

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Enzalutamid STADA 40 mg filmom obložene tablete
Enzalutamid STADA 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enzalutamid STADA 40 mg filmom obložene tablete
Jedna obložena tableta sadrži 40 mg enzalutamida.

Enzalutamid STADA 80 mg filmom obložene tablete
Jedna obložena tableta sadrži 80 mg enzalutamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Enzalutamid STADA 40 mg filmom obložene tablete
Žute, okrugle filmom obložene tablete, promjera 10 mm sa utisnutom oznakom "40" na jednoj strani.

Enzalutamid STADA 80 mg filmom obložene tablete
Žute, ovalne filmom obložene tablete, dimenzija 17 mm x 9 mm, sa utisnutom oznakom "80" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Enzalutamid STADA je indiciran:

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

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje enzalutamidom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist koji ima iskustva u medikamentoznom liječenju raka prostate.

Doziranje

Preporučena doza je 160 mg enzalutamida (četiri filmom obložene tablete od 40 mg ili dvije filmom obložene tablete od 80 mg) primijenjena kao jedna peroralna doza dnevno.

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

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

Ako bolesnik propusti uzeti lijek Enzalutamid STADA u uobičajeno vrijeme, propisanu dozu treba uzeti čim bliže uobičajenom vremenu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu cijeli jedan dan, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom. Ako bolesnik razvije toksičnost stupnja ≥ 3 ili nepodnošljivu nuspojavu, uzimanje lijeka treba obustaviti na tjedan dana ili dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 2 , a zatim nastaviti istom ili sniženom dozom (120 mg ili 80 mg) ako je to opravdano.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP2C8

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene enzalutamida u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju liječenja odraslih muškaraca s CRPC-om, mHSPC-om ili nmHSPC-om s visokim rizikom BCR-a.

Način primjene

Enzalutamid STADA je namijenjen za peroralnu primjenu. Filmom obložene tablete se ne smiju rezati, drobiti ni žvakati te ih treba progutati cijele s vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjati (vidjeti dijelove 4.6 i 6.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od napadaja

Primjena enzalutamida povezana je s napadajima (vidjeti dio 4.8). Odluku o nastavku liječenja u bolesnika kod kojih se pojave napadaji, potrebno je donijeti od slučaja do slučaja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod bolesnika koji su primali enzalutamid prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.8). PRES je rijetki, reverzibilni, neurološki poremećaj koji se može manifestirati simptomima koji se brzo razvijaju a koji uključuju napadaje, glavobolju, smetenost, sljepoću i druge poremećaje vida te neurološke poremećaje, sa ili bez povezane hipertenzije. Za potvrdu dijagnoze PRES-a potrebno je snimanje mozga, po mogućnosti magnetska rezonancija (MR). U bolesnika u kojih se razvije PRES, preporučuje se prekid liječenja enzalutamidom.

Druge primarne zloćudne bolesti

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

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

Istovremena primjena s drugim lijekovima

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Teško oštećenje funkcije jetre

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

Nedavna kardiovaskularna bolest

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

Terapija deprivacije androgena može produljiti QT interval

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

Primjena s kemoterapijom

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

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se simptomima koji uključuju, između ostalog, osip ili edem lica, jezika, usnica ili ždrijela, koji su zabilježeni tijekom uzimanja enzalutamida (vidjeti dio 4.8). Kod primjene enzalutamida prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR). U trenutku propisivanja lijeka bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima te ih pažljivo pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija.

Enzalutamid STADA kao monoterapija u bolesnika s nmHSPC-om s visokim rizikom BCR-a

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori CYP2C8

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

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon peroralne primjene jakog inhibitora CYP3A4 itrakonazola (200 mg jedanput na dan) u zdravih muških ispitanika, AUC enzalutamida

povećao se za 41% dok je C_{max} ostao nepromijenjen. Za ukupnu količinu nevezanog enzalutamida i nevezanog djelatnog metabolita, AUC se povećao za 27%, dok je C_{max} opet ostao nepromijenjen. Nije potrebna prilagodba doze kad se enzalutamid primjenjuje istovremeno s inhibitorima CYP3A4.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

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

Mogućnost utjecaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

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

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

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

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

- analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproatna kiselina)
- antipsihotike (npr. haloperidol)
- antitrombotike (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogrel)
- beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)
- blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčane glikozide (npr. digoksin)
- kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- antivirusne lijekove protiv HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresive (npr. takrolimus)
- inhibitore protonske pumpe (npr. omeprazol)

- statine koje metabolizira CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- hormone štitne žlijezde (npr. levotiroksin)

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

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

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

Supstrati P-glikoproteina

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

Supstrati BCRP-a

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

Supstrati MRP2, OAT3 i OCT1

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

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Obzirom da liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu enzalutamida sa lijekovima za koje je poznato da mogu produljiti QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati *Torsade de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Učinak hrane na izloženost enzalutamidu

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni enzalutamida tijekom trudnoće u ljudi jer ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi. Ovaj lijek može štetiti nerođenom djetetu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda kod trudnica koje uzimaju lijek (vidjeti dijelove 4.3, 5.3 i 6.6).

Kontracepcija u muškaraca i žena

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Napadaji su se pojavili u 0,6% bolesnika liječenih enzalutamidom, 0,1% bolesnika koji su primali placebo i 0,3% bolesnika liječenih bikalutamidom.

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave primijećene tijekom kliničkih ispitivanja navedene su niže prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1: Nuspojave identificirane u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: leukopenija, neutropenija nepoznato*: trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*: edem lica, edem jezika, edem usnica, edem ždrijela
Psihijatrijski poremećaji	često: anksioznost manje često: vidne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	često: glavobolja, narušeno pamćenje, amnezija poremećaj pozornosti, disgeuzija, sindrom nemirnih nogu, kognitivni poremećaj, manje često: napadaji‡ nepoznato*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčani poremećaji	često: ishemijska bolest srca† nepoznato*: produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često: navale vrućine, hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	nepoznato*: mučnina, povraćanje, proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: suha koža, pruritus nepoznato*: multiformni eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često: prijelomi‡ ** nepoznato*: mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često: ginekomastija, bol u bradavici dojke#, osjetljivost dojke#
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: astenija, umor
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	vrlo često: padovi

* Spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

‡ Ocijenjeno na temelju uskog standardiziranog MedDRA upita (engl. *standardised MedDRA query*, SMQ) za pojam ‘konvulzije’, koji uključuje konvulzije, grand mal konvulzije, kompleksne parcijalne napadaje, parcijalne napadaje i epileptični status. To uključuje i rijetke slučajeve napadaja s komplikacijama koji su imali smrtni ishod.

