

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enzalutamidă Rhei 40 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține enzalutamidă 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține până la 62 mg de sorbitol fiecare capsulă moale.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule gelatinoase moi alungite (aproximativ 20 mm lungime x 9 mm lățime) de culoare albă până la aproape albă, opace, nemarcate și conținând un lichid transparent incolor spre ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enzalutamidă Rhei 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 supervizat de un medic specialist cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru capsule moi de 40 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

La pacienții cu CPRC sau mCPSH la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, 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 Enzalutamidă Rhei cu sau fără analog de LHRH. Pentru pacienții cărora li se administrează Enzalutamidă Rhei 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 Enzalutamidă Rhei 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 ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 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 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

Enzalutamidă Rhei este pentru administrare orală. Capsulele moi nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, ele trebuie înghițite întregi cu apă și pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) 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 s-a administrat enzalutamidă (vezi pct. 4.8). SEPR este o tulburare neurologică reversibilă, rară, care se poate prezenta cu simptome cu evoluție rapidă care includ criză convulsivantă, cefalee, stare de confuzie, cecitate 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 Enzalutamidă Rhei la pacienții la care apare SEPR.

Al doilea cancer primar

Au fost raportate cazuri de apariție al 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 s-a 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 gastro-intestinală, 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 plasmatiche.

Administrarea concomitentă cu warfarina și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Enzalutamidă Rhei 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 enzimatică (vezi pct. 4.5).

Afecțiune 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 enzalutamida este prescrisă 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 Enzalutamidă Rhei, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfulor.

Utilizarea concomitentă cu chimioterapice

Siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a enzalutamidei 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 cutanate severe

În timpul tratamentului cu enzalutamidă, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv sindromul Stevens-Johnson, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta apariția reacțiilor cutanate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează această reacție, enzalutamida trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Reacții de hipersensibilizare

Reacții de hipersensibilizare manifestate prin simptome care includ dar nu se limitează la, erupție tranzitorie cutanată sau edem al feței, limbii, buzei sau faringian, au fost observate la administrarea de enzalutamidă (vezi pct. 4.8).

Enzalutamidă Rhei în monoterapie la pacienții cu nmCPSH cu risc crescut de RBC

Rezultatele studiului EMBARK sugerează că enzalutamida 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). Enzalutamidă Rhei 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

Enzalutamidă Rhei conține sorbitol (E 420). Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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 său activ. După administrarea orală a inhibitorului puternic ai 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) se vor fi 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 plus metabolitul activ în forma nelegată a crescut cu 27%, iar $C_{\max}$ a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când enzalutamida este administrată 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 enzalutamida este administrată 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 plasmatice poate fi semnificativă și poate conduce la pierderea sau diminuarea efectului clinic. De asemenea, există riscul creșterii formării metabolitelor activi. Enzimele care pot fi induse includ CYP3A la nivel hepatic și intestinal, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și 5' uridin-difosfo-glucuronoziltransferaza (UGT – enzime glucuronid-conjugate). De asemenea, unii transportori pot fi induși, de exemplu proteina 2 asociată rezistenței la poli-medicatie (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 NPRC în stadiu metastatic, enzalutamida (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/m² în perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni). Valoarea ASC pentru docetaxel a scăzut cu 12% [Raportul mediei geometrice (RMG) = 0,882 (Î 90%: 0,767, 1,02)] în timp ce $C_{\max}$ a scăzut cu 4% [RMG = 0,963 (Î 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 plasmatice, 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)
- Medicamente antineoplazice (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 plasmatice 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 s-a 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 plasmatice 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 s-a 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 enzalutamidei 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 enzalutamidei 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 pentru administrare la femei. Enzalutamida este contraindicată femeilor gravide sau care pot rămâne gravide (vezi pct. 4.3, 5.3 și 6.6).

Alăptarea

Enzalutamida nu este 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

Enzalutamida 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 convulsie (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 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, la 0,2% dintre pacienții cărora li s-a 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).

