

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tagant 40 mg comprimate filmate  
Tagant 80 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tagant 40 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg.

Tagant 80 mg comprimate filmate  
Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Tagant 40 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate rotunde, de culoare galben, marcate cu “40” pe o față, cu diametrul de 10 mm.

Tagant 80 mg comprimate filmate  
Comprimate filmate ovale, de culoare galben, marcate cu “80” pe o față, cu dimensiunile de 17 mm x 9 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tagant este indicat:

- în monoterapie sau în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic sensibil la terapie hormonală (nmCPSH) cu risc crescut de recidivă biochimică (RBC) care nu sunt eligibili pentru radioterapie de salvare (vezi pct. 5.1).
- în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu enzalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de un medic specialist cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

### Doze

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

La pacienții cu CPRC sau mHSPC la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH).

Pacienții cu nmCPSH cu risc crescut de RBC pot fi tratați cu Tagant cu sau fără analog de LHRH. Pentru pacienții cărora li se administrează Tagant cu sau fără analog de LHRH, tratamentul poate fi suspendat dacă PSA este nedetectabil ( $< 0,2$  ng/ml) după 36 de săptămâni de terapie. Tratamentul trebuie să fie reinițiat când PSA a crescut la  $\geq 2,0$  ng/ml pentru pacienții la care s-a efectuat prostatectomie radicală sau la  $\geq 5,0$  ng/ml pentru pacienții care au beneficiat de radioterapie primară anterioară. Dacă PSA este detectabil ( $\geq 0,2$  ng/ml) după 36 de săptămâni de terapie, tratamentul trebuie continuat (vezi pct. 5.1).

Dacă un pacient omite doza de Tagant la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită. Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad  $\geq 3$  sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad  $\leq 2$ , apoi tratamentul se reia cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

### *Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8*

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 se întrerupe, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice (vezi pct. 5.1. și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C, conform clasificării Child-Pugh). Cu toate acestea, a fost observat un timp crescut de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enzalutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4).

### *Copii și adolescenți*

Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația privind tratamentul CPRC, mCPSH sau nmCPSH cu risc crescut de RBC la bărbații adulți.

### Mod de administrare

Tagant este pentru administrare orală. Comprimatele filmate nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate, ele trebuie înghițite întregi cu apă, și pot fi administrate cu sau fără alimente.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei gravide sau care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.6 și 6.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale

#### Risc de convulsii

Utilizarea enzalutamidei a fost asociată cu apariția de convulsii (vezi pct. 4.8). Decizia de a continua tratamentul la pacienții la care apar convulsii trebuie luată de la caz la caz.

#### Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

S-au raportat cazuri rare de sindrom al encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR) la pacienți cărora li sa administrat Tagant (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică reversibilă, rară care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă, care includ criză convulsivă, cefalee, stare de confuzie, orbire și alte tulburări neurologice și vizuale, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea Tagant la pacienții la care apare SEPR.

#### Al doilea cancer primar

Au fost raportate cazuri de apariție a unui al doilea cancer primar la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă în studii clinice. În studiile clinice de fază 3, cel mai frecvent raportate evenimente la pacienții cărora li sa administrat enzalutamidă, și cu frecvență mai mare decât în grupul placebo, au fost cancerul de vezică urinară (0,3%), adenocarcinomul de colon (0,2%), carcinomul urotelial (0,2%) și melanomul malign (0,2%).

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului curant dacă observă semne de sângerare gastrointestinală, hematurie macroscopică sau alte simptome cum sunt disuria sau imperiozitatea micțională apărute în timpul tratamentului cu enzalutamidă.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Enzalutamida este un inductor enzimatic puternic care poate determina pierderea eficacității mai multor medicamente utilizate frecvent (vezi exemplele de la pct. 4.5). Astfel, lista medicamentelor administrate concomitent trebuie revizuită înainte de inițierea tratamentului cu enzalutamidă. Administrarea concomitentă de enzalutamidă și medicamente care sunt substraturi sensibile pentru multe enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie în general evitată dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient și dacă ajustările dozei nu se pot realiza cu ușurință în funcție de rezultatele monitorizării eficacității sau a concentrațiilor plasmatice.

Administrarea concomitentă cu warfarina și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Tagant este administrat concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (cum este warfarina sau acenocumarolul), în plus trebuie efectuată monitorizarea valorilor INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

#### Insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienții cu afectare renală severă deoarece enzalutamida nu a fost studiată la acest grup de pacienți.

#### Insuficiență hepatică severă

S-a observat un timp crescut de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enzalutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă, posibil din cauza distribuției crescute în țesuturi. Relevanța clinică a acestei observații rămâne necunoscută. Cu toate acestea, se anticipează prelungirea timpului de atingere a concentrațiilor la starea de echilibru și a timpului de atingere a efectului farmacologic maxim, precum și o posibilă creștere a timpului pentru debutul și

declinul inducției enzimatice (vezi pct. 4.5).

#### Afectiune cardiovasculară recentă

În cadrul studiilor de fază 3 au fost excluși pacienții cu diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea New York Heart Association) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) era  $\geq 45\%$ , precum și cei cu bradicardie sau hipertensiune arterială necontrolată. Aceste aspecte trebuie avute în vedere dacă Tagant este prescris acestor pacienți.

#### Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT

La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), înainte de începerea tratamentului cu Tagant, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc care include potențialul de apariție a torsadei vârfulilor.

#### Utilizarea concomitentă cu chimioterapice

Siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a Tagant și chimioterapicelor citotoxice nu au fost stabilite. Administrarea concomitentă a enzalutamidei nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (vezi pct. 4.5); cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere a frecvenței de apariție a neutropeniei induse de docetaxel.

#### Reacții de hipersensibilizare

La administrarea de enzalutamidă s-au observat reacții de hipersensibilizare manifestate prin simptome care includ dar nu se limitează la, erupție tranzitorie cutanată sau edem al feței, limbii, buzei sau faringian (vezi pct. 4.8). Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) la administrarea de enzalutamidă. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta apariția reacțiilor cutanate.

#### Tagant în monoterapie la pacienții cu nmCPSH cu risc crescut de RBC

Rezultatele studiului EMBARK sugerează că Tagant în monoterapie și în asociere cu terapia de deprivare androgenică nu sunt opțiuni de tratament echivalente la pacienții cu nmCPSH cu risc crescut de RBC (vezi pct. 4.8 și 5.1). Tagant în asociere cu terapia de deprivare androgenică este considerat opțiunea preferată de tratament, cu excepția cazurilor în care adăugarea terapiei de deprivare androgenică poate duce la toxicitate sau risc inacceptabil.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (mai puțin de 23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Potențialul altor medicamente de a afecta expunerea la enzalutamidă

#### *Inhibitori ai CYP2C8*

CYP2C8 joacă un rol important în eliminarea enzalutamidei și în formarea metabolitului activ al acesteia. După administrarea orală a inhibitorului puternic al CYP2C8 gemfibrozil (600 mg de două ori pe zi) la bărbați sănătoși, aria de sub curbă (ASC) pentru enzalutamidă a crescut cu 326%, în vreme ce  $C_{max}$  a enzalutamidei a scăzut cu 18%. ASC pentru suma dintre enzalutamidă, forma nelegată, și metabolitul său activ în forma nelegată a crescut cu 77%, în vreme ce  $C_{max}$  a scăzut cu 19%. Inhibitorii puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil) trebuie evitați sau se vor utiliza cu prudență în timpul tratamentului cu enzalutamidă. Dacă pacienților trebuie să li se administreze tratament concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

### *Inhibitori ai CYP3A4*

CYP3A4 joacă un rol minor în metabolismul enzalutamidei. După administrarea pe cale orală a unui inhibitor puternic al CYP3A4, itraconazol (200 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă a crescut cu 41%, în vreme ce  $C_{max}$  a rămas nemodificată. ASC pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată și metabolitul activ în forma nelegată a crescut cu 27%, iar  $C_{max}$  a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Tagant este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP3A4.

### *Inductori ai CYP2C8 și CYP3A4*

După administrarea pe cale orală a unui inductor moderat al CYP2C8 și a unui inductor puternic al CYP3A4, rifampicina (600 mg o dată pe zi), la bărbați sănătoși, ASC pentru enzalutamidă plus metabolitul activ a scăzut cu 37% în vreme ce  $C_{max}$  a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Tagant este administrat concomitent cu inductori ai CYP2C8 sau ai CYP3A4.

## Potențialul enzalutamidei de a modifica expunerea la alte medicamente

### *Inducția enzimatică*

Enzalutamida este un inductor enzimatic potent și determină creșterea sintezei mai multor enzime și transportori; de aceea, se anticipează să interacționeze cu multe medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatică poate fi semnificativă și poate conduce la pierderea sau diminuarea efectului clinic. De asemenea, există riscul creșterii formării metabolizilor activi. Enzimele care pot fi induse includ CYP3A la nivel hepatic și intestinal, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și 5' uridin-difosfoglucuronoziltransferaza (UGT – enzime glucuronid-conjugate). De asemenea, unii transportori pot fi induși, de exemplu proteina 2 asociată rezistenței la poli-medicație (MRP2) și polipeptida 1B1 transportoare de anioni organici (OATP1B1).

Studiile *in vivo* au demonstrat că enzalutamida este un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor moderat al CYP2C9 și CYP2C19. Administrarea enzalutamidei la pacienți cu neoplasm de prostată (160 mg o dată pe zi) concomitent cu doze unice administrate pe cale orală din substraturi CYP sensibile a avut ca rezultat o scădere de 86% a ASC pentru midazolam (substrat CYP3A4), o scădere cu 56% a ASC pentru warfarina S (substrat CYP2C9) și o scădere de 70% a ASC pentru omeprazol (substrat CYP2C19). UGT1A1 ar putea, de asemenea, să prezinte inducție enzimatică. În cadrul unui studiu clinic la pacienți cu NRPC (neoplasm de prostată rezistent la castrare) în stadiu metastatic, Tagant (160 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni). Valoarea ASC pentru docetaxel a scăzut cu 12% [Raportul mediei geometrice (RMG) = 0,882 (ÎÎ 90%: 0,767, 1,02)] în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 4% [RMG = 0,963 (ÎÎ 90%: 0,834, 1,11)].

Se anticipează interacțiuni cu anumite medicamente care sunt eliminate prin metabolizare sau transport activ. Dacă efectul lor terapeutic este de mare importanță pentru pacient, iar ajustările dozei nu se realizează cu ușurință în funcție de monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatică, aceste medicamente se evită sau se utilizează cu precauție. Se presupune că riscul de afectare hepatică după administrarea de paracetamol este mai mare la pacienții care sunt tratați concomitent cu inductori enzimatici.

Grupele de medicamente care pot fi afectate includ, dar nu sunt limitate la:

- Analgezice (de exemplu fentanil, tramadol)
- Antibiotice (de exemplu claritromicină, doxiciclină)
- Agenți antineoplazici (de exemplu cabazitaxel)
- Antiepileptice (de exemplu carbamazepină, clonazepam, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Antipsihotice (de exemplu haloperidol)
- Antitrombotice (de exemplu acenocumarol, warfarină, clopidogrel)
- Beta-blocante (de exemplu bisoprolol, propranolol)
- Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină,

- verapamil)
- Glicozide cardiace (de exemplu digoxin)
- Corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, prednisolon)
- Medicamente antiretrovirale (de exemplu indinavir, ritonavir)
- Hipnotice (de exemplu diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresoare (de exemplu tacrolimus)
- Inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu omeprazol)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu atorvastatină, simvastatină)
- Medicamente de substituție a funcției tiroidiene (de exemplu levotiroxină)

Este posibil ca potențialul deplin de inducție al enzalutamidei să nu apară decât după aproximativ o lună de la începerea tratamentului, atunci când au fost atinse concentrațiile plasmatiche de echilibru pentru enzalutamidă, deși unele efecte de inducție pot fi vizibile mai devreme. Pacienții care utilizează medicamente care sunt substraturi de CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1 trebuie evaluați în vederea diminuării posibile a efectelor farmacologice (sau accentuarea efectelor în cazul în care se formează metaboliți activi) în timpul primei luni de tratament cu enzalutamidă și, dacă este adecvat, trebuie avută în vedere ajustarea dozei. Ținând cont de timpul lung de înjumătățire pentru enzalutamidă (5,8 zile, vezi pct. 5.2), efectele asupra enzimelor pot persista timp de o lună sau mai mult după oprirea administrării tratamentului cu enzalutamidă. La oprirea tratamentului cu enzalutamidă poate fi necesară scăderea treptată a dozei medicamentului administrat concomitent.

#### *Substraturi pentru CYP1A2 și CYP2C8*

Enzalutamida (160 mg o dată pe zi) nu a determinat o modificare relevantă clinic a ASC sau  $C_{max}$  pentru cafeină (substrat pentru CYP1A2) sau pentru pioglitazonă (substrat pentru CYP2C8). ASC pentru pioglitazonă a crescut cu 20%, în timp ce  $C_{max}$  a scăzut cu 18%. ASC și  $C_{max}$  pentru cafeină au scăzut cu 11% și, respectiv, 4%. Nu este indicată ajustarea dozei atunci când un substrat de CYP1A2 sau CYP2C8 este administrat concomitent cu enzalutamidă.

#### *Substraturi pentru gp-P*

Datele *in vitro* arată că enzalutamida poate fi un inhibitor al transportorului glicoproteină-P (gp-P) de eflux. Un efect inhibitor ușor al enzalutamidei, în starea de echilibru, asupra gp-P a fost observat în cadrul unui studiu la pacienți cu cancer de prostată cărora li sa administrat pe cale orală o singură doză din proba gp-P cu substrat digoxin înainte și concomitent cu enzalutamidă (administrarea concomitentă a avut loc după cel puțin 55 de zile de administrare a unei doze zilnice de 160 mg de enzalutamidă). ASC și  $C_{max}$  pentru digoxin au crescut cu 33% și, respectiv, 17%. Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu colchicină, dabigatran etexilat, digoxin) trebuie utilizate cu prudență atunci când se administrează concomitent cu enzalutamidă și poate fi necesară ajustarea dozelor pentru menținerea concentrațiilor plasmatiche optime.

#### *Substraturi pentru BCRP*

În starea de echilibru, enzalutamida nu a cauzat o modificare semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la proba de rosuvastatină ca substrat pentru proteina asociată rezistenței la cancerul mamar (BCRP), administrată pacienților cu cancer de prostată cărora li sa administrat oral o singură doză de rosuvastatină înainte și concomitent cu enzalutamidă (administrarea concomitentă a avut loc după cel puțin 55 de zile de administrare a unei doze zilnice de 160 mg de enzalutamidă). ASC pentru rosuvastatină a scăzut cu 14%, în timp ce  $C_{max}$  a crescut cu 6%. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când un substrat BCRP este administrat concomitent cu enzalutamidă.

#### *Substraturi pentru MRP2, OAT3 și OCT1*

Pe baza datelor obținute *in vitro*, inhibarea MRP2 (în intestin), precum și a transportorului organic de anioni 3 (OAT3) și a transportorului organic de cationi 1 (OCT1) (la nivel sistemic) nu poate fi exclusă. Teoretic, inducția acestor transportori este, de asemenea, posibilă, iar efectul net este necunoscut în prezent.

#### Medicamente care prelungesc intervalul QT

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Tagant cu medicamente cunoscute pentru capacitatea acestora de a prelungi intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

#### Efectul alimentelor asupra expunerii la enzalutamidă

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra gradului de expunere la enzalutamidă. În studii clinice, enzalutamida a fost administrată fără a avea în vedere alimentele.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date clinice asupra utilizării Tagant în caz de sarcină și acest medicament nu este indicat pentru utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă. Acest medicament poate provoca efecte adverse asupra fătului sau posibilitatea pierderii sarcinii, dacă este luat de către femeile gravide (vezi pct. 4.3, 5.3 și 6.6).

#### Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### Sarcina

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei. Enzalutamida este contraindicată la femeile gravide sau care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3, 5.3 și 6.6).

#### Alăptarea

Enzalutamida nu este destinată pentru administrare la femei. Nu se cunoaște dacă enzalutamida este prezentă în laptele uman. La șobolan, enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt secretați în lapte (vezi pct. 5.3).

#### Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că enzalutamida a afectat sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Tagant poate avea influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, având în vedere că au fost raportate reacții psihiatrice și neurologice, inclusiv convulsii (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți asupra riscului potențial de apariție a unui eveniment psihiatric sau neurologic în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Nu au fost efectuate studii care să evalueze efectul enzalutamidei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt astenie/fatigabilitate, bufeuri, hipertensiune arterială, fracturi și cădere accidentală. Alte reacții adverse importante includ boală cardiacă ischemică și convulsii.

Convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li sa administrat enzalutamidă, la 0,1%

dintre pacienții cărora li sa administrat placebo și la 0,3% la pacienții tratați cu bicalutamidă.

Au fost raportate cazuri rare ale sindromului encefalopatiei posterioare reversibile la pacienții tratați cu enzalutamidă (vezi pct. 4.4).

#### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

**Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studii clinice și după punerea pe piață**

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă și frecvența</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie Cu frecvență necunoscută*: trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imun	Cu frecvență necunoscută*: edemul feței, edemul limbii, edemul buzei, edemul faringian
Tulburări psihice	Frecvente: anxietate Mai puțin frecvente: halucinații vizuale
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, disgeuzie, sindromul picioarelor neliniștite, tulburări cognitive Mai puțin frecvente: convulsii <sup>¥</sup> Cu frecvență necunoscută*: sindromul encefalopatiei posterioare reversibile
Tulburări cardiace	Frecvente: boală cardiacă ischemică <sup>†</sup> Cu frecvență necunoscută*: prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută*: greață, vărsături, diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: xerodermie, prurit Cu frecvență necunoscută*: eritem polimorf, erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente: fracturi <sup>‡</sup> Cu frecvență necunoscută*: mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară, dorsalgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente: ginecomastie, durere la nivelul mamelonului <sup>#</sup> , sensibilitate la nivelul sânelor <sup>#</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: astenie, fatigabilitate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente: cădere accidentală

\* Raportări spontane din experiența după punerea pe piață.

¥ Așa cum este evaluat în definițiile specifice SMQ (Standardised MedDRA Queries) pentru 'Convulsii' sunt incluși următorii termeni preferați: convulsii, crize tonico-clonice generalizate, crize parțiale complexe, crize parțiale, și status epilepticus. Acestea includ cazuri rare de convulsii cu complicații care evoluează cu deces.

† Așa cum este evaluat în definițiile specifice SMQ pentru 'Infarct miocardic și Alte boli cardiace ischemice', sunt incluși următorii termeni preferați, observați la cel puțin doi pacienți în studiile randomizate, controlate cu placebo, de fază 3: angină pectorală, boală a arterelor coronariene, infarct miocardic, infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, angina instabilă, ischemie miocardică și arteroscleroză coronariană.



- ‡ Include toți termenii preferați legați de termenul ‘fractură’ a oaselor  
# Reacții adverse pentru enzalutamidă în monoterapie.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### *Convulsii*

În cadrul studiilor clinice controlate, 31 pacienți (0,6%) din cei 5 110 pacienți care au fost tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă au prezentat un episod convulsiv, în timp ce patru pacienți (0,1%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo și un pacient (0,3%) care a utilizat bicalutamidă, au prezentat un episod convulsiv. Așa cum reflectă datele preclinice și datele din studiul de stabilire a dozei, doza pare să fie un factor de prognostic important pentru riscul de convulsii. Din ambele studii clinice controlate au fost excluși pacienții cu convulsii anterioare sau cu factori de risc pentru convulsii.

În studiul 9785-CL-0403 (UPWARD) cu un singur braț, pentru evaluarea incidenței convulsiilor la pacienți cu predispoziție la convulsii (din care, 1,6% cu istoric de convulsii), 8 din 366 (2,2%) pacienți tratați cu enzalutamidă au prezentat convulsii. Durata medie a tratamentului a fost de 9,3 luni.

Mecanismul prin care enzalutamida poate să scadă pragul de convulsii nu este cunoscut, acesta ar putea avea legătură cu datele obținute din studiile *in vitro*, care au arătat că enzalutamida și metabolii săi activi influențează activitatea canalului pentru ionii de clor cuplat cu receptori GABA la poarta de intrare, activitate pe care o pot inhiba.

#### *Boală cardiacă ischemică*

În studiile clinice randomizate controlate cu placebo, boala cardiacă ischemică s-a manifestat la 3,5% din pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus ADT comparativ cu 2% din pacienții cărora li s-a administrat placebo plus ADT. Paisprezece (0,4%) pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă plus ADT și 3 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat placebo plus ADT au prezentat un eveniment de boală cardiacă ischemică care a dus la deces.

În studiul EMBARK, boala cardiacă ischemică s-a manifestat la 5,4% din pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă și la 9% din pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă și unul (0,3%) dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie au prezentat un eveniment de boală cardiacă ischemică care a dus la deces.

#### *Ginecomastie*

În studiul EMBARK, ginecomastia (toate gradele) a fost observată la 29 (8,2%) din 353 pacienți cărora li sa administrat enzalutamidă plus leuproolidă și la 159 (44,9%) din 354 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie. Ginecomastia de gradul 3 sau mai înalt nu a fost observată la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă și a fost observată la 3 pacienți (0,8%) cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie.

#### *Durere la nivelul mamelonului*

În studiul EMBARK, durerea la nivelul mamelonului (toate gradele) a fost observată la 11 (3,1%) din 353 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă și la 54 (15,3%) din 354 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie. Durerea la nivelul mamelonului de gradul 3 sau mai înalt nu a fost observată la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă sau enzalutamidă în monoterapie.

#### *Sensibilitate la nivelul sânilor*

În studiul EMBARK, sensibilitatea la nivelul sânilor (toate gradele) a fost observată la 5 (1,4%) din 353 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuproolidă și la 51 (14,4%) din 354 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie. Sensibilitatea la nivelul sânilor de gradul 3 sau mai

înalt nu a fost observată la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuprolidă sau enzalutamidă în monoterapie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

web-site: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există antidot pentru enzalutamidă. În caz de supradozaj, tratamentul cu enzalutamidă trebuie oprit și trebuie inițiate măsurile generale de susținere, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5,8 zile. În cazul unui supradozaj, pacienții pot prezenta risc crescut de convulsii.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și agenți înrudiți, antiandrogeni, codul ATC: L02BB04

#### Mecanism de acțiune

Este cunoscut faptul că neoplasmul de prostată este sensibil la hormonii androgeni și răspunde la inhibarea semnalizării receptorilor androgenici. În pofida valorilor plasmatică scăzute sau chiar nedetectabile de hormoni androgeni, semnalizarea receptorilor androgeni continuă să promoveze progresia bolii. Stimularea creșterii celulelor tumorale prin intermediul receptorilor androgenici necesită localizarea în nucleu și legarea de ADN. Enzalutamida este un inhibitor potent al semnalizării la nivelul receptorilor androgenici care blochează câteva etape din calea de semnalizare la nivelul receptorului androgenic. Enzalutamida inhibă competitiv legarea hormonilor androgeni de receptorii androgenici, și, prin urmare, inhibă translocția nucleară a receptorilor activați și inhibă asocierea receptorilor androgenici activați cu ADN-ul, chiar și în condițiile supra-exprimării receptorilor androgenici în celulele tumorale din neoplasmul de prostată rezistent la medicamente anti-androgenice. Tratamentul cu enzalutamidă determină reducerea creșterii celulelor tumorale din neoplasmul de prostată și poate induce moartea celulelor tumorale și regresia tumorală. În studiile preclinice, enzalutamida nu a prezentat activitate agonistă pe receptorii androgenici.

#### Efecte farmacodinamice

Într-un studiu clinic de fază 3 (AFFIRM), la pacienți la care chimioterapia anterioară cu docetaxel a eșuat, 54% dintre pacienții care au fost tratați cu enzalutamidă, comparativ cu 1,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo, au înregistrat o scădere de cel puțin 50% din valoarea inițială a valorilor PSA.

Într-un alt studiu de fază 3 (PREVAIL), la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, s-a demonstrat că la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă s-a obținut o rată semnificativ crescută a răspunsului PSA total (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% versus 3,5% (diferența = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Într-un studiu de fază 2 (TERRAIN), la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, demonstrat că la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă s-a obținut o rată semnificativ crescută

a răspunsului PSA total (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de evaluarea inițială) comparativ cu pacienții tratați cu bicalutamidă, 82,1% versus 20,9% (diferență = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

Într-un studiu cu un singur braț (9785-CL-0410), dintre pacienții tratați anterior cu abirateronă (și prednison) timp de cel puțin 24 săptămâni, 22,4% au prezentat o scădere  $\geq 50\%$  față de evaluarea inițială a nivelului PSA. În funcție de istoricul chimioterapiei anterioare, proporția rezultatelor pacienților cu o scădere  $\geq 50\%$  a nivelului PSA a fost de 22,1% pentru grupul de pacienți fără chimioterapie anterioară și, respectiv, de 23,2% pentru grupul de pacienți cu chimioterapie anterioară.

În studiul clinic MDV3100-09 (STRIVE) al CPRC non-metastatic și metastatic, pacienții cărora li se administrează enzalutamidă au prezentat o rată de răspuns total semnificativ confirmată a PSA (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat bicalutamidă, 81,3% față de 31,3% (diferență = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

În studiul clinic MDV3100-14 (PROSPER) cu CPRC non-metastatic, pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată semnificativ mai mare a răspunsului PSA (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 76,3% față de 2,4% (diferență = 73,9%,  $p < 0,0001$ ).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea enzalutamidei a fost stabilită în cadrul a trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] la pacienți cu neoplasm de prostată progresiv, la care boala a progresat în timpul terapiei de deprivare androgenică [analog de LHRH sau după orhiectomie bilaterală]. În cadrul studiului PREVAIL au fost înrolați pacienți cu CPRC metastatic cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, în timp ce în cadrul studiului AFFIRM au fost înrolați pacienți cu CPRC metastatic cărora li s-a administrat anterior docetaxel, iar în studiul PROSPER au fost înrolați pacienți cu CPRC non-metastatic. Eficacitatea la pacienții cu mCPSH a fost stabilită într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric [9785-CL-0335 (ARCHES)]. În cadrul unui alt studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric [MDV310013 (EMBARK)] a fost stabilită eficacitatea la pacienți cu nmCPSH cu risc crescut de RBC. Toți pacienții cărora li s-a administrat un analog de LHRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală, cu excepția cazului în care a fost indicat altceva.

În cadrul brațelor cu tratament activ, enzalutamida a fost administrat pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În cele cinci studii clinice (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM și PREVAIL), pacienților li s-a administrat placebo în cadrul grupului de control și nu li s-a impus să utilizeze prednison.

Modificările concentrației serice a PSA în mod independent nu anticipează întotdeauna beneficiul clinic. Prin urmare, în cele cinci studii s-a recomandat ca pacienții să fie menținuți pe tratamentele de studiu respective, până când au fost întrunite criteriile de suspendare sau întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

#### *Studiul MDV3100-13 (EMBARK) (pacienți cu CPSH non-metastatic cu risc crescut de RBC)*

Studiul EMBARK a inclus 1 068 pacienți cu nmCPSH cu risc crescut de RBC care au fost randomizați în raport de 1:1:1 în vederea tratamentului fie cu enzalutamidă administrată pe cale orală la o doză de 160 mg o dată pe zi împreună cu ADT (N = 355), fie cu enzalutamidă administrată pe cale orală la o doză de 160 mg o dată pe zi în monoterapie în regim deschis (N = 355) sau cu placebo administrat pe cale orală o dată pe zi împreună cu ADT (N = 358) (ADT fiind leuprolida). Toți pacienții au beneficiat anterior de terapie definitivă prin prostatectomie radicală sau radioterapie (inclusiv brahiterapie) sau cu ambele, cu intenție curativă. Pacienților

li s-a solicitat confirmarea bolii non-metastatice prin evaluare centrală independentă oarbă (BICR) și a riscului crescut de recurență biochimică (definit printr-un timp de dublare a PSA  $\leq 9$  luni). Pacienților li s-a mai solicitat să aibă valori ale PSA  $\geq 1$  ng/ml în cazul în care beneficiaseră anterior de prostatectomie (cu sau fără radioterapie) ca tratament primar pentru cancerul de prostată sau valori ale PSA de cel puțin 2 ng/ml peste nadir, dacă beneficiaseră anterior doar de radioterapie. Pacienții la care s-a efectuat anterior o prostatectomie și pentru care investigatorul a determinat că erau eligibili pentru radioterapie de salvare au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost stratificați după evaluarea PSA ( $\leq 10$  ng/ml comparativ cu  $> 10$  ng/ml), a timpului de dublare a PSA ( $\leq 3$  luni comparativ cu  $> 3$  luni la  $\leq 9$  luni) și terapie hormonală anterioară (terapie hormonală anterioară comparativ cu fără terapie hormonală anterioară). Pentru pacienții ale căror valori PSA au fost nedetectabile ( $< 0,2$  ng/ml) în săptămâna 36, tratamentul a fost suspendat în săptămâna 37 și a reînceput după creșterea valorilor la  $\geq 2,0$  ng/ml pentru pacienții cu prostatectomie sau la  $\geq 5,0$  ng/ml pentru pacienții fără prostatectomie anterioară. Pentru pacienții ale căror valori PSA au fost detectabile în săptămâna 36 ( $\geq 0,2$  ng/ml), tratamentul a continuat fără întrerupere până la îndeplinirea criteriilor pentru întreruperea permanentă a tratamentului. Tratamentul a fost întrerupt permanent la confirmarea progresiei demonstrate radiologic prin evaluare centrală, după o interpretare locală inițială.

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele trei grupuri de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 69 ani (interval: 49,0 – 93,0). Majoritatea pacienților din totalul populației au fost caucazieni (83,2%); 7,3% asiatici și 4,4% de rasă neagră. Timpul median de dublare a PSA a fost de 4,9 luni. 74% dintre pacienți efectuaseră anterior o prostatectomie radicală ca metodă definitivă de tratament, 75% dintre pacienți beneficiaseră anterior de radioterapie (inclusiv brahiterapie) și 49% dintre pacienți efectuaseră anterior ambele tratamente. 32% dintre pacienți au prezentat un scor Gleason  $\geq 8$ . Scorul Statusului de Performanță al Grupului de Cooperare Oncologică din Est (ECOG PS) a fost 0 pentru 92% dintre pacienți și 1 pentru 8% dintre pacienți la intrarea în studiu.

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără metastază (MFS) la pacienții randomizați în vederea administrării de enzalutamidă plus ADT comparativ cu pacienții randomizați în vederea administrării de placebo plus ADT. Supraviețuirea fără metastază a fost definită ca perioada dintre randomizare și progresie demonstrată radiologic sau deces în timpul studiului, oricare dintre acestea ar fi avut loc mai întâi.

Criteriile finale secundare cu testare a multiplicității evaluate au fost timpul până la progresia PSA, timpul până la prima administrare a unei terapii antineoplazice și supraviețuirea globală. Un alt criteriu final secundar cu testare a multiplicității a fost MFS la pacienții randomizați în vederea administrării de enzalutamidă în monoterapie comparativ cu pacienții randomizați în vederea administrării de placebo plus ADT.

Enzalutamida plus ADT și în monoterapie a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a MFS prin comparație cu placebo plus ADT. Rezultatele cheie privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 2.

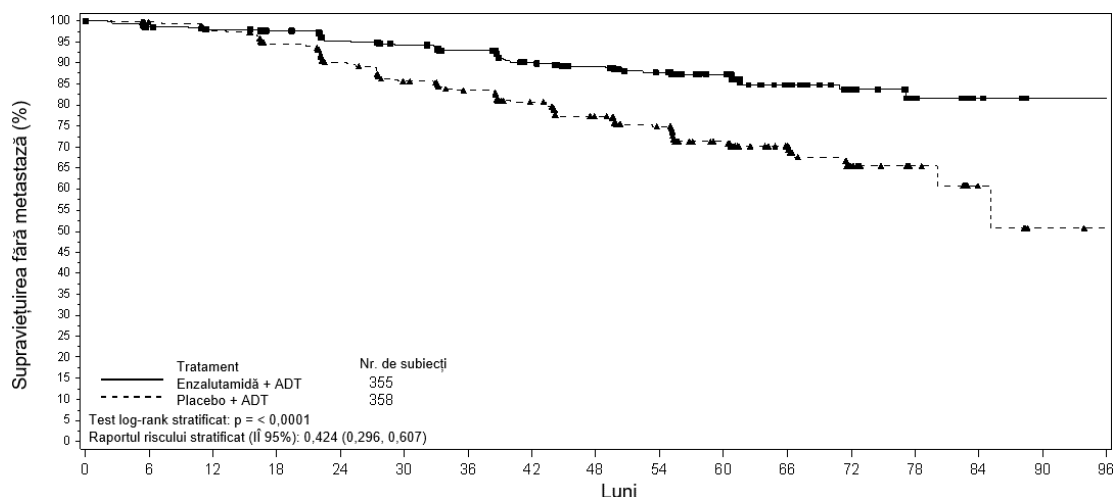
**Tabelul 2: Rezumatul privind eficacitatea la pacienții tratați cu enzalutamidă plus ADT, placebo plus ADT sau enzalutamidă în monoterapie în cadrul studiului EMBARK (analiză tip intenție-de-tratament)**

	Enzalutamidă plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamidă în monoterapie (N = 355)
<b>Supraviețuirea fără metastază<sup>1</sup></b>			
Număr de evenimente (%) <sup>2</sup>	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>3</sup>	NA (NA, NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA, NA)

Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) <sup>4</sup>	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p = 0,0049
<b>Timp până la progresia PSA<sup>6</sup></b>			
Număr de evenimente (%) <sup>2</sup>	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediană, luni (Î 95%) <sup>3</sup>	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) <sup>4</sup>	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p < 0,0001
<b>Timpul până la începerea unei terapii antineoplazice noi</b>			
Număr de evenimente (%) <sup>7</sup>	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediană, luni (Î 95%) <sup>3</sup>	NA (NA, NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) <sup>4</sup>	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p < 0,0001
<b>Supraviețuirea globală<sup>8</sup></b>			
Număr de evenimente (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediană, luni (Î 95%) <sup>3</sup>	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) <sup>4</sup>	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT <sup>5</sup>	p = 0,0153 <sup>9</sup>	--	p = 0,2304 <sup>9</sup>

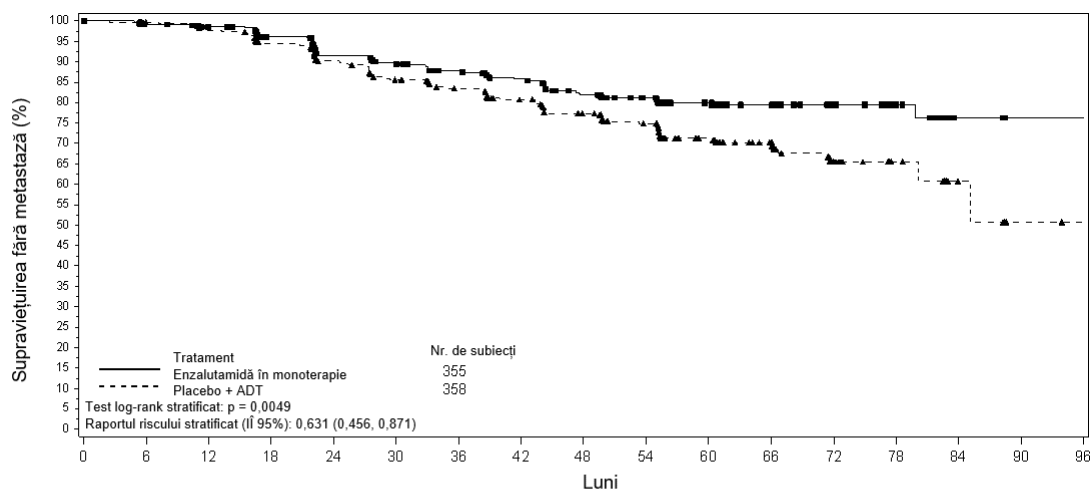
NA = neatins.

1. Timp median de urmărire de 61 de luni.
2. Bazat pe cel mai timpuriu eveniment care și-a adus contribuția (progresie demonstrată radiologic sau deces).
3. Bazat pe estimările Kaplan-Meier.
4. Raportul riscului se bazează pe un model de regresie Cox stratificat prin evaluarea PSA, timpul de dublare a PSA și terapia hormonală anterioară.
5. Valoarea p bidirecțională se bazează pe un test de analiză univariată (test log-rank) prin evaluarea PSA, timpul de dublare a PSA și terapia hormonală anterioară.
6. Bazat pe Progresia PSA conform criteriilor Grupului de lucru în studiile clinice privind cancerul de prostată (Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group 2).
7. Bazat pe prima administrare, de la momentul inițial, a unei terapii antineoplazice noi pentru cancerul de prostată.
8. Pe baza unei analize interimare pre-specificate cu data limită de colectare a datelor la 31 ianuarie 2023 și un timp median de urmărire de 65 de luni.
9. Rezultatul nu a atins nivelul bidirecțional semnificativ pre-specificat, de  $p \leq 0,0001$ .



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

**Figura 1: Curbele Kaplan-Meier de MFS în brațele de tratament enzalutamidă plus ADT comparativ cu placebo plus ADT în cadrul studiului EMBARK (analiză tip intenție-de-tratament)**



Enzalutamidă în monoterapie																	
Pacienți cu risc	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Placebo+ADT																	
Pacienți cu risc	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

**Figura 2: Curbele Kaplan-Meier de MFS în brațele de tratament enzalutamidă în monoterapie comparativ cu placebo plus ADT în cadrul studiului EMBARK (analiză tip intenție-de-tratament)**

Ca urmare a administrării de ADT ca enzalutamidă plus ADT sau placebo plus ADT, valorile de testosteron au scăzut rapid până la niveluri de castrare și au rămas scăzute până la întreruperea tratamentului la 37 de săptămâni. După întrerupere, valorile de testosteron au crescut gradual până aproape de valorile inițiale. La reinițierea tratamentului, ele au scăzut din nou până la niveluri de castrare. În brațul cu enzalutamidă în monoterapie, valorile de testosteron au crescut după inițierea tratamentului și au revenit către valorile inițiale la întreruperea tratamentului. Ele au crescut din nou după ce tratamentul cu enzalutamidă a fost reinițiat.

*Studiul 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienți cu CPSH metastatic)*

Studiul ARCHES a inclus 1 150 pacienți cu mCPSH randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu enzalutamidă plus ADT sau placebo plus ADT (ADT definit ca analog LHRH sau orhiectomie bilaterală). Pacienților li s-a administrat enzalutamidă în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 574) sau placebo (N = 576).

Au fost eligibili pacienții cu cancer de prostată metastatic documentat prin scintigrafie osoasă pozitivă (pentru prezența metastazelor osoase) sau leziuni metastatice la Tomografie Computerizată (TC) sau RMN (pentru evaluarea țesutului moale). Nu au fost eligibili pacienții a cărei extindere a bolii a fost limitată la ganglionii limfatici din regiunea pelviană. A fost permis ca pacienților să li se administreze până la 6 cicluri de tratament cu docetaxel, cu administrarea finală a tratamentului încheiată în termen de 2 luni de la ziua 1 și cu nicio dovadă de evoluție a bolii în timpul sau după terminarea tratamentului cu docetaxel. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute sau suspectate sau cu boală leptomeningeală activă sau cu antecedente de convulsii sau orice afecțiune care poate predispuce la convulsii.

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 70 ani în ambele grupuri de tratament. Majoritatea pacienților din totalul populației au fost caucazieni (80,5%); 13,5% asiatici și 1,4% de rasă neagră. Scorul Statusului de Performanță al Grupului de Cooperare Oncologică din Est (ECOG PS) a fost 0 pentru 78% dintre pacienți și 1 pentru 22% dintre pacienți la intrarea în studiu. Pacienții au fost stratificați după volumul mare sau redus al bolii și în funcție de terapia anterioară cu docetaxel pentru cancer de prostată. 37% dintre pacienți au avut boală cu volum redus și 63% dintre pacienți au avut boală cu volum mare. 82% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament cu docetaxel, 2% au primit 1-5 cicluri și 16% au primit anterior 6 cicluri. Administrarea concomitentă de docetaxel nu a fost permisă.

Supraviețuirea în absența progresiei radiologice a bolii (SAPr), bazată pe o evaluare centralizată independentă, a fost criteriul final principal definit ca timpul de la randomizare până la prima dovadă radiologică obiectivă de progresie a bolii sau până la deces (din orice cauze, de la momentul randomizării până la 24 de săptămâni de la întreruperea tratamentului cu medicamentul din studiu), oricare a avut loc prima dată.

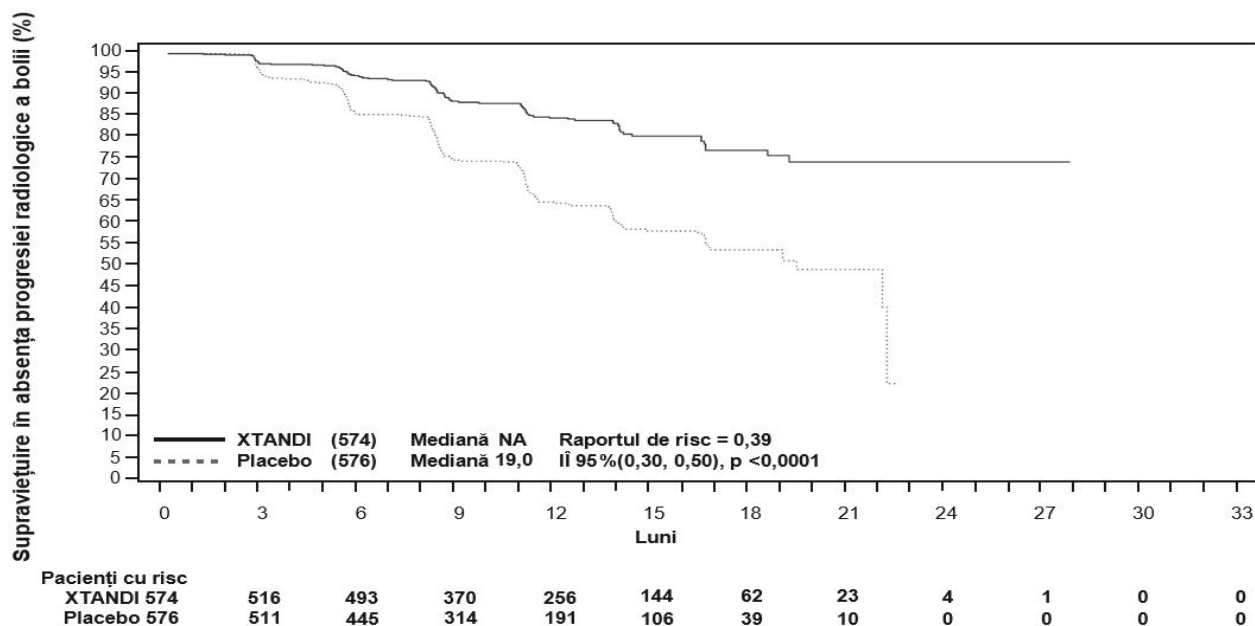
Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic cu 61% a riscului unui eveniment SAPr comparativ cu placebo [RR = 0,39 (Î 95%: 0,30, 0,50); p <0,0001]. Au fost observate rezultate concordante pentru SAPr la pacienții cu un volum mare sau mic de boală și la pacienții care au fost sau nu tratați anterior cu docetaxel. Timpul median până la un eveniment SAPr nu a fost atins pe brațul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 19,0 luni (Î 95%: 16,6, 22,2) pe brațul de tratament cu placebo.

**Tabelul 3: Rezumatul rezultatelor de eficacitate la pacienții tratați cu enzalutamidă sau placebo în studiul ARCHES (analiză de tip intenție-de-tratament)**

	<b>Enzalutamidă plus ADT (N = 574)</b>	<b>Placebo plus ADT (N = 576)</b>
<b>Supraviețuirea în absența Progresiei Radiologice a bolii</b>		
Număr de evenimente (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediană, luni (Î 95%) <sup>1</sup>	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Raportul riscului (Î 95%) <sup>2</sup>	0,39 (0,30, 0,50)	
Valoarea p <sup>2</sup>	p < 0,0001	

NA = Neatins.

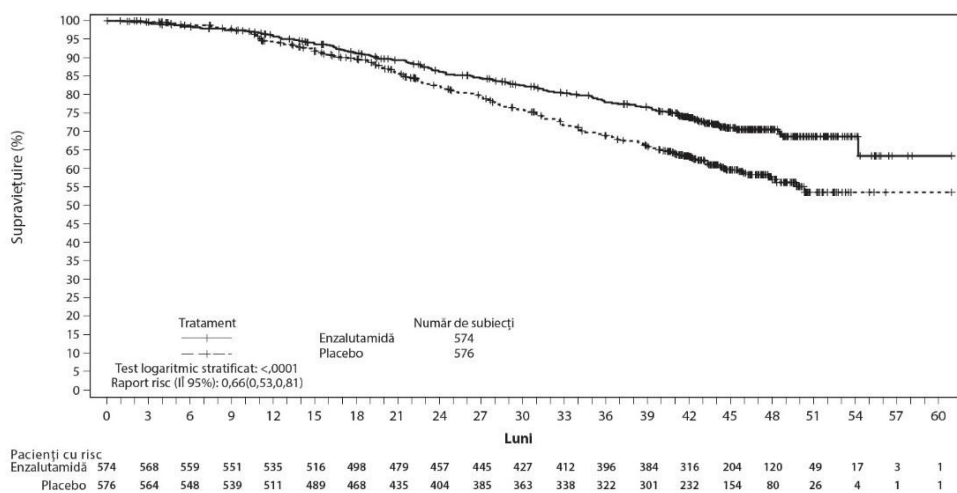
1. Calculat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley.
2. Stratificat în funcție de volumul bolii (scăzut față de crescut) și de utilizarea anterioară a docetaxel (da sau nu).



**Figura 3** Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-tratament)

Criteriile finale secundare cele mai importante de evaluare a eficacității în studiu au inclus timpul până la progresia PSA, timpul până la începerea unei terapii antineoplazice noi, rata PSA nedetectabil (scădere la  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) și rata de răspuns obiectiv (RECIST 1.1 bazată pe o evaluare independentă). Pentru toate aceste criterii finale secundare s-a înregistrat ameliorarea semnificativă statistic la pacienții cu enzalutamidă față de cei cu placebo.

Un alt criteriu final secundar important de evaluare a eficacității în studiu a fost supraviețuirea globală. La analiza finală pre-specificată pentru supraviețuirea globală, efectuată în momentul în care au fost observate 356 de decese, a fost demonstrată o reducere semnificativă din punct de vedere statistic, de 34%, a riscului de deces în grupul randomizat pentru administrarea de enzalutamidă în comparație cu grupul randomizat pentru administrarea de placebo [RR = 0,66, (ÎI 95%: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Perioada mediană pentru supraviețuire globală nu a fost atinsă în niciunul dintre grupurile de tratament. Perioada de urmărire mediană estimată pentru toți pacienții a fost de 44,6 luni (vezi Figura 4).



**Figura 4:** Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul ARCHES (analiza



## de tip intenție-de-tratament)

### Studiul MDV3100-14 (PROSPER) (pacienți cu CPRC non-metastatic)

Studiul PROSPER a inclus 1401 pacienți cu CPRC non-metastatic asimptomatic, cu risc crescut, care au continuat terapia de deprivare de androgeni (ADT, definită ca analog LHRH sau orchiectomie bilaterală prealabilă). Pacienții trebuiau să prezinte un timp de dublare a PSA  $\leq 10$  luni, PSA  $\geq 2$  ng/ml și boală non-metastatică confirmată prin evaluare centrală independentă oarbă (BICR).

Au fost admiși pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (clasa I sau II clasificarea NYHA) și pacienții care au luat medicamente asociate cu scăderea pragului de convulsii. Au fost excluși pacienții cu antecedente de convulsii, o afecțiune care îi putea predispuce la convulsii sau anumite tratamente anterioare pentru cancerul de prostată (ca, de exemplu, chimioterapie, ketoconazol, acetat de abirateron, aminoglutetimidă și/sau enzalutamidă).

Pacienții au fost randomizați 2:1 în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 933), fie de placebo (N = 468). Pacienții au fost stratificați pe baza timpului de dublare a antigenului specific prostatic (PSA) (PSADT) ( $< 6$  luni sau  $\geq 6$  luni) și a utilizării de agenți care vizează osul (da sau nu).

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta medie la randomizare a fost de 74 de ani în brațul cu enzalutamidă și 73 de ani în brațul cu placebo. Majoritatea pacienților (aproximativ 71%) participanți la studiu au fost de rasă caucaziană; 16% au fost de rasă asiatică și 2% au fost afro-americieni. Optzeci și unu la sută (81%) din pacienți au prezentat scor 0 de performanță a statusului ECOG și 19% din pacienți au prezentat scor 1 de performanță a statusului ECOG.

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără metastază (MFS) definită ca perioada dintre randomizare și progresie demonstrată radiologic sau deces timp de 112 zile de la întreruperea tratamentului, fără evidențiere radiologică de progresie, oricare dintre acestea ar fi avut loc mai întâi. Criteriile finale secundare cele mai importante evaluate în studiu au fost timpul până la progresia PSA, timpul până la prima administrare a unei terapii antineoplazice noi (TTA), supraviețuirea globală (OS). Criteriile secundare suplimentare au inclus timpul până la prima administrare a unei chimioterapii citotoxice și supraviețuirea fără chimioterapie. Vezi rezultatele de mai jos (Tabelul 4).

Enzalutamida a demonstrat o scădere semnificativă statistic cu 71% a riscului relativ de progresie demonstrată radiologic sau de deces comparativ cu placebo [RR = 0,29 (ÎI 95%: 0,24, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Mediana MFS a fost de 36,6 luni (ÎI 95%: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă față de 14,7 luni (ÎI 95%: 14,2, 15,0) pe brațul placebo. De asemenea, s-au observat rezultate MFS consecvente la toate subgrupurile de pacienți pre-sificate, inclusiv PSADT ( $< 6$  luni sau  $\geq 6$  luni), regiune demografică (America de Nord, Europa, restul lumii), vârstă ( $< 75$  sau  $\geq 75$ ), utilizarea prealabilă a unui agent care vizează oasele (da sau nu) (vezi Figura 5).

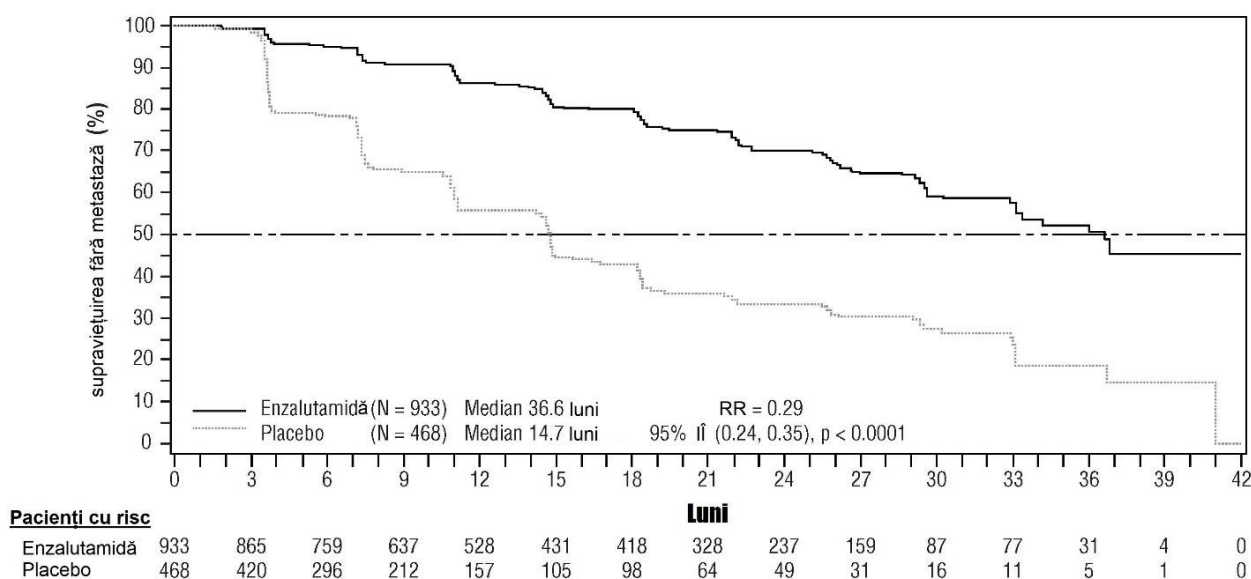
**Tabelul 4: Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în cadrul studiului PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)**

	Enzalutamidă (N = 933)	Placebo (N = 468)
<b>Criteriul final principal</b>		
<b>Supraviețuirea fără metastază</b>		
Număr de evenimente (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	36,6 (33,1, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Raportul riscului (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,29 (0,24, 0,35)	
Valoarea p <sup>3</sup>	$p < 0,0001$	

<b>Criteriile finale principale de eficacitate</b>		
<b>Supraviețuirea globală<sup>4</sup></b>		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Raportul riscului (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,734 (0,608, 0,885)	
Valoarea p <sup>3</sup>	p = 0,0011	
<b>Timp până la progresia PSA</b>		
Număr de evenimente (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Raportul riscului (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,07 (0,05, 0,08)	
Valoarea p <sup>3</sup>	p < 0,0001	
<b>Timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi</b>		
Număr de evenimente (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	39,6 (37,7, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Raportul riscului (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,21 (0,17, 0,26)	
Valoarea p <sup>3</sup>	p < 0,0001	

NA = neatins.