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

‡** Uključuje sve preporučene pojmove koji se odnose na kosti i uključuju riječ ‘prijelom’.

Nuspojave za enzalutamid primijenjen kao monoterapija.

Opis odabranih nuspojava

Napadaji

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

U ispitivanju 9785-CL-0403 (UPWARD) s jednom skupinom bolesnika u kojem je cilj bio ocijeniti incidenciju napadaja u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za napadaje (gdje je 1,6%

bolesnika imalo napadaje u anamnezi), kod 8 od 366 (2,2 %) bolesnika liječenih enzalutamidom su se razvili napadaji. Srednje trajanje liječenja bilo je 9,3 mjeseca.

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

Ishemijska bolest srca

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

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

Ginekomastija

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

Bol u bradavici dojke

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

Osjetljivost dojke

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju faze 3 (AFFIRM) u bolesnika u kojih prethodna kemoterapija docetakselom nije bila uspješna, razina PSA snizila se za najmanje 50% u odnosu na početnu u 54% bolesnika liječenih enzalutamidom naspram 1,5% bolesnika koji su primali placebo.

U drugom kliničkom ispitivanju faze 3 (PREVAIL) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 78,0% naspram 3,5% (razlika=74,5%, $p < 0,0001$).

U kliničkom ispitivanju faze 2 (TERRAIN) kod bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, bolesnici liječeni enzalutamidom pokazali su značajno višu stopu odgovora ukupnog PSA (definiranog kao smanjenja $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali bicalutamid, 82,1% naspram 20,9% (razlika=61,2%, $p < 0,0001$).

U ispitivanju s jednom skupinom (9785-CL-0410) bolesnika prethodno liječenih abirateronom (i prednizonom) u trajanju od najmanje 24 tjedna, 22,4% ispitanika je imalo $\geq 50\%$ sniženje razina PSA u odnosu na početnu vrijednost. S obzirom na prethodnu kemoterapiju, ishodi udjela bolesnika s $\geq 50\%$ smanjenjem razina PSA bili su 22,1% i 23,2%, za skupinu bolesnika koji nisu prethodno liječeni kemoterapijom odnosno skupinu bolesnika koji su prethodno primili kemoterapiju.

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost enzalutamida utvrđena je u trima randomiziranim, placebo kontroliranim multicentričnim kliničkim ispitivanjima faze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u bolesnika s progresivnim rakom prostate koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom liječenja androgenom deprivacijom [analog LHRH ili nakon bilateralne orhidektomije]. Ispitivanje PREVAIL uključivalo je bolesnike s metastatskim CRPC-om koji ranije

nisu primali kemoterapiju, dok je ispitivanje AFFIRM uključivalo bolesnike s metastatskim CRPC-om koji su ranije primali docetaksel, a ispitivanje PROSPER bolesnike s nemetastatskim CRPC-om. Djelotvornost u bolesnika s metastatskim HSPC-om utvrđena je u jednom randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. U drugom randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] utvrđena je djelotvornost u bolesnika s nmHSPC-om s visokim rizikom BCR-a. Svi su bolesnici bili liječeni analogom LHRH-a ili su bili podvrgnuti bilateralnoj orhidektomiji, osim ako nije drugačije navedeno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

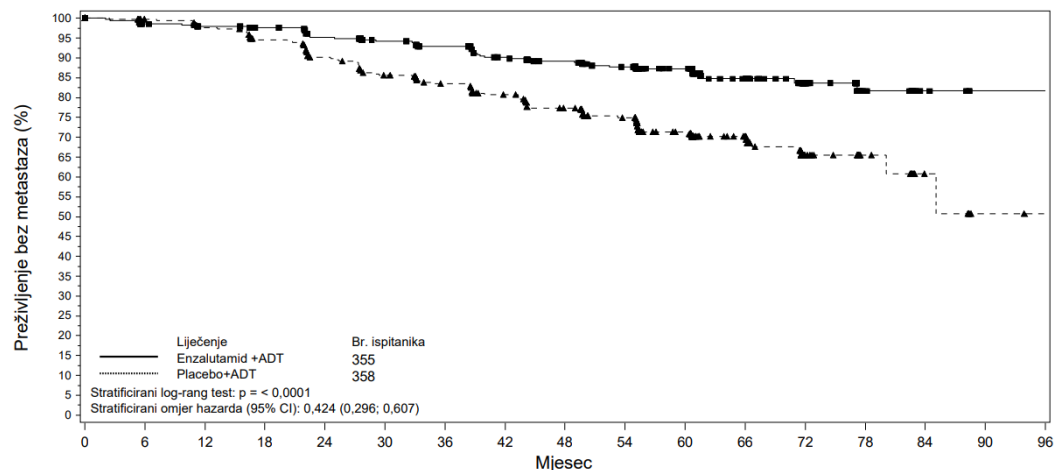
Tablica 2: Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika liječenih enzalutamidom plus ADT-om, placebo plus ADT-om ili enzalutamidom kao monoterapijom u ispitivanju EMBARK (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje [engl. *intent-to-treat analysis*])

	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 usporedbu s 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 usporedbu s 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 usporedbu s 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 usporedbu s placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

ND = Nije dostignut.

1. Medijan vremena praćenja od 61 mjesec.
2. Na temelju najranijeg doprinosećeg događaja (radiografska progresija bolesti ili smrt).
3. Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.
4. Omjer hazarda temelji 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 temelju progresije vrijednosti PSA u skladu s kriterijima PCWG2 (engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*).
7. Na temelju prve primjene antineoplastične terapije za rak prostate nakon početka ispitivanja.
8. Na temelju 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 dvostranu razinu značajnosti $p \leq 0,0001$.



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

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

bolesnika primilo je 1 - 5 ciklusa, a 16% njih 6 prethodnih ciklusa liječenja. Istodobno liječenje docetakselom nije bilo dopušteno.

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

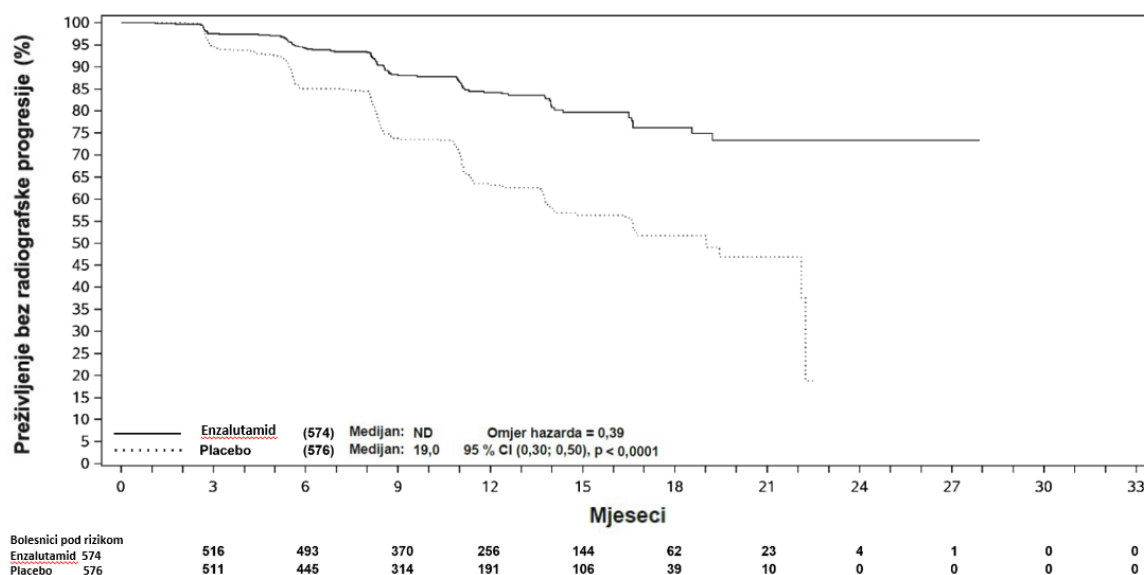
Enzalutamid je ostvario statistički značajno smanjenje rizika od događaja rPFS-a za 61% u odnosu na placebo (HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$). Dosljedni rezultati za rPFS opaženi su u bolesnika s velikim i malim volumenom bolesti, kao i u bolesnika koji su prethodno primali docetaksel i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

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

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

ND = nije dostignut

1. Izračunat primjenom Brookmeyerove i Crowleyeve metode.
2. Stratificirano prema volumenu bolesti (malen ili velik) i prethodnoj primjeni docetaksela (da ili ne).

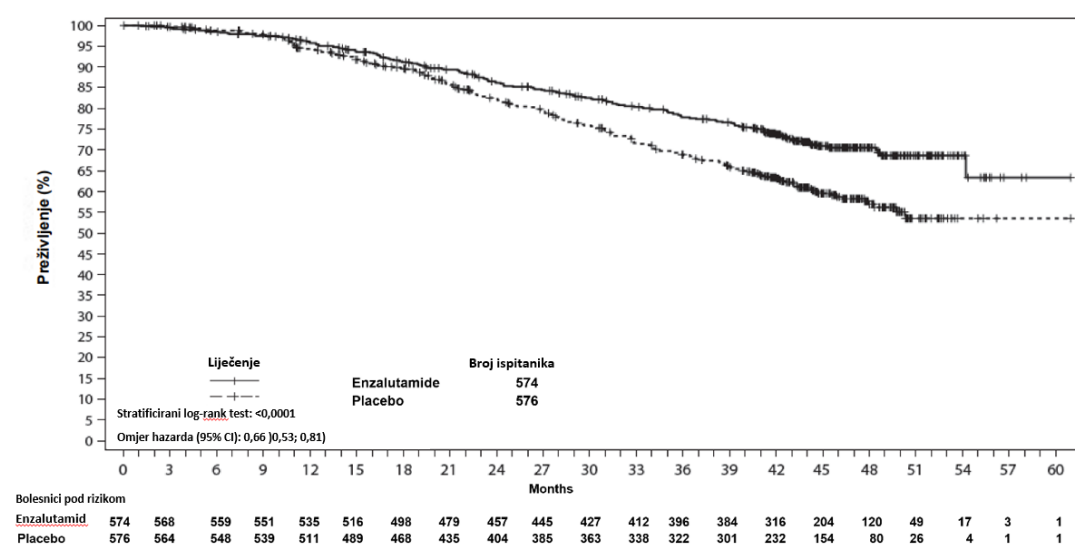


Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje rPFS-a u ispitivanju ARCHES (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost koje su se procjenjivale u ispitivanju uključivale su vrijeme do progresije PSA, vrijeme do uvođenja nove antineoplastične terapije, stopa nemjerljivih razina PSA (pad razine PSA na $< 0,2 \mu\text{g/l}$) i stopa objektivnog odgovora (prema verziji 1.1 RECIST kriterija na temelju neovisne ocjene). Dokazana su statistički značajna poboljšanja u svim

sekundarnim mjerama ishoda u bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na one koji su primali placebo.

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



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

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

U ispitivanje PROSPER bio je uključen 1401 bolesnik s asimptomatskim, visokorizičnim nemetastatskim CRPC-om koji je nastavio primati liječenje androgenom deprivacijom (koje se definiralo kao analog LHRH-a ili prethodna bilateralna orhidektomija). U bolesnika je vrijeme do udvostručenja vrijednosti PSA moralo iznositi ≤ 10 mjeseci te su morali imati PSA ≥ 2 ng/ml i nemetastatsku bolest potvrđenu zaslijepljenom neovisnom središnjom ocjenom.

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

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

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

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

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

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

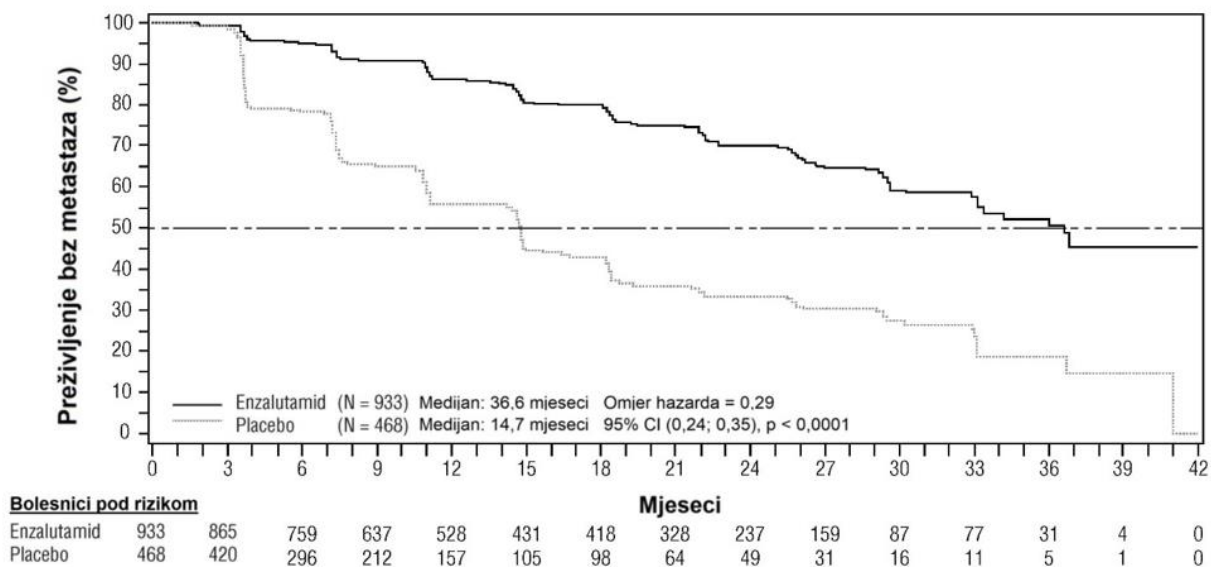
	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Mjera primarnog ishoda		
Preživljenje bez metastaza		
Broj događaja (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medijan, mjeseci (95% CI) ¹	36,6 (33,1; ND)	14,7 (14,2; 15,0)
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-vrijednost ³	$p < 0,0001$	
Ključne mjere sekundarnih ishoda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

ND = Nije dostignut.

1. Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

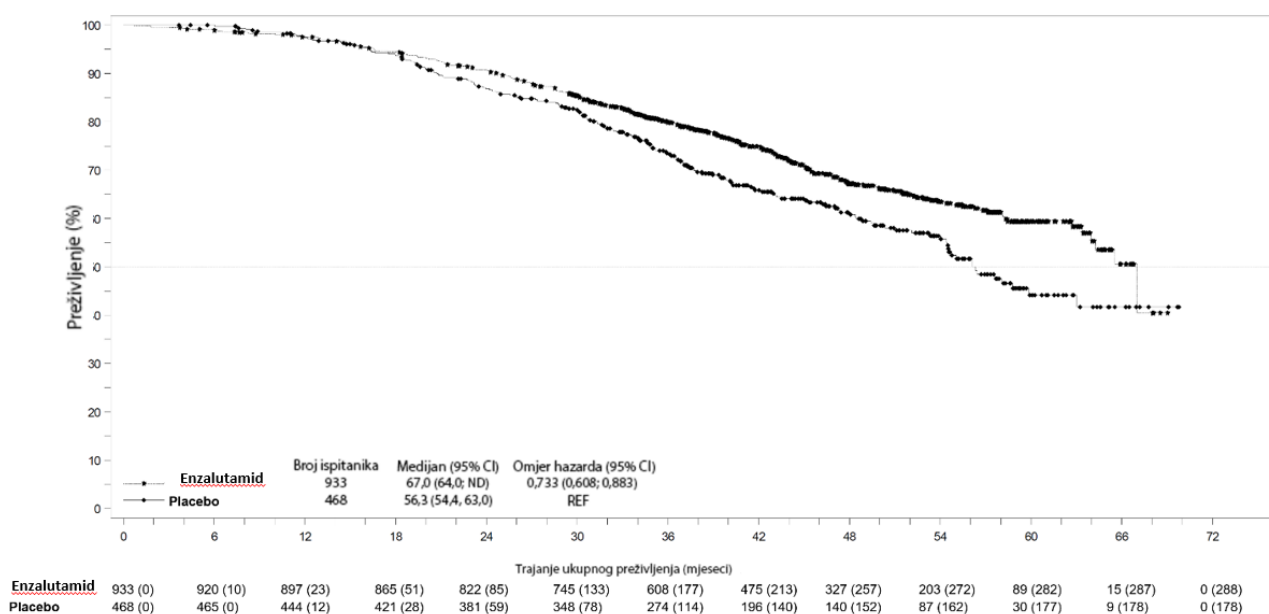
2. HR se temelji na Coxovom regresijskom modelu (uz liječenje kao jedinu kovarijantu) stratificiranom prema vremenu do udvostručenja vrijednosti PSA i prethodnoj ili istodobnoj primjeni lijekova koji ciljano djeluju na kosti. HR je prikazan u odnosu na placebo, a vrijednost < 1 govori u prilog enzalutamidu.

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



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

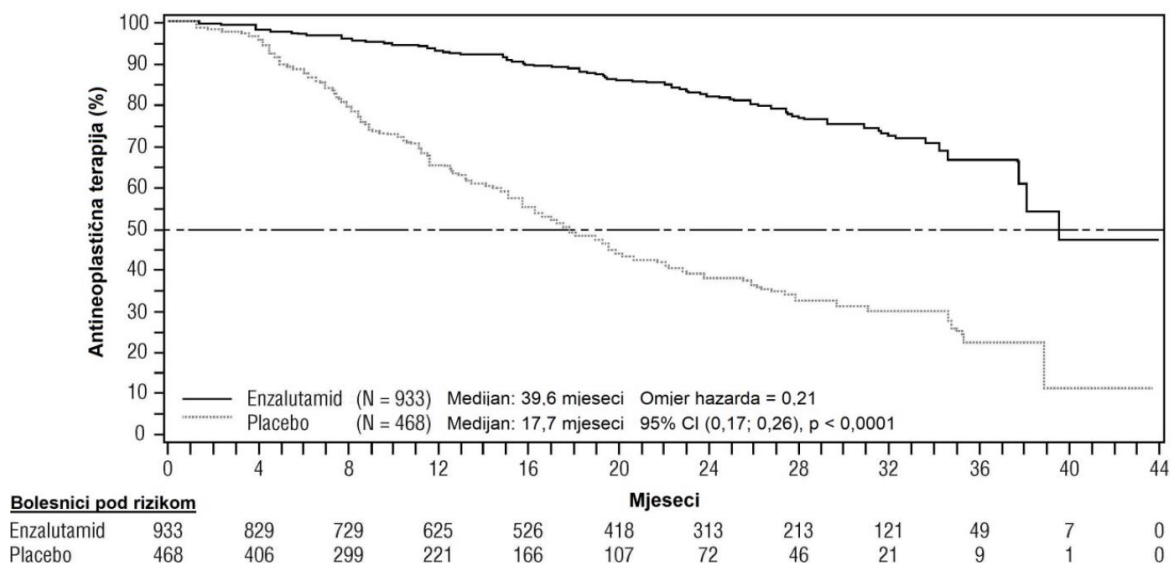
Pri konačnoj analizi ukupnog preživljenja obavljenoj nakon 466 smrti, statistički značajno povećanje ukupnog preživljenja pokazano je u bolesnika randomiziranih za primanje enzalutamida u usporedbi s bolesnicima randomiziranim za primanje placeba, s 26,6% smanjenja rizika od smrti [omjer hazarda (HR)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



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

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

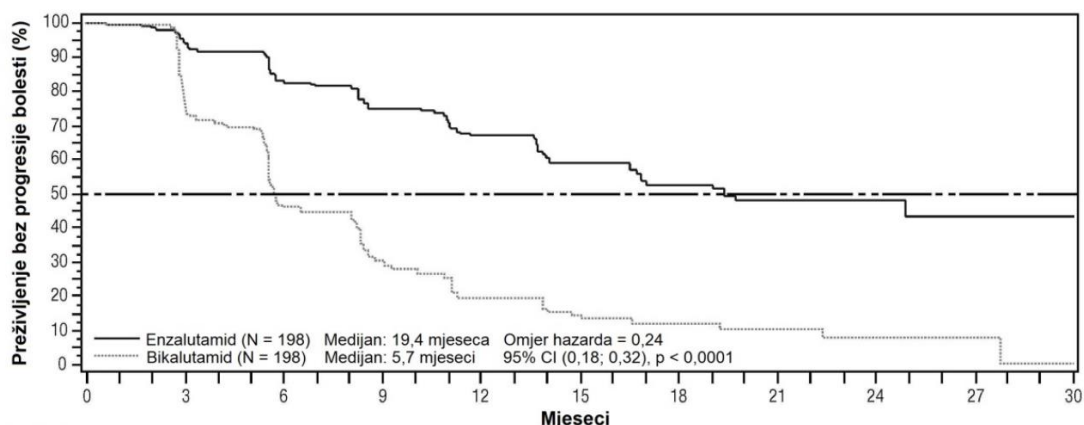
U usporedbi s placebom, enzalutamid je statistički značajno odgodio prvu primjenu nove antineoplastične terapije [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26); p < 0,0001]. Medijan vremena do prve primjene nove antineoplastične terapije iznosio je 39,6 mjeseci (95% CI: 37,7; ND) u skupini liječenoj enzalutamidom naspram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



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

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

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



Bolesnici pod rizikom

Enzalutamid	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
Bikalutamid	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

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

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

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

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

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

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

Mjere koprimarynih ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS). Uz mjere koprimarynih ishoda, korist je ocjenjivana i pomoću vremena do započinjanja citotoksične kemoterapije, najboljeg sveukupnog odgovora mekog tkiva, vremena do pojave prvog koštanog događaja, odgovora PSA (smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), vremena do progresije PSA i vremena do smanjenja ukupnog FACT-P rezultata (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*).

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

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

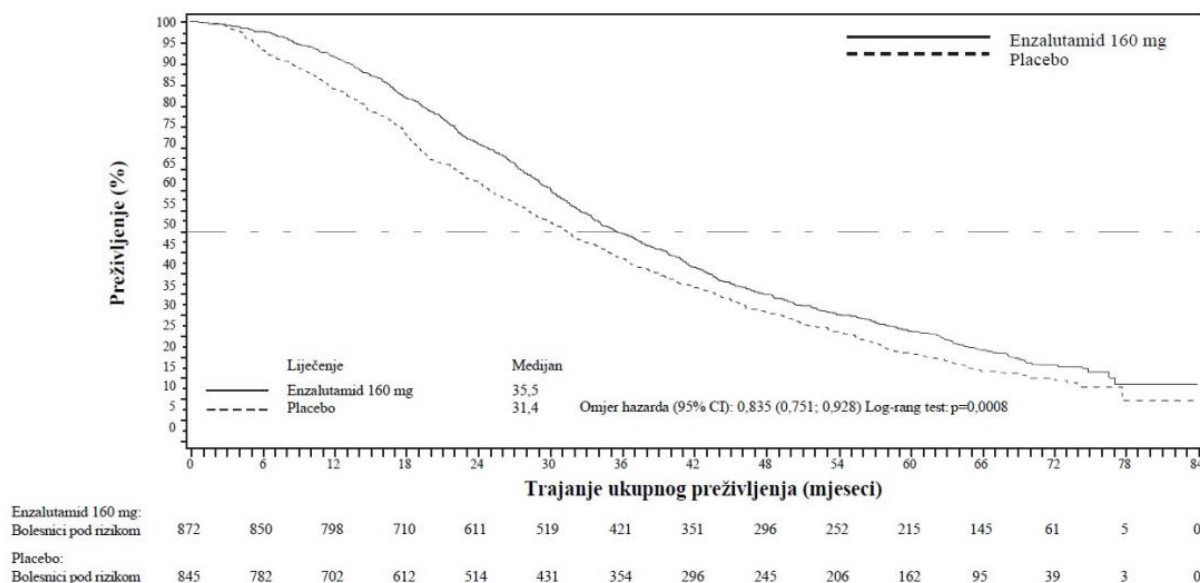
Završna analiza 5-godišnjih podataka iz ispitivanja PREVAIL pokazala je da se statistički značajno produženje ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) održalo u bolesnika liječenih enzalutamidom u odnosu na one koji su primali placebo (HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -vrijednost = 0,0008)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

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

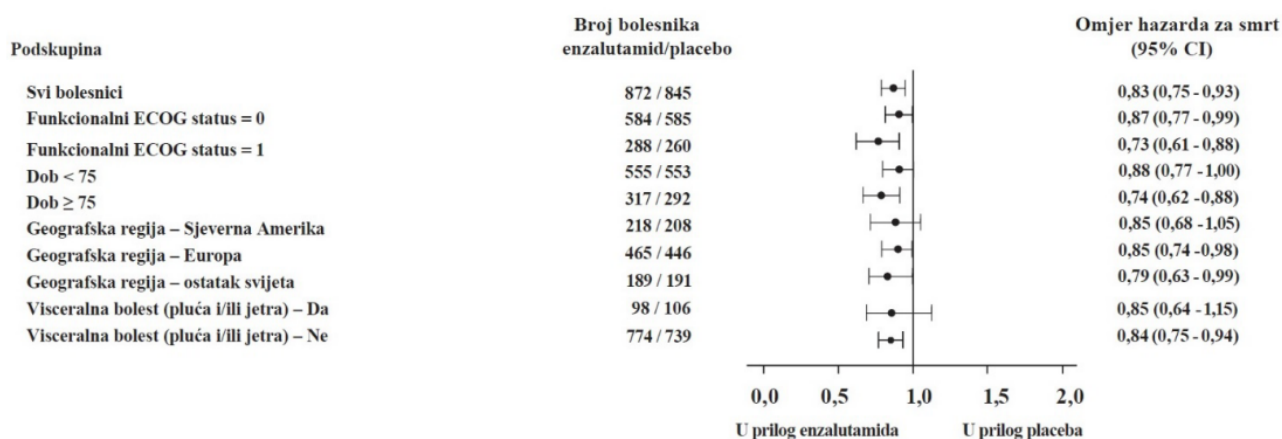
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Unaprijed planirana interim analiza		
Broj smrti (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
P-vrijednost ¹	$p < 0,0001$	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Ažurirana analiza preživljenja		
Broj smrti (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,3 (32,2; ND)	31,3 (28,8; 34,2)
P-vrijednost ¹	$p = 0,0002$	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analiza 5-godišnjeg preživljenja		
Broj smrti (%)	689 (79)	693 (82)
Medijan preživljenja, mjeseci (95% CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-vrijednost ¹	$p = 0,0008$	
Omjer hazarda (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

ND: nije dostignut

1. P-vrijednost dobivena je pomoću nestratificiranog log-rang testa
2. Omjer hazarda dobiven je pomoću nestratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog enzalutamidu.

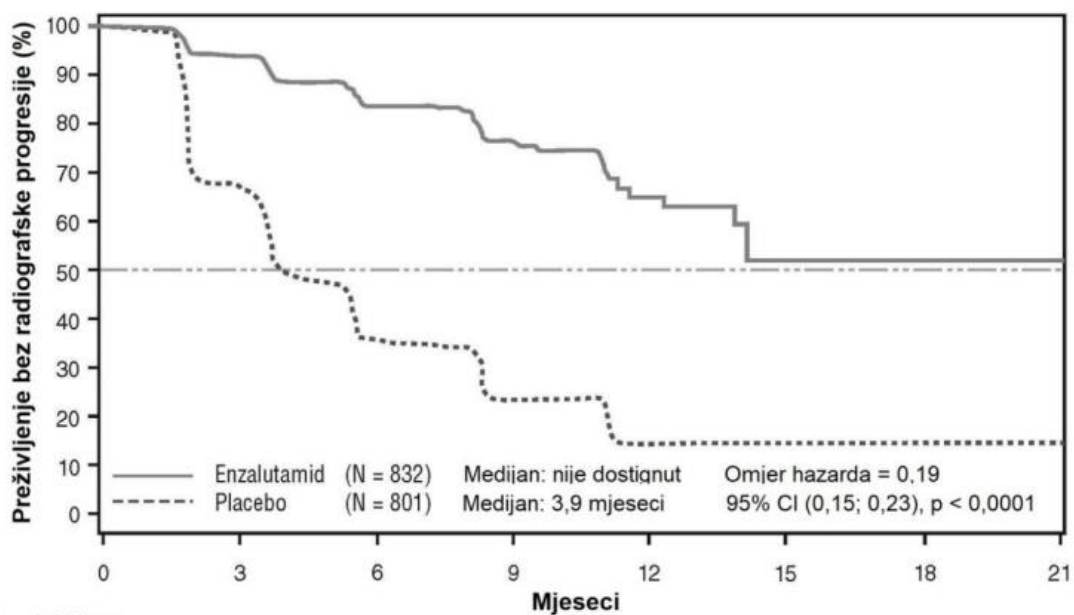


Slika 9: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja na temelju analize 5-godišnjih podataka o preživljenju u ispitivanju PREVAIL (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)



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

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



Bolesnici pod rizikom

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

U vrijeme primarne analize randomizirano je 1633 bolesnika.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sljedeće demografske značajke bolesnika i značajke bolesti na početku bile su ravnomjerno raspoređene između terapijskih skupina. Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon 41 - 92), a rasna raspodjela bila je 93% bijelaca, 4% crnaca, 1% Azijata i 2% drugih rasa. Ocjena općeg stanja prema ECOG-u iznosila je 0 - 1 u 91,5% bolesnika i 2 u 8,5% bolesnika; 28% bolesnika imalo je prosječnu ocjenu na Kratkom upitniku o boli ≥ 4 (prosječno najjača bol koju je bolesnik prijavio u prethodna 24 sata izračunata iz sedam dana prije randomizacije). Većina (91%) bolesnika imala je metastaze u kostima, dok su pluća i/ili jetra bili zahvaćeni u njih 23%. Pri uključanju u ispitivanje, 41% randomiziranih bolesnika imalo je progresiju bolesti samo po PSA, dok je 59% bolesnika imalo radiološke znakove progresije bolesti. Na početku je 51% bolesnika bilo na bisfosfonatima.

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

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

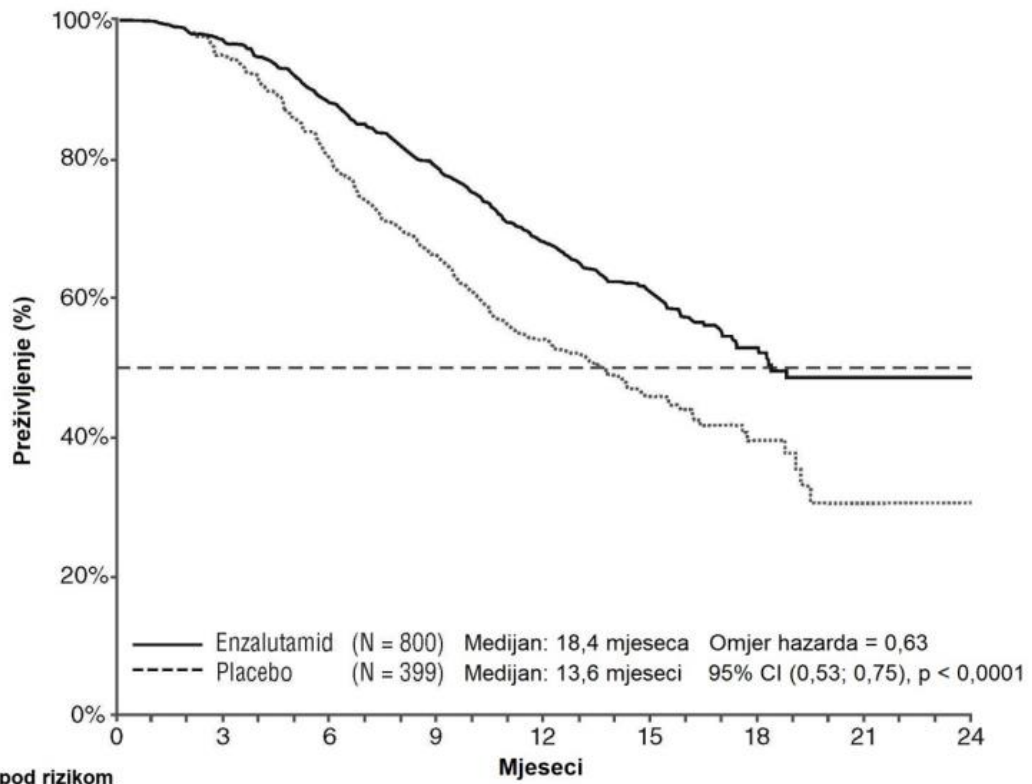
Tablica 6: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih enzalutamidom ili placebom u ispitivanju AFFIRM (analiza podataka prikupljenih u bolesnika predviđenih za liječenje)

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

ND: nije dostignut

1. P-vrijednost dobivena je pomoću log-rang testa stratificiranog prema funkcionalnom ECOG statusu (0 - 1 naspram 2) i srednjoj vrijednosti rezultata za bol (< 4 naspram ≥ 4)

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



Bolesnici pod rizikom		Mjeseci								
Enzalutamid	800	775	701	627	400	211	72	7	0	
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0	

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

Podskupina	Broj bolesnika enzalutamid / placebo	Omjer hazarda za smrt (95% CI)	Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) enzalutamid / placebo
Svi bolesnici	800 / 399	0.63 (0.53-0.75)	18.4 / 13.6
Dob			
<65	232 / 130	0.63 (0.46-0.87)	--- / 12.4
≥65	568 / 269	0.63 (0.51-0.78)	18.4 / 13.9
Početna ocjena općeg stanja prema ECOG-u			
0-1	730 / 367	0.62 (0.52-0.75)	--- / 14.2
2	70 / 32	0.65 (0.39-1.07)	10.5 / 7.2
Početna prosječna ocjena bola na BPI-SF (pitanje br.3)			
<4	574 / 284	0.59 (0.47-0.74)	--- / 16.2
≥4	226 / 115	0.71 (0.54-0.94)	12.4 / 9.1
Broj prethodnih kemoterapijskih režima			
1	579 / 296	0.59 (0.48-0.73)	--- / 14.2
≥2	221 / 103	0.74 (0.54-1.03)	15.9 / 12.3
Vrsta napredovanja bolesti priključenju u ispitivanje			
napredovanje samo po PSA	326 / 164	0.62 (0.46-0.83)	--- / 19.5
radiološko napredovanje z napredovanje po PSA	470 / 234	0.64 (0.52-0.80)	17.3 / 13.0
Početna vrijednost PSA			
≤Medijan (111.2 µg/L)	412 / 188	0.67 (0.50-0.89)	--- / 19.2
>Medijan (111.2 µg/L)	388 / 211	0.62 (0.50-0.78)	15.3 / 10.3
Početna vrijednost LDH			
≤Medijan (211 U/L)	411 / 192	0.63 (0.46-0.86)	--- / 19.2
>Medijan (211 U/L)	389 / 205	0.61 (0.50-0.76)	12.4 / 8.5
Ukupni Gleason zbroj u vrijeme dijagnoze			
≤7	380 / 175	0.67 (0.51-0.88)	18.4 / 14.8
≥8	366 / 193	0.60 (0.47-0.76)	18.2 / 11.3
Bolest visceralnih organa/pluća i/ili jetre na probiru			
Da	196 / 82	0.78 (0.56-1.09)	13.4 / 9.5
Ne	604 / 317	0.56 (0.46-0.69)	--- / 14.2

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

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

Uz opaženo poboljšanje ukupnog preživljenja, ključne mjere sekundarnih ishoda (progresija bolesti prema PSA, preživljenje bez radiološke progresije bolesti i vrijeme do prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagodbe za višestruko testiranje.

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

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

Medijan vremena do prvog koštanog događaja iznosio je 16,7 mjeseci u bolesnika liječenih enzalutamidom i 13,3 mjeseca u bolesnika koji su primali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Koštani događaj bio je definiran kao zračenje ili kirurško liječenje kosti, patološki prijelom kosti, kompresija leđne moždine ili promjena antineoplastičke terapije zbog liječenja koštane boli. Analiza je uključila 448 koštanih događaja, od kojih je 277 događaja (62%) bilo zračenje kosti, 95 događaja (21%) bili su kompresija leđne moždine, 47 događaja (10%) bili su patološki prijelomi kosti, 36 događaja (8%) bili su promjena antineoplastičke terapije za liječenje koštane boli i 7 događaja (2%) bili su kirurški zahvati na kosti.

Ispitivanje 9785-CL-0410 (enzalutamid nakon primjene abiraterona u bolesnika s metastatskim CRPC-om)

Ispitivanje je uključivalo jednu skupinu od 214 bolesnika s progredirajućim metastatskim CRPC-om koji su liječeni enzalutamidom (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 tjedna liječenja abirateronacetatom i prednizonom. Medijan rPFS (preživljenje bez radiološke progresije, koje je mjera primarnog ishoda) bio je 8,1 mjeseci (95% CI: 6,1; 8,3). Medijan OS nije postignut. PSA odgovor (definiran kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrijednosti) iznosio je 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Za 69 bolesnika koji su ranije primali kemoterapiju, medijan rPFS je bio 7,9 mjeseci (95% CI: 5,5; 10,8). PSA odgovor je bio 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9). Za 145 bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju, medijan rPFS je bio 8,1 mjeseci (95% CI: 5,7; 8,3). PSA odgovor je bio 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Iako je u nekih bolesnika odgovor na liječenje enzalutamidom nakon abiraterona bio ograničen, razlog tome trenutno je nepoznat. Dizajn ispitivanja nije mogao prepoznati bolesnike koji će vjerojatno imati koristi, kao niti redosljed kojim bi enzalutamid i abirateron trebali biti optimalno primijenjeni.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja enzalutamida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u karcinomu prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Enzalutamid je loše topiv u vodi. Topivost enzalutamida je poboljšana kaprilokaproil makrogolgliceridima koji djeluju kao emulgator/surfaktant. U pretkliničkim je ispitivanjima apsorpcija enzalutamida bila povećana kada se otopio u kaprilokaproil makrogolgliceridima.

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

Apsorpcija

Oralna apsorpcija filmom obloženih tableta enzalutamida procijenjena je u zdravih dobrovoljaca muškog spola nakon jedne doze od 160 mg filmom obloženih tableta enzalutamida, a farmakokinetičko modeliranje i simulacija korišteni su za predviđanje farmakokinetičkog profila u stanju dinamičke ravnoteže. Na temelju ovih predviđanja, kao i drugih potpornih podataka, medijan vremena za postizanje maksimalne koncentracije enzalutamida u plazmi (C_{max}) su 2 sata (raspon od 0,5 do 6 sati), a farmakokinetički profili enzalutamida i njegovog aktivnog metabolita u stanju dinamičke ravnoteže slični su za filmom obložene tablete i formulaciju mekih kapsula enzalutamida. Kod pacijenata s rakom prostate rezistentnim na kastraciju, nakon oralne primjene formulacije mekih kapsula (160 mg dnevno enzalutamida), srednje vrijednosti C_{max} u plazmi 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 temelju ispitivanja masene bilance u ljudi, procjenjuje se da je oralna apsorpcija enzalutamida najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efluksnih prijenosnika P-gp ili BCRP.

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Enzalutamid se opsežno metabolizira. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-dezmetil enzalutamid (djelatni) i derivat karboksilne kiseline (nedjelatan). Enzalutamid metabolizira CYP2C8 i u manjoj mjeri CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5), od kojih oba igraju ulogu u stvaranju djelatnog metabolita. *In vitro* se N-dezmetil enzalutamid metabolizira do metabolita karboksilatne kiseline pomoću karboksilesteraze 1, koja također ima manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do

metabolita karboksilatne kiseline. N-dezmetil enzalutamid nije bio metaboliziran enzimima CYP *in vitro*.

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

Eliminacija

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

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

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

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

Linearnost

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije završeno nijedno službeno ispitivanje enzalutamida kod oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici sa serumskim kreatininom $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s vrijednostima izračunatog klirensa kreatinina (CrCL) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule). Enzalutamid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ili završnim stadijem bolesti bubrega i savjetuje se oprez kad se liječe ti bolesnici. Enzalutamid se najvjerojatnije neće ukloniti u značajnoj količini povremenom hemodijalizom ili kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Rasa

Većina bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima ($> 75\%$) bili su bijelci. Na temelju farmakokinetičkih podataka dobivenih tijekom ispitivanja na japanskim i kineskim bolesnicima s rakom prostate, nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti među tim populacijama. Nema

dovoljno podataka za procjenu mogućih razlika u farmakokinetici enzalutamida u drugih rasa. Starije osobe

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

Enzalutamid je bio negativan na genotoksičnost u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*. U 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim rasH2 miševima, enzalutamid nije pokazao kancerogeni potencijal (izostanak neoplastičnih nalaza) kod primjene doza do 20 mg/kg na dan (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), kojima su postignute razine plazmatske izloženosti slične kliničkoj izloženosti (AUC_{24h} ~322 µg.h/ml) u bolesnika s mCRPC-om koji primaju dozu od 160 mg na dan.

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

Enzalutamid nije bio fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kopolimer metakrilne kiseline i etil akrilata (1:1) tip A (sadrži natrijev lauril sulfat i polisorbitat 80)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

hipromeloza 2910 (E464)
makrogol 3350 (E1521)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte uklanjati spremnik koji apsorbira kisik iz bočica.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Enzalutamid Stada 40 mg filmom obložene tablete

Jedno pakiranje lijeka Enzalutamid STADA 40 mg sadrži 112 filmom obloženih tableta u Aluminij-OPA/Alu/PVC blisterima ili 112 x 1 filmom obloženu tabletu u Aluminij-OPA/Alu/PVC u perforiranim blisterima s jediničnom dozom.

Enzalutamid STADA 40 mg je također dostupan u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa bijelim polipropilenskim (PP) spremnikom koji apsorbira kisik, zatvorenim s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 112 filmom obloženih tableta.

Enzalutamid Stada 80 mg filmom obložene tablete

Jedno pakiranje lijeka Enzalutamid STADA 80 mg sadrži 56 filmom obloženih tableta u Aluminij-OPA/Alu/PVC blisterima ili 56 x 1 filmom obloženu tabletu u Aluminij-OPA/Alu/PVC u perforiranim blisterima s jediničnom dozom.

Enzalutamid STADA 80 mg je također dostupan u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa bijelim polipropilenskim (PP) spremnikom koji apsorbira kisik, zatvorenim s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu, koje sadrže 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijekom Enzalutamid STADA ne smije rukovati nitko osim bolesnika ili njegovih njegovatelja. S obziroma na mehanizam djelovanja lijeka i embriofetalnu toksičnost opaženu u miševa, Enzalutamid STADA može naškoditi plodu u razvoju. Trudnice i žene koje mogu zatrudnjeti ne smiju rukovati slomljenim ili oštećenim tabletama lijeka Enzalutamid Sandozbez zaštite, npr. rukavica. Vidjeti dio

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene. Filmom obložene tablete ne smiju se žvakati, rezati ni drobiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Enzalutamid STADA 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-980304217

Enzalutamid STADA 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-966435049

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. lipnja 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/