dioksid (E171)
Gvožđe oksid, žuti (E172)
Talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Nemojte uklanjati kontenjer koji apsorbuje kiseonik iz bočica.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je Aluminium-OPA/Alu/PVC blister ili bočica od polietilena visoke gustine (HDPE) sa bijelim kanisterom od polipropilena (PP) koji apsorbuje kiseonik, zatvorenim sa polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedan blister sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 8 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 112 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

Ili

Jedna HDPE bočica sadrži 112 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa HDPE bočicom i Uputstvo za pacijenta.

Enzalutamid Stada, 80 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je Aluminium-OPA/Alu/PVC blister ili bočica od polietilena visoke gustine (HDPE) sa bijelim kanisterom od polipropilena (PP) koji apsorbuje kiseonik, zatvorenim sa polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu. Jedan blister sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 8 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 56 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

Ili

Jedna HDPE bočica sadrži 56 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa HDPE bočicom i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Lijekom enzalutamid ne treba da rukuje niko drugi osim samog pacijenta ili lica koja se brinu o pacijentu, Na osnovu mehanizma dejstva i embrio-fetalne toksičnosti enzalutamida primijećene kod miševa, lijek enzalutamid može štetno da utiče na razvoj fetusa. Žene koje su trudne ili mogu ostati trudne ne treba da rukuju slomljenim ili oštećenim tabletama lijeka enzalutamid bez zaštite, npr. rukavica. Vidjeti odjeljak 5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka. Film tablete ne treba žvakati, sjeći ili mrviti.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

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

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2 - 18,
61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

PharOS MT Ltd.
HF62X, Hal Far Industrial Estate,
Birzebbugia BBG3000
Malta

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2 - 18,
61118 Bad Vilbel,
Njemačka

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2, 1190, Doebling, Beč
Austrija

Clonmel Healthcare Limited.
Waterford Road, E91 D768, Clonmel,
Tipperary
Irska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete, 112 film tableta (8 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistera po 14 film tableta):

04-07.3-1-658/24 od 01.10.2024. godine

Enzalutamid Stada 40 mg, film tablete, 112 film tableta (1 bočica HDPE):

04-07.3-1-659/24 od 01.10.2024. godine

Enzalutamid Stada 80 mg, film tablete, 56 film tableta (8 Aluminium-OPA/Alu/PVC blistera po 7 film tableta):

04-07.3-1-660/24 od 01.10.2024. godine

Enzalutamid Stada 80 mg, film tablete, 56 film tableta (1 bočica HDPE):

04-07.3-1-661/24 od 01.10.2024. godine

Datum izrade sažetka karakteristika lijeka

01.10.2024. godine