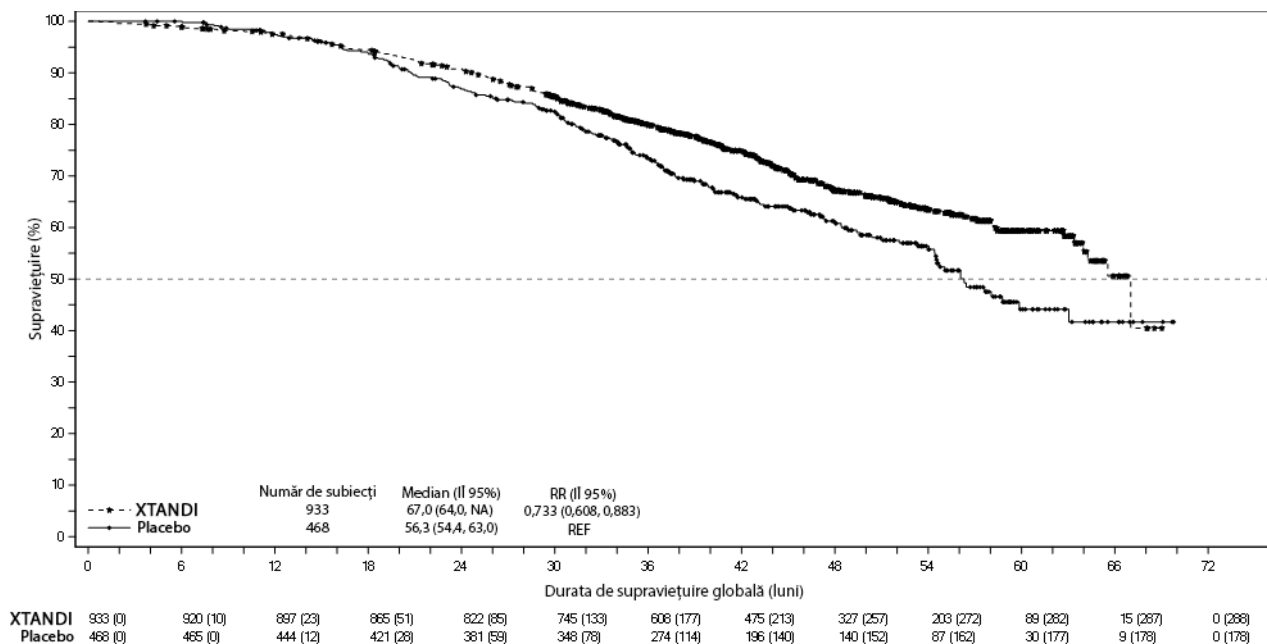
1. Bazat pe estimările Kaplan-Meier.
2. RR se bazează pe un model de regresie Cox (tratatamentul fiind singurul covariant) stratificat prin timpul de dublare a PSA și utilizarea prealabilă sau concomitentă a unui agent care vizează oasele. RR este relativ la placebo, cu < 1 în favoarea enzalutamidei.
3. Valoarea p se bazează pe un test logaritmic stratificat prin timp de dublare a PSA (< 6 luni, ≥ 6 luni) și utilizarea prealabilă sau concomitentă a unui agent care vizează osul (da, nu).
4. Pe baza unei analize interimare pre-specificate cu data limită de colectare a datelor la 15 octombrie 2019.



**Figura 5: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără metastaze în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)**

La analiza finală pentru supraviețuirea globală, efectuată când au fost observate 466 de decese, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii globale la pacienții randomizați în vederea administrării de enzalutamidă comparativ cu pacienții randomizați în vederea administrării de placebo, cu o scădere de 26,6% a riscului de deces [raportul riscului (RR) = 0,734, (ÎI 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (vezi Figura 6). Perioada de urmărire mediană a fost de 48,6 și, respectiv, 47,2 luni pentru grupurile cu enzalutamidă și placebo. La treizeci și trei la sută (33%) dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și la șaiszeci și cinci la sută (65%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a administrat cel puțin un tratament

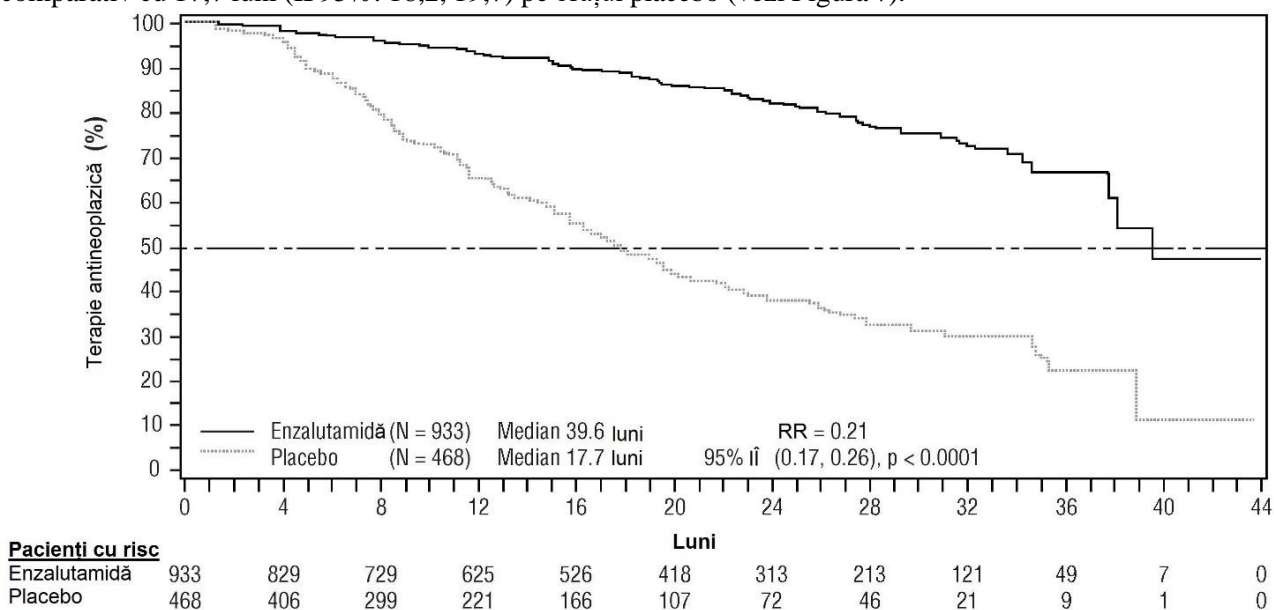
antineoplazic ulterior care poate prelungi supraviețuirea globală.



**Figura 6: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)**

Enzalutamida a demonstrat o scădere semnificativă statistic cu 93% a riscului relativ de progresie a PSA comparativ cu placebo [RR = 0,07 (Î 95%: 0,05, 0,08),  $p < 0,0001$ ]. Timpul median până la progresia PSA a fost de 37,2 luni (Î 95%: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 3,9 luni (Î 95%: 3,8, 4,0) pe brațul placebo.

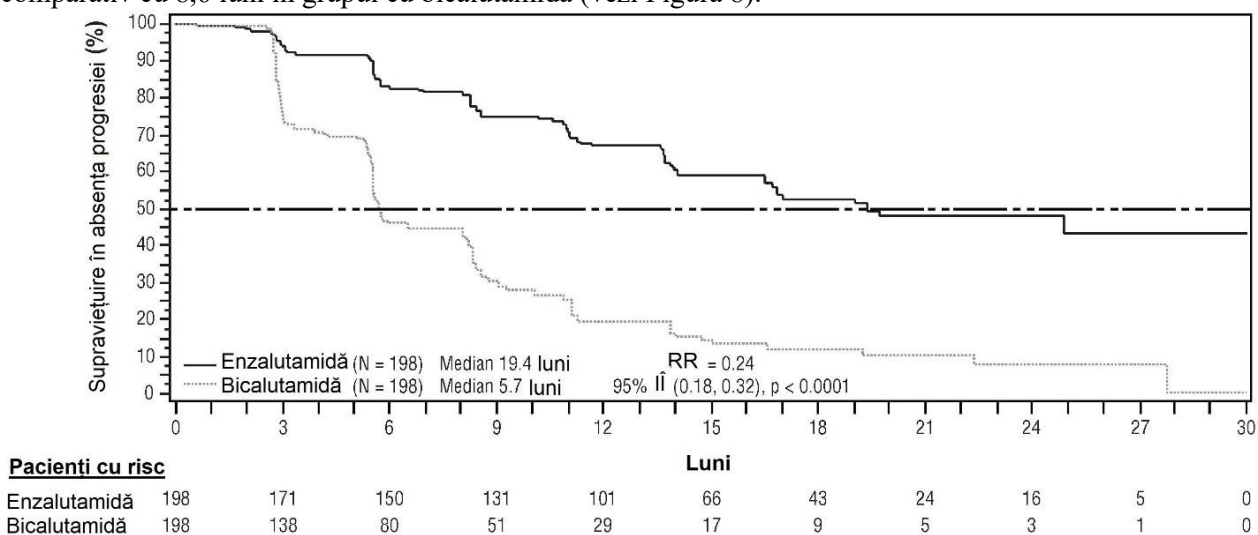
Enzalutamida a demonstrat o întârziere semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi comparativ cu placebo [RR = 0,21 (Î 95%: 0,17, 0,26),  $p < 0,0001$ ]. Timpul median până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi a fost de 39,6 luni (Î 95%: 37,7, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 17,7 luni (Î 95%: 16,2, 19,7) pe brațul placebo (vezi Figura 7).



**Figura 7: Curbele Kaplan-Meier ale timpului până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)**

*Studiul MDV3100-09 (STRIVE) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu CPRC non-metastatic/metastatic)*

Studiul STRIVE a inclus 396 de pacienți cu CPRC non-metastatic sau metastatic care au prezentat progresie a bolii serologice sau demonstrată radiologic în ciuda terapiei de deprivare de androgen primar, care au fost randomizați în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 198), fie de bicalutamidă într-o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 198). Criteriul final principal a fost supraviețuirea în absența progresiei (SAP), definită ca perioada dintre randomizare și la cea mai timpurie dovadă obiectivă de progresie demonstrată radiologic, de progresie a PSA sau deces în timpul studiului. Valoarea mediană a SAP a fost de 19,4 luni (ÎÎ 95%: 16,5, nu a fost atinsă) în grupul cu enzalutamidă comparativ cu 5,7 luni (ÎÎ 95%: 5,6, 8,1) în grupul cu bicalutamidă [RR = 0,24 < 0,0001]. Beneficiul concomitent al enzalutamidei față de bicalutamidă asupra SAP a fost observat la toate subgrupele de pacienți pre-spezifcate. Pentru subgrupul non-metastatic (N = 139), un număr de 19 dintre cei 70 de pacienți (27,1%) tratați cu enzalutamidă și 49 dintre cei 69 (71,0%) pacienți tratați cu bicalutamidă au prezentat evenimente SAP (68 evenimente în total). Rata de risc a fost de 0,24 (ÎÎ 95%: 0,14, 0,42) iar timpul median până la un eveniment SAP nu a fost atins în grupul cu enzalutamidă, comparativ cu 8,6 luni în grupul cu bicalutamidă (vezi Figura 8).



**Figura 8: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii în studiul STRIVE (analiză tip intenție-de-tratament)**

*Studiul 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie CPRC metastatic)*

Studiul TERRAIN a inclus 375 de pacienți care nu au fost tratați anterior cu terapie cu chimioterapie și antiandrogeni cu CPRC metastatic, care au fost randomizați în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 184), fie de bicalutamidă la o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 191). Valoarea mediană a SAP a fost de 15,7 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă comparativ cu 5,8 luni pentru pacienții tratați cu bicalutamidă [RR = 0,44 (ÎÎ 95%: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Supraviețuirea fără progresie a fost definită ca o dovadă radiologică obiectivă de progresie a bolii evidențiată prin evaluare centrală independentă, apariția unor evenimente osoase, inițierea unei terapii antineoplazice noi sau moartea de orice cauză, oricare ar fi avut loc mai întâi. La toate subgrupele pre-spezifcate de pacienți s-a observat un beneficiu consecvent în ceea ce privește SAP.

*Studiul MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienți cu CPRC metastatic cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie)*

Un număr total de 1717 pacienți cu simptomatologie absentă sau ușoară, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie tratament cu enzalutamidă pe cale orală, în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 872), fie placebo pe cale orală, o dată pe zi (N = 845). A fost permisă includerea în studiu a pacienților cu boli viscerale, a pacienților cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (Clasa I sau II NYHA) și a pacienților cărora li se administrau medicamente asociate cu scăderea pragului convulsiv. Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii au fost excluși, la fel ca și pacienții cu durere moderată sau severă determinată de neoplasmul de prostată. Tratamentul în cadrul studiului a continuat până la progresia bolii (documentată prin progresia demonstrată radiologic a bolii, apariția unui eveniment la nivel osos sau progresia clinică) și începerea fie a chimioterapiei citostatice, fie a unui tratament cu un medicament experimental sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 71 ani (cu limite cuprinse între 42 și 93 de ani), iar distribuția în funcție de rasă a fost de 77% caucazieni, 10% asiatici, 2% afro-americani și 11% alte rase sau rase necunoscute. Șaizeci și opt la sută (68%) dintre pacienți au prezentat un scor 0 al statusului de performanță ECOG, iar 32% dintre pacienți au prezentat un scor 1 al statusului de performanță ECOG. Evaluarea durerii inițiale a fost de 0 - 1 (asimptomatici) la 67% dintre pacienți și de 2 - 3 (ușor simptomatici) la 32% dintre pacienți, conform definiției din Forma prescurtată a Brief Pain Inventory (Scurt inventar al durerii) (cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore pe o scală de la 0 la 10). Aproximativ 45% dintre pacienți aveau o boală la nivelul țesuturilor moi care a putut fi evaluată la intrarea în studiu, iar 12% dintre pacienți aveau metastaze viscerale (pulmonare și/sau hepatice).

Criteriile finale principale concomitente de eficacitate au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența progresiei demonstrate radiologic a bolii (SAPr). În plus față de criteriile finale principale concomitente, beneficiul terapeutic a fost, de asemenea, evaluat prin utilizarea intervalului de timp până la începerea unei chimioterapii citostatice, răspunsul global maxim la nivelul țesuturilor moi, intervalul de timp până la primul eveniment la nivel osos, răspunsul PSA (scădere cu  $\geq 50\%$  față de momentul inițial), timpul până la progresia PSA și timpul până la înrăutățirea scorului total FACT-P.

Progresia demonstrată radiologic a fost evaluată prin utilizarea studiilor imagistice secvențiale definite prin criteriile Grupului de lucru în studiile clinice privind cancerul de prostată (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)) (pentru leziuni osoase) și/sau criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)) (pentru leziunile țesuturilor moi). Analiza SAPr a utilizat evaluarea analizată la nivel central a progresiei demonstrate radiologic.

În cadrul analizei intermediare prespecificate pentru supraviețuirea globală, când au fost observate 540 de decese, tratamentul cu enzalutamidă a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale comparativ cu administrarea placebo, cu o scădere de 29,4% a riscului de deces [raportul riscului (RR) = 0,706, (Î 95%: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. O analiză actualizată a supraviețuirii a fost efectuată când au fost observate 784 de decese. Rezultatele din această analiză au fost în concordanță cu cele din analiza intermediară (Tabelul 5). În cadrul analizei actualizate la 52% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și la 81% dintre pacienții cărora li sa administrat placebo, li sa administrat tratamente ulterioare pentru CPRC (cancer de prostată rezistent la castrare) în stadiu metastatic care pot prelungi supraviețuirea globală.

O analiză finală a datelor din PREVAIL pe 5 ani a arătat că o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii globale a fost menținută la pacienții cărora li sa administrat enzalutamidă

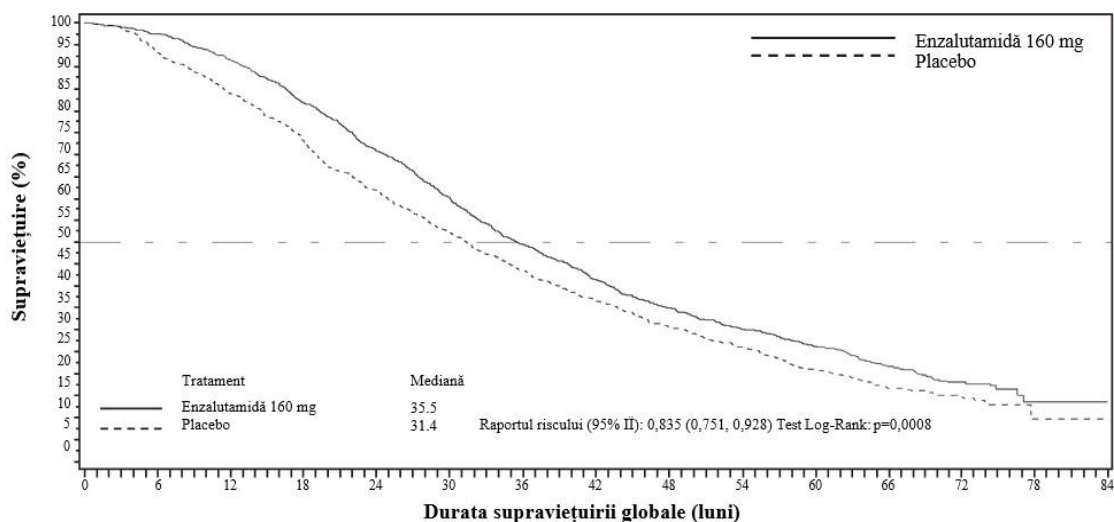
comparativ cu placebo [RR = 0,835, (Î 95%: 0,75, 0,93); valoarea p = 0,0008] în ciuda a 28% dintre pacienții care au trecut de la placebo la enzalutamidă. Rata OS pe 5 ani a fost de 26% pentru brațul de enzalutamidă, comparativ cu 21% pentru brațul placebo.

**Tabelul 5: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu enzalutamidă sau cu placebo în cadrul studiului PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)**

	<b>Enzalutamidă (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
<b>Analiză intermediară prespecificată</b>		
Număr de decese (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î 95%)	32,4 (30,1, NA)	30,2 (28,0, NA)
Valoarea p <sup>1</sup>	p < 0,0001	
Raportul riscului (Î 95%) <sup>2</sup>	0,71 (0,60, 0,84)	
<b>Analiză actualizată privind supraviețuirea</b>		
Număr de decese (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Supraviețuirea mediană, luni (Î 95%)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8, 34,2)
Valoarea p <sup>1</sup>	p = 0,0002	
Raportul riscului (Î 95%) <sup>2</sup>	0,77 (0,67, 0,88)	
<b>Analiza privind supraviețuirea la 5 ani</b>		
Număr de decese (%)	689 (79)	693 (82)
Supraviețuirea mediană, luni (Î 95%)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Valoare p <sup>1</sup>	p = 0,0008	
Raportul riscului (Î 95%) <sup>2</sup>	0,835 (0,75, 0,93)	

NA = neatins.

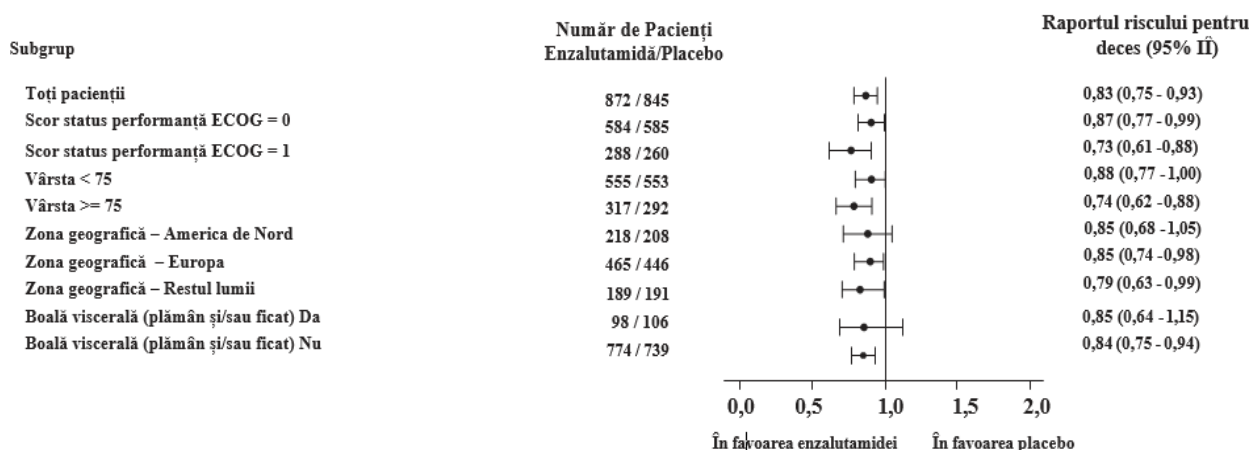
1. Valoarea p este derivată din testul log-rank nestratificat
2. Raportul riscului este derivat dintr-un model de risc proporțional nestratificat. Raportul riscului < 1 este în favoarea enzalutamidei.



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

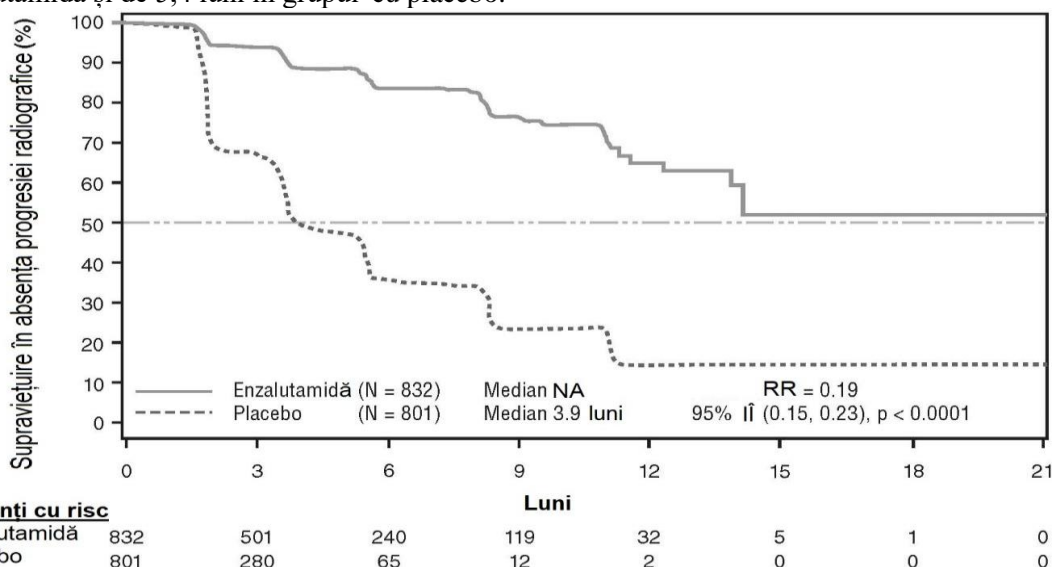
**Figura 9: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală la 5 ani în studiu**

## PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)



**Figura 10: Analiza globală pe 5 ani a supraviețuirii pe subgrupe: Raportul riscului și intervalul de încredere 95% în cadrul studiului PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)**

La analiza SAPr prespecificată, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 81,4% a riscului de progresie demonstrată radiologic sau de deces [RR = 0,19 (ÎI 95%: 0,15, 0,23),  $p < 0,0001$ ]. O sută optsprezece (14%) pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă și 321 (40%) pacienți cărora li s-a administrat placebo au prezentat un eveniment. Valoarea mediană a SAPr nu a fost atinsă (ÎI 95%: 13,8, nu a fost atins) în grupul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni (ÎI 95%: 3,7, 5,4) în grupul cărui i s-a administrat placebo (Figura 11). Un beneficiu constant în ceea ce privește SAPr a fost observat la toate subgrupurile de pacienți prespecificate (de exemplu, vârsta, performanța ECOG la momentul inițial, valorile PSA și LDH la momentul inițial, scorul Gleason la momentul diagnosticului și boală viscerală la selecție). O analiză prespecificată de urmărire a SAPr, pe baza evaluării progresiei demonstrate radiologic, efectuate de către investigator, a evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic între grupurile de tratament, cu o scădere de 69,3% a riscului privind progresia demonstrată radiologic sau deces [RR = 0,31 (ÎI 95%: 0,27, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Valoarea mediană a SAPr a fost de 19,7 luni în grupul la care s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 5,4 luni în grupul cu placebo.



În momentul analizei primare au fost randomizați 1633 pacienți.

**Figura 11: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea în absența progresiei bolii în cadrul**

## studiului PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)

În plus față de criteriile finale principale concomitente, îmbunătățiri semnificative statistic au fost demonstrate și pentru următoarele criterii finale definite prospectiv.

Timpul median de începere a chimioterapiei citostatice a fost de 28 de luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 10,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,35, (ÎI 95%: 0,30, 0,40),  $p < 0,0001$ ].

Procentul de pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă, a căror boală a putut fi evaluată la momentul inițial și care au prezentat un răspuns obiectiv la nivelul țesuturilor moi a fost de 58,8% (ÎI 95%: 53,8, 63,7) comparativ cu 5,0% (ÎI 95%: 3, 7,7) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Diferența absolută în ceea ce privește răspunsul obiectiv la nivelul țesuturilor moi între grupul de tratament cu enzalutamidă și grupul cu placebo a fost de [53,9% (ÎI 95%: 48,5, 59,1),  $p < 0,0001$ ]. Răspunsuri complete au fost raportate la 19,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, comparativ cu 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, iar răspunsurile parțiale au fost raportate la 39,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă față de 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Enzalutamida a scăzut semnificativ riscul primului eveniment la nivel osos cu 28% [RR = 0,718 (ÎI 95%: 0,61, 0,84)  $p < 0,0001$ ]. Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie la nivelul măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 587 evenimente la nivel osos, dintre care 389 evenimente (66,3%) au constat în radioterapie osoasă, 79 evenimente (13,5%) au constituit compresie la nivelul măduvei spinării, 70 evenimente (11,9%) au fost fracturi pe os patologic, 45 evenimente (7,6%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 22 evenimente (3,7%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

Pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată de răspuns semnificativ mai mare a valorilor PSA total (definită printr-o scădere de  $\geq 50\%$  față de momentul inițial), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% față de 3,5% (diferență = 74,5%,  $p < 0,0001$ ). Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA în funcție de criteriile PCWG2 a fost de 11,2 luni la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și de 2,8 luni la pacienții cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,17 (ÎI 95%: 0,15; 0,20),  $p < 0,0001$ ].

Tratamentul cu enzalutamidă a scăzut riscul înrăutățirii scorului total FACT-P cu 37,5% comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ ). Timpul median până la înrăutățirea scorului total FACT-P a fost de 11,3 luni în grupul cu enzalutamidă și de 5,6 luni în grupul cu placebo.

### *Studiul CRPC2 (AFFIRM) (pacienți cu CPRC metastatic cărora li s-a administrat anterior chimioterapie)*

Eficacitatea și siguranța enzalutamidei la pacienți cu CPRC în stadiu metastatic după administrarea unei terapii cu docetaxel, care utilizează un analog de LHRH sau la care s-a efectuat orhiectomie, au fost analizate într-un studiu clinic randomizat, multicentric, placebo controlat, de fază 3. În total, 1199 de pacienți au fost randomizați după un design 2:1 să li se administreze fie enzalutamidă pe cale orală în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 800) sau placebo o dată pe zi (N = 399). Pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să utilizeze prednison (doza maximă zilnică permisă a fost de 10 mg de prednison sau echivalent). Pacienții randomizați pe oricare dintre cele două brațe de tratament au continuat tratamentul până la progresia bolii (definită prin confirmare radiologică a progresiei sau apariția unui eveniment la nivel osos) și inițierea unui tratament antineoplazic nou, apariția toxicității care nu poate fi acceptată sau până la retragerea din studiu.

Următoarele date demografice ale pacienților și caracteristici inițiale ale bolii au fost echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a fost de 69 de ani (interval 41-92) și distribuția în funcție de rasă a fost 93% caucazieni, 4% afro-americieni, 1% asiatici și 2% altă rasă. Scorul ECOG



de performanță a fost 0-1 la 91,5% dintre pacienți și 2 la 8,5% dintre pacienți; 28% au avut un scor BPI (Brief Pain Inventory)  $\geq 4$  (scorul mediu raportat de pacienți pentru cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore, calculate pe o perioadă de 7 zile înainte de randomizare). Cei mai mulți pacienți (91%) au prezentat metastaze osoase și 23% prezentau proliferări la nivelul parenchimului pulmonar și/sau hepatic. La includerea în studiu, 41% dintre pacienții randomizați prezentau numai progresia valorilor PSA, în timp ce 59% dintre pacienți prezentau progresie radiologică. La momentul inițial, cincizeci și unu (51%) dintre pacienți utilizau tratament cu bifosonați.

Studiul AFFIRM a exclus pacienții cu afecțiuni medicale care ar fi putut să îi predisună la convulsii (vezi pct. 4.8) și tratament cu medicamente care scad pragul la convulsii, precum și pacienți cu afecțiuni cardiovasculare semnificative clinic, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, antecedente de infarct miocardic recent sau angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (cu excepția cazului în care fracția de ejeție a fost  $\geq 45\%$ ), aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

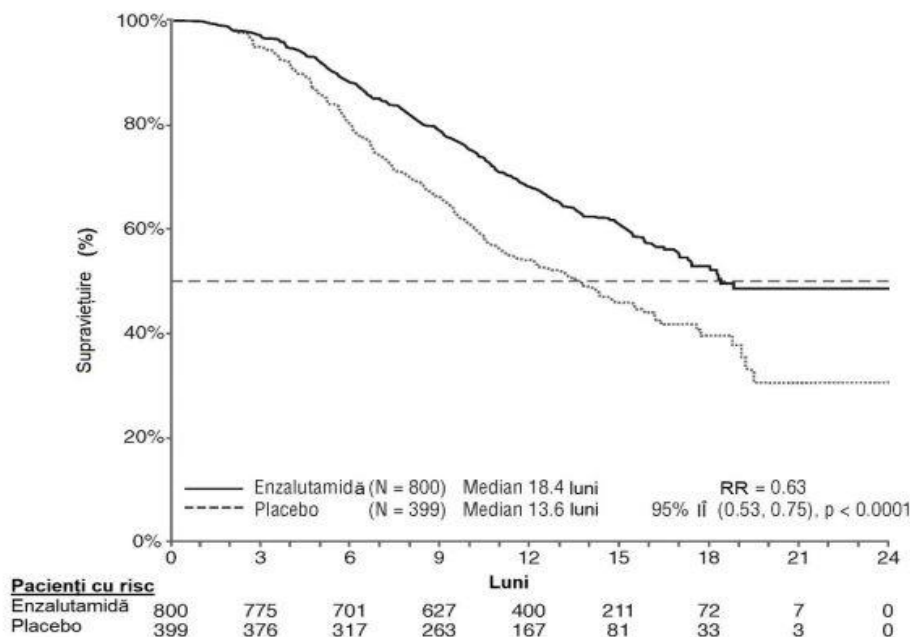
Analiza intermediară menționată în protocol efectuată după 520 de decese a arătat superioritatea semnificativă statistic asupra supraviețuirii globale a tratamentului cu enzalutamidă comparativ cu placebo (Tabelul 6 și Figurile 12 și 13).

**Tabelul 6: Datele globale de supraviețuire la pacienții cărora li s-a administrat fie enzalutamidă, fie placebo în cadrul studiului AFFIRM (analiză tip intenție-de-tratament)**

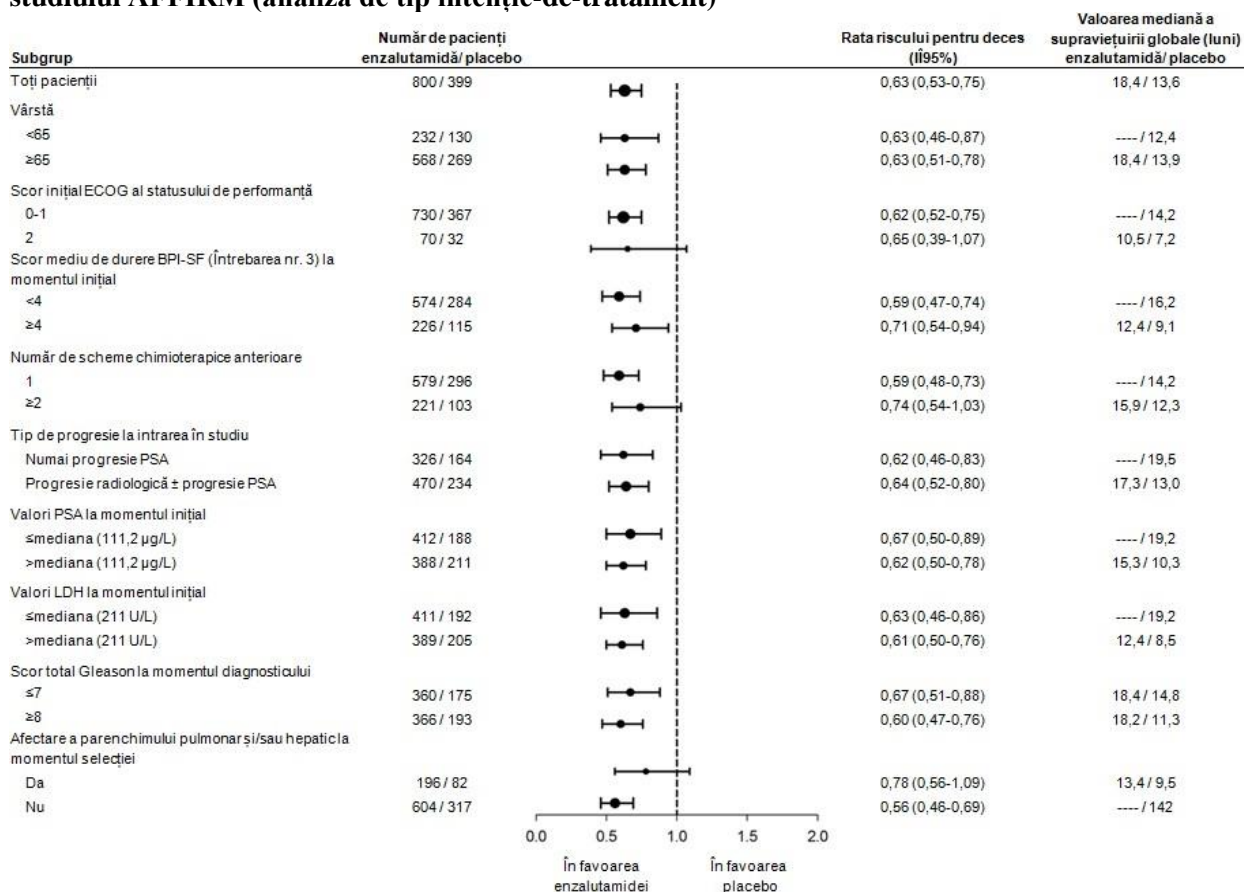
	<b>Enzalutamidă (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Decese (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Durata mediană de supraviețuire (luni) (Î 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valoarea p <sup>1</sup>	p < 0,0001	
Raportul riscului (Î 95%) <sup>2</sup>	0,63 (0,53; 0,75)	

NA = neatins.

1. Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul statusului de performanță ECOG (0-1 vs 2) și scorul mediu de durere (< 4 vs  $\geq 4$ )
2. Raportul riscului este derivat dintr-un model de risc proporțional stratificat. Raportul riscului < 1 este în favoarea enzalutamidei



**Figura 12: Curbele Kaplan-Meier referitoare la supraviețuirea globală în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-tratament)**



ECOG: Grupul de Cooperare Oncologică din Est, Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Forma prescurtată; PSA: antigenul specific prostatei

**Figura 13: Supraviețuirea globală în funcție de subgrup în cadrul studiului AFFIRM – Raportul riscului și intervalul de încredere 95%**

În plus față de îmbunătățirea observată în datele referitoare la supraviețuirea globală, rezultatele pentru cele mai importante obiective secundare (progresia valorilor PSA, supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii și timpul până la primul eveniment la nivel osos) au fost în favoarea enzalutamidei și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru testări multiple.

Supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii, așa cum a fost evaluată de investigator pe baza criteriilor RECIST v1.1 pentru țesuturi moi și apariției a 2 sau mai multe leziuni osoase la explorările osoase, a fost de 8,3 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu enzalutamidă și de 2,9 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,40, (Î95%: 0,35; 0,47); p < 0,0001]. Analiza a inclus 216 decese fără documentarea progresiei și 645 de evenimente cu documentarea progresiei bolii, dintre care 303 (47%) au fost din cauza progresiei în țesuturile moi, 268 (42%) progresiei leziunilor osoase și 74 (11%) atât leziunilor țesuturilor moi, cât și leziunilor osoase.

Scăderea confirmată a valorilor PSA de 50% sau 90% a fost înregistrată la 54,0% și respectiv 24,8% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă și la 1,5%, respectiv 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (p < 0,0001). Perioada mediană de timp până la progresia valorilor PSA a fost de 8,3 luni la pacienții tratați cu enzalutamidă și 3,0 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,25, (Î95%: 0,20; 0,30), p < 0,0001].

Timpul mediu până la apariția primului eveniment la nivel osos a fost de 16,7 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă și de 13,3 luni pentru cei cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,69, (Î95%: 0,57; 0,84),

$p < 0,0001$ ]. Un eveniment la nivel osos a fost definit prin radioterapie osoasă sau intervenție chirurgicală la nivel osos, fractură pe os patologic, compresie a măduvei spinării sau modificarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase. Analiza a inclus 448 de evenimente la nivel osos, dintre care 277 de evenimente (62%) au constat în radioterapie, 95 de evenimente (21%) au fost de compresie a măduvei spinării, 47 de evenimente (10%) au fost fracturi pe os patologic, 36 de evenimente (8%) au constat în schimbarea tratamentului antineoplazic pentru tratarea durerii osoase și 7 evenimente (2%) au fost intervenții chirurgicale la nivel osos.

*Studiul 9785-CL-0410 (enzalutamidă post abirateronă la pacienții cu metastaze CPRC)*

Studiul a fost cu un singur braț la 214 pacienți cu CPRC metastatic progresiv care au primit enzalutamidă (160 mg o dată pe zi) după cel puțin 24 săptămâni de tratament cu acetat de abirateronă și prednison. Valoarea mediană a SAPr (supraviețuirea fără progresie radiologică, obiectivul final principal al studiului) a fost de 8,1 luni (ÎÎ 95% : 6,1, 8,3). Valoarea mediană a OS nu a fost atinsă. Răspunsul PSA (definit ca o scădere  $\geq 50\%$  față de evaluarea inițială) a fost 22,4% (ÎÎ 95%: 17,0, 28,6). Pentru 69 pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie, valoarea mediană a SAPr a fost de 7,9 luni (ÎÎ 95%: 5,5, 10,8). Răspunsul PSA a fost de 23,2% (ÎÎ 95%: 13,9, 34,9).

Pentru cei 145 de pacienți care nu aveau chimioterapie anterioară, valoarea mediană a SAPr a fost de 8,1 luni (ÎÎ 95%: 5,7, 8,3). Răspunsul PSA a fost de 22,1% (ÎÎ 95%: 15,6, 29,7).

Cu toate că a existat un răspuns limitat la unii pacienți la tratamentul cu enzalutamidă după abirateronă, motivul acestei constatări este în prezent necunoscut. Proiectul de studiu nu a putut identifica nici pacienții care ar putea beneficia, nici ordinea în care enzalutamida și abiraterona ar trebui să fie secvențiate în mod optim.

#### Vârstnici

Dintre cei 5 110 pacienți din studiile clinice controlate cărora li s-a administrat enzalutamidă, 3 988 pacienți (78%) aveau vârsta de cel puțin 65 ani și 1 703 pacienți (33%) aveau vârsta de 75 ani sau mai mult. Nu au fost observate diferențe la nivel global în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți mai vârstnici și pacienții mai tineri.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu enzalutamidă la toate grupele de copii și adolescenți în carcinomul de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Enzalutamida este puțin solubilă în apă. Solubilitatea enzalutamidei este crescută de caprilcaproil de macrogliceride ca emulsificator/surfactant. În studiile preclinice, absorbția enzalutamidei a fost crescută la dizolvarea în caprilcaproil de macrogliceride.

Proprietățile farmacocinetice ale enzalutamidei au fost evaluate la pacienți cu neoplasm de prostată și la bărbați sănătoși. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 5,8 zile (interval 2,8 – 10,2 zile), iar starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ o lună. În administrare zilnică orală, enzalutamida se acumulează de 8,3 ori mai mult comparativ cu administrarea unei doze unice. Fluctuațiile zilnice ale concentrației plasmatice sunt scăzute (raport valoare maximă la valoare minimă de 1,25). Clearance-ul enzalutamidei se realizează în primul rând prin metabolizare hepatică, producându-se un metabolit activ, la fel de activ ca enzalutamida, care se găsește în circulație la aproximativ aceleași concentrații ca enzalutamida.

#### Absorbție

Absorbția orală a comprimatelor filmate de enzalutamidă a fost evaluată la voluntari sănătoși, după o doză unică de 160 mg de Tagant – comprimate filmate, fiind utilizate modelarea și simularea pentru a anticipa profilul farmacocinetic în starea de platou. Pe baza

acestor predicții, precum și a altor date suport, timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) de enzalutamidă este 2 ore (interval 0,5 ore – 6 ore), iar profilul farmacocinetic al enzalutamidei și metabolitului său activ în starea de platou este similar pentru enzalutamidă comprimate filmate și capsule moi.

După administrarea orală a medicamentului sub formă de capsule moi (enzalutamidă 160 mg pe zi) la pacienți cu CPRC în stadiu metastatic, valorile medii ale  $C_{max}$  pentru enzalutamidă și metabolitul său activ în starea de platou sunt 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (CV de 23%) și, respectiv, 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (CV 30%).

Pe baza rezultatelor dintrun studiu de echilibru al maselor la om, absorbția enzalutamidei după administrare orală este estimată la cel puțin 84,2%. Enzalutamida nu este un substrat pentru transportorii de eflux ai gp-P sau BCRP.

Alimentele nu au niciun efect semnificativ clinic asupra gradului de absorbție. În studiile clinice, enzalutamidă a fost administrat fără a avea legătură cu alimentele.

#### Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție (V/F) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 110 l (CV 29%). Volumul de distribuție pentru enzalutamidă este mai mare decât volumul total de apă din organism, ceea ce indică o distribuție importantă la nivel extravascular. Studiile la rozătoare arată că enzalutamida și metabolitul său activ pot traversa bariera hemato-encefalică.

Enzalutamida se leagă în proporție de 97%–98% de proteinele plasmatice, mai ales de albumină. Metabolitul activ se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatice. Nu a existat nicio deplasare de pe locurile de legare de proteinele plasmatice între enzalutamidă și alte medicamente care se leagă în proporție mare (warfarină, ibuprofen și acid salicilic) *in vitro*.

#### Metabolizare

Enzalutamida este metabolizată în proporție mare. La om, în plasma există doi metaboliți principali: N-desmetil enzalutamidă (activ) și un derivat de acid carboxilic (inactiv). Enzalutamida este metabolizată prin intermediul CYP2C8 și, într-o măsură mai mică, prin CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5), ambele căi jucând un rol în formarea metabolitului activ. *In vitro*, N-desmetil enzalutamida este metabolizată la metabolitul acid carboxilic de către carboxilesteraza 1, care are de asemenea un rol minor în metabolizarea enzalutamidei la metabolitul acid carboxilic. N-desmetil enzalutamida nu a fost metabolizată prin intermediul izoenzimelor CYP *in vitro*.

În condițiile utilizării clinice, enzalutamida este un inhibitor puternic de CYP3A4, un inductor moderat de CYP2C9 și CYP2C19 și nu are niciun efect clinic relevant asupra CYP2C8 (vezi pct. 4.5).

#### Eliminare

La pacienți, clearance-ul mediu aparent (CL/F) al enzalutamidei a avut o valoare cuprinsă în intervalul 0,520 – 0,564 l/oră.

După administrarea pe cale orală de <sup>14</sup>C-enzalutamidă, un procent de 84,6% din radioactivitate a fost regăsit până în ziua 77 după doză: 71,0% s-a regăsit în urină (mai ales sub formă de metabolit inactiv, cu urme de enzalutamidă și metabolit activ), iar 13,6% s-a regăsit în materiile fecale (0,39% din doză sub formă de enzalutamidă nemodificată).

Datele *in vitro* arată că enzalutamida nu este un substrat pentru OATP1B1, OATP1B3 sau OCT1; iar N-desmetil enzalutamida nu este un substrat pentru gp-P sau BCRP.

Datele *in vitro* arată că enzalutamida și metaboliții săi majori, la concentrațiile clinice relevante, nu inhibă următorii transportori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 sau OAT1.

### Linearitate

Pentru intervalul de doze de 40 - 160 mg, nu au fost observate devieri majore de la proporționalitatea dozei. Valorile  $C_{\min}$  în starea de platou pentru enzalutamidă și metabolitul activ la anumiți pacienți au rămas constante pentru o perioadă mai mare de un an de tratament cronic, ceea ce demonstrează un model de farmacocinetică lineară funcție de timp, odată ce s-a obținut starea de echilibru.

### Insuficiență renală

Nu a fost realizat niciun studiu cu enzalutamidă la pacienți cu insuficiență renală. Pacienții cu valori ale creatininei serice  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) au fost excluși din studiile clinice. Pe baza analizei datelor de farmacocinetică din populație, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții la care valorile calculate ale clearance-ului la creatinină ( $Cr_{CL}$ ) sunt  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (estimat prin formula de calcul Cockcroft și Gault). Enzalutamida nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală severă ( $Cr_{CL} < 30 \text{ ml/min}$ ) sau cu boală renală în stadiu terminal și se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți. Este puțin probabil ca enzalutamida să fie eliminată semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală continuă în ambulator.

### Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică nu a avut un efect pronunțat asupra expunerii totale la enzalutamidă sau la metabolitul său activ. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a enzalutamidei s-a dublat la pacienții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control (10,4 zile comparativ cu 4,7 zile), posibil din cauza distribuției crescute în țesuturi.

Farmacocinetica enzalutamidei a fost analizată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară ( $N = 6$ ), moderată ( $N = 8$ ) sau severă ( $N = 8$ ) la momentul inițial (clasificarea Child-Pugh clasa A, B sau respectiv C) și la 22 subiecți din lotul de control, cu funcție hepatică normală. După o doză unică orală de 160 mg enzalutamidă, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și  $C_{\max}$  pentru enzalutamidă au crescut cu 5% și, respectiv, 24%, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ASC a crescut cu 29% și  $C_{\max}$  a scăzut cu 11%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 5% și  $C_{\max}$  a scăzut cu 41% pentru enzalutamidă, comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. La pacienții cu insuficiență ușoară, ASC și  $C_{\max}$  pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată au crescut cu 14% și, respectiv 19%, la pacienții cu insuficiență moderată, ASC a crescut cu 14% și  $C_{\max}$  a scăzut cu 17%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 34% și  $C_{\max}$  a scăzut cu respectiv 27% , comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control.

### Rasa

Cei mai mulți pacienți din studiile clinice controlate ( $> 75\%$ ) au fost caucazieni. Pe baza datelor farmacocinetice provenite din studiile la pacienți japonezi și chinezi cu neoplasm de prostată, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea, între populații. Nu există date suficiente pentru a evalua diferențele posibile în ceea ce privește farmacocinetica enzalutamidei la alte rase.

### Vârstnici

În populația vârstnică inclusă în analiza farmacocinetică nu a fost observat niciun efect clinic relevant al vârstei asupra farmacocineticii enzalutamidei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Tratamentul cu enzalutamidă la femele de șoarece gestante a determinat o incidență crescută a deceselor embrion-fetale și modificări externe și scheletice. Nu au fost realizate studii privind fertilitatea cu enzalutamidă, dar în studiile efectuate la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și câini (4, 13 și 39 de săptămâni), au apărut următoarele efecte asupra aparatului reproductiv: atrofie, aspermie/hipospermie și hipertrofie/hiperplazie, date care sunt concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei. În studiile efectuate la șoareci (4 săptămâni), la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și la câini (4, 13 și 39 de săptămâni), modificările asociate cu enzalutamida, apărute la nivelul organelor aparatului reproductiv, au fost scăderea greutatei organelor cu atrofia prostatei și

epididimului. La șoareci (4 săptămâni) și câini (39 de săptămâni) au fost observate hipertrofia și/sau hiperplazia celulelor Leydig. Alte modificări apărute la nivelul țesutului reproducător au inclus hipertrofie/hiperplazie a hipofizei și atrofie a veziculelor seminale la șobolani și hipospermie și degenerența tubilor seminiferi la câini. Au fost observate diferențe între femele și masculi la nivelul glandelor mamare la șobolani (atrofie la masculi și hiperplazie lobulară la femele). Modificările organelor din aparatul reproductiv la ambele specii au fost concordante cu activitatea farmacologică a enzalutamidei și s-au remis complet sau parțial după o perioadă de recuperare de 8 săptămâni. La cele două specii nu au mai existat alte modificări importante clinice patologice sau histopatologice la nivelul niciunui alt sistem/organ, inclusiv la nivel hepatic.

Studiile efectuate la femelele de șobolan gestante au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt transferați la fetuși. După administrarea orală a enzalutamidei marcată cu izotopul de  $^{14}\text{C}$  radioactiv la femelele de șobolan în ziua 14 de gestație la o doză de 30 mg/kg (~ 1,9 ori doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă la fetus a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost mai mică decât cea din plasma maternă, cu raportul țesut/plasmă de 0,27. La 72 de ore după administrare, radioactivitatea la fetus a scăzut la un nivel de 0,08 ori concentrația maximă.

Studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt secretați în lapte. După administrarea orală a enzalutamidei marcată cu izotopul de  $^{14}\text{C}$  radioactiv la femelele de șobolan, la o doză de 30 mg/kg (~ 1,9 ori mai mare decât doza maximă indicată la om), radioactivitatea maximă în lapte a fost obținută la 4 ore după administrare și a fost de până la 3,54 ori mai mare decât cea din plasma maternă. De asemenea, rezultatele studiului au arătat că enzalutamida și/sau metaboliții săi sunt transferați în țesuturile puilor de șobolan prin intermediul laptelui și eliminate ulterior.

Într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*, enzalutamida a fost negativă în ceea ce privește genotoxicitatea. Într-un studiu cu durata de 6 luni pe șoareci transgenici rasH2, enzalutamida nu a prezentat potențial carcinogen (absența constatărilor neoplazice) la doze de până la 20 mg/kg pe zi ( $\text{ASC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g ml/oră}$ ), similar cu expunerea clinică ( $\text{ASC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g ml/oră}$ ) la pacienții cu mCPRC cărora li s-au administrat 160 mg pe zi.

La șobolani, administrarea unei doze zilnice de enzalutamidă timp de doi ani a produs o incidență crescută a afecțiunilor neoplazice. Acestea au inclus timom benign, fibroadenom al glandelor mamare, tumori benigne de celule Leydig în testicule și papilom de uroteliu și carcinom al vezicii urinare la masculi; tumori ovariene benigne cu celule granuloase la femele și adenom în pars distalis hipofizar la ambele sexe. Nu poate fi exclusă relevanța la om a timomului, a adenomului hipofizar și a fibroadenomului mamar, precum și a papilomului de uroteliu și a carcinomului vezicii urinare.

Enzalutamida nu a fost fototoxică *in vitro*.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleul comprimatului

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) tip A (conține lauril sulfat de sodiu și polisorbit 80)  
Siliciu coloidal anhidru (E551)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Film de acoperire

Hipromeloză 2910 6mPa.s (E464)  
Macrogol 3359 (E1521)  
Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)  
Talc (E553b)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu îndepărtați recipientul care absorbe oxigenul din flacon.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Comprimate filmate 40 mg

Fiecare cutie de Tagant 40 mg conține 112 comprimate filmate ambalate în blistere din Aluminiu-OPA/Al/PVC sau blistere cu doze unitare din Aluminiu-OPA/Al/PVC.

Tagant 40 mg este furnizat și în flacon de polipropilenă de înaltă densitate (PPÎD) care conține un recipient alb din polipropilenă (PP) care absoarbe oxigen, închis cu un dispozitiv de închidere din polipropilenă (PP) cu sistem de siguranță pentru copii, cu 112 comprimate filmate.

### Comprimate filmate 80 mg

Fiecare cutie de Tagant 80 mg conține 112 comprimate filmate ambalate în blistere din Aluminiu-OPA/Al/PVC sau blistere cu doze unitare din Aluminiu-OPA/Al/.

Tagant 80 mg este furnizat și în flacon de polipropilenă de înaltă densitate (PPÎD) care conține un recipient alb din polipropilenă (PP) care absoarbe oxigen, închis cu un dispozitiv de închidere din polipropilenă (PP) cu sistem de siguranță pentru copii, cu 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Tagant nu trebuie manipulat de către alte persoane în afara pacientului și persoanele care asigură îngrijirea acestuia. Pe baza mecanismului său de acțiune și a toxicității embrio-fetale observate la șoareci, Tagant poate dăuna unui făt în curs de dezvoltare. Femeile gravide sau care pot rămâne gravide nu trebuie să manipuleze comprimatele Tagant deteriorate sau deschise fără mănuși de protecție. Vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță. Comprimatele filmate nu trebuie mestecate, tăiate sau sfărâmate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta  
Ungaria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15645/2024/01-03

15646/2024/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie/2024