În timpul tratamentului cu enzalutamidă a fost raportat sindromul Stevens-Johnson (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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); 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

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă și frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie Cu frecvență necunoscută*: trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	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 [¥] Cu frecvență necunoscută*: sindromul encefalopatiei posterioare reversibile
Tulburări cardiace	Frecvente: boală cardiacă ischemică [†] 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
Tulburări hepato-biliare	Mai puțin frecvente: enzime hepatice crescute
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: xerodermie, prurit Cu frecvență necunoscută*: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente: fracturi [‡] Cu frecvență necunoscută*: mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară, dursalgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente: ginecomastie, durere la nivelul mamelonului [#] , sensibilitate la nivelul sânilor [#]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: astenie, fatigabilitate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente: cădere

* Raportări spontane din experiența după punerea pe piață

¥ Așa cum este evaluat în definițiile specifice SMQ ale ‘Convulsiilor’ inclusiv convulsie, criză tonico-clonică generalizată, crize parțiale complexe, crize parțiale și status epilepticus. Aceasta include cazuri rare de convulsii cu complicații care evoluează cu deces.

† Așa cum este evaluat în definițiile specifice SMQ ale ‘Infarctului miocardic’ și ‘alte boli cardiace ischemice’ inclusiv următorii termeni preferați, observați la cel puțin doi pacienți în studiile randomizate placebo-controlate de stadiu 3: angina pectorală, boala arterelor coronariene, infarct miocardic, infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, angina instabilă, ischemie miocardică și ateroscleroză coronariană.

‡ Include toți termenii preferați legați de cuvântul ‘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 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 metaboliții săi activi se leagă de activitatea canalului pentru ioni de clor cuplat cu receptori GABA la poarta de intrare, activitate pe care o pot inhiba.

Boala 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 leuprolidă și la 9% din pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuprolidă 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.

Ginecomastia

În studiul EMBARK, ginecomastia (toate gradele) a fost observată la 29 (8,2%) din 353 pacienți cărora li s-a administrat enzalutamidă plus leuprolidă 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 leuprolidă și a fost observată la 3 pacienți (0,8%) cărora li s-a administrat enzalutamidă în monoterapie.

Durerea 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 leuprolidă 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 leuprolidă sau enzalutamidă în monoterapie.

Sensibilitatea 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 leuprolidă 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

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. După o supradoză, 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 plasmatice 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, 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 tratați cu bicalutamidă, 82,1% versus 20,9% (diferența = 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% (diferența = 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 [MDV3100-13 (EMBARC)] 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 administrată pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În cele cinci studii clinice (EMBARC, 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 (doza zilnică maximă permisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent).

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 îndeplinite criteriile de suspendare sau întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

Studiul MDV3100-13 (EMBARC) (pacienți cu CPSH non-metastatic cu risc crescut de RBC)

Studiul EMBARC 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 ≤ 9 luni). Pacienților li s-a mai solicitat să aibă valori ale PSA ≥ 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 (≤ 10 ng/ml comparativ cu > 10 ng/ml), a timpului de dublare a PSA (≤ 3 luni comparativ cu > 3 luni la ≤ 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% afro-americieni. 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 ≥ 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)
Supraviețuirea fără metastază¹			
Număr de evenimente (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediană, luni (Î 95%) ³	NA (NA, NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) ⁴	0,42 (0,30, 0,61)	--	0,63 (0,46, 0,87)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Timp până la progresia PSA⁶			
Număr de evenimente (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediană, luni (Î 95%) ³	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) ⁴	0,07 (0,03, 0,14)	--	0,33 (0,23, 0,49)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Timpul până la începerea unei terapii antineoplazice noi			
Număr de evenimente (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediană, luni (Î 95%) ³	NA (NA, NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA, NA)

Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) ⁴	0,36 (0,26, 0,49)	--	0,54 (0,41, 0,71)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Supraviețuirea globală⁸			
Număr de evenimente (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediană, luni (95% CI) ³	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Raportul riscului în funcție de placebo plus ADT (Î 95%) ⁴	0,59 (0,38, 0,91)	--	0,78 (0,52, 1,17)
Valoarea p pentru comparația cu placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NA = neatins.

1. Timp median de monitorizare 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 monitorizare de 65 de luni.

9. Rezultatul nu a atins nivelul bidirecțional semnificativ pre-specificat, de $p \leq 0,0001$.

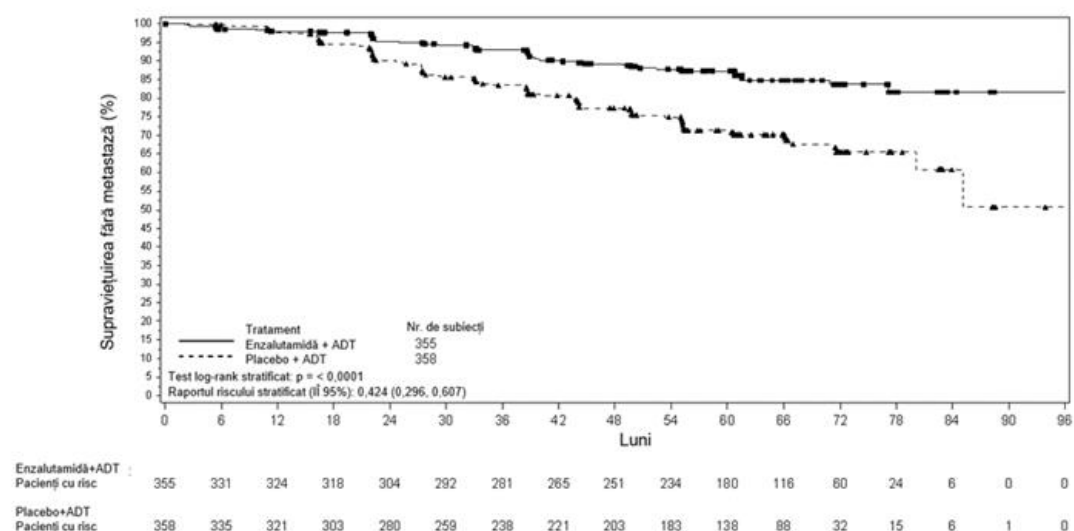


Figura 1: Curbele Kaplan-Meier de MFS în brațele de tratament enzalutamidă plus ADT comparativ cu placebo plus ADT în cadrul studiului EMBARK (analiză tip intenție-de tratament)

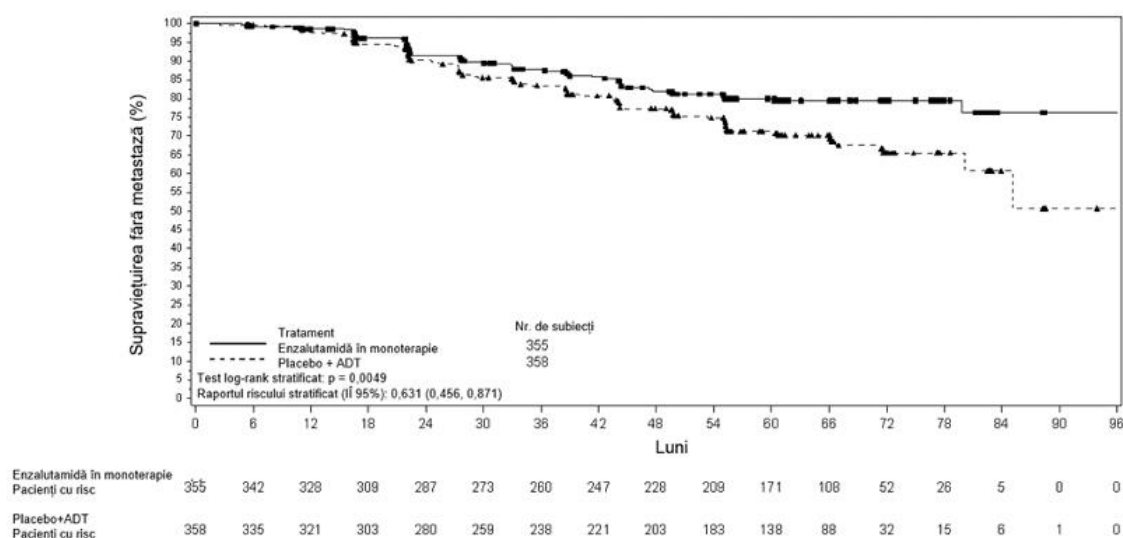


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier de MFS în brațele de tratament enzalutamidă în monoterapie comparativ cu placebo plus ADT în cadrul studiului EMBARK (analiza de tip intenție-de-a-trata)

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 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 predispute 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% afro-americani. 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)

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

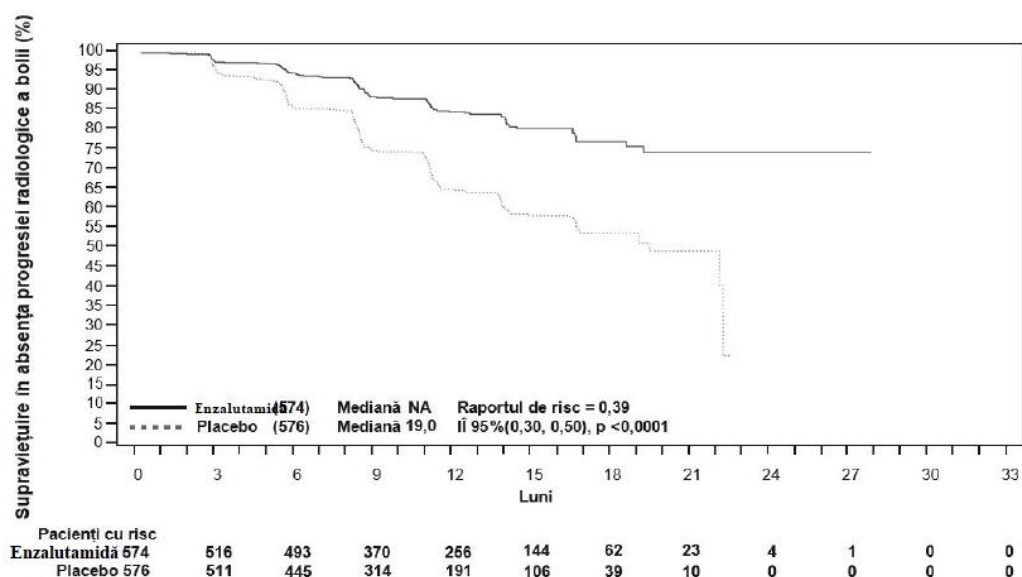


Figura 3: Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-tratament)

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, (Î 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 monitorizare mediană estimată pentru toți pacienții a fost de 44,6 luni (vezi Figura 4).

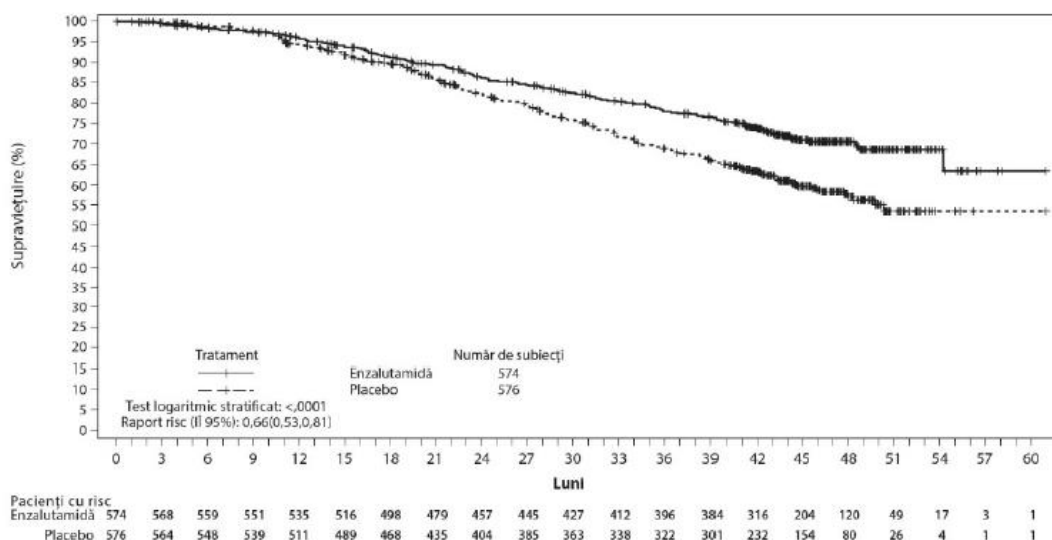


Figura 4: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-tratament)

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 ≤ 10 luni, PSA ≥ 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 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 predispune la convulsii sau anumite tratamente anterioare pentru cancerul de prostată (de exemplu: chimioterapie, ketoconazol, acetat de abirateronă, 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 ≥ 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 (Î 95%: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Mediana MFS a fost de 36,6 luni (Î 95%: 33,1, NA) pe brațul cu enzalutamidă față de 14,7 luni (Î 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 ≥ 6 luni), regiune demografică (America de Nord, Europa, restul lumii), vârstă (< 75 sau ≥ 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)
Criteriul final principal		
Supraviețuirea fără metastază		
Număr de evenimente (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	36,6 (33,1, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Valoarea p ³	p < 0,0001	
Criteriile finale principale de eficacitate		
Supraviețuirea globală⁴		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,734 (0.608, 0.885)	

Valoarea p ³	p = 0,0011	
Timp până la progresia PSA		
Număr de evenimente (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Valoarea p ³	p < 0,0001	
Timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi		
Număr de evenimente (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	39,6 (37,7, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Valoarea p ³	p < 0.0001	

NA = neatins.

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

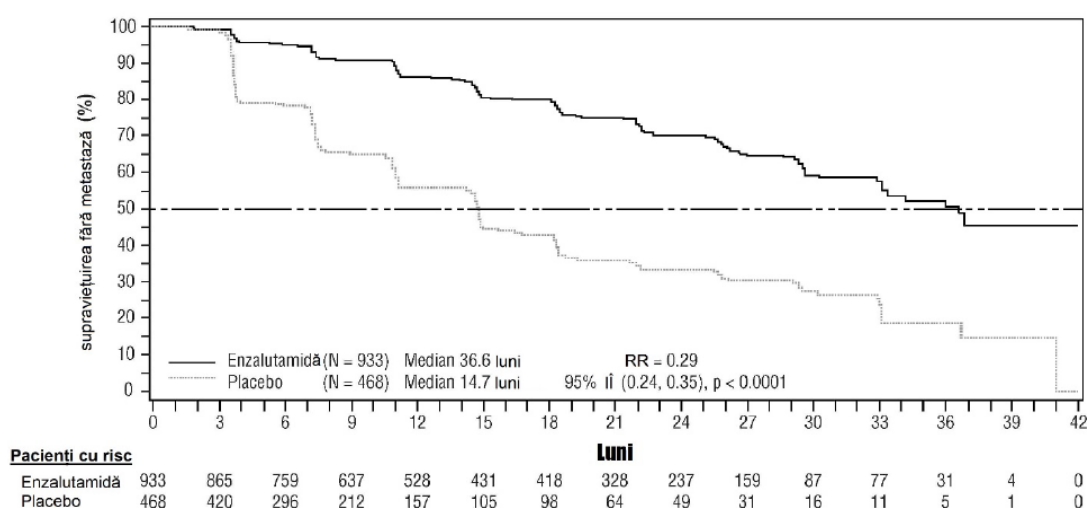


Figura 5: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără metastaze în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)

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, (Î 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.

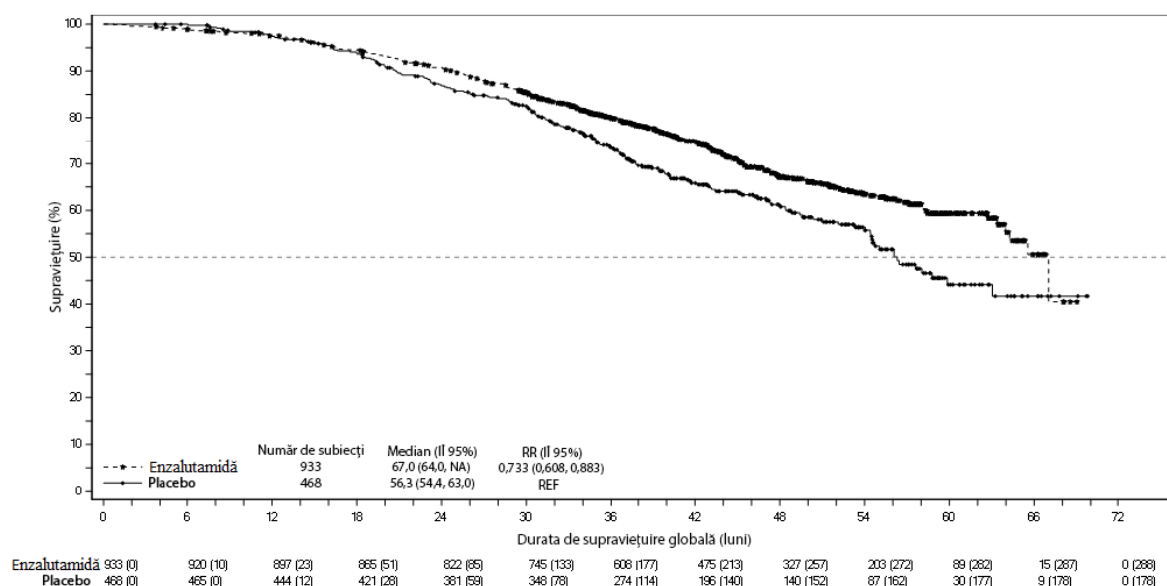


Figura 6: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)

Enzalutamida a demonstrat o scădere semnificativă statistic cu 93% a riscului relativ de progresie a PSA comparativ cu placebo [RR = 0,07 (IÎ 95%: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Timpul median până la progresia PSA a fost de 37,2 luni (IÎ 95%: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 3,9 luni (IÎ 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 (IÎ 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 (IÎ 95%: 37,7, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 17,7 luni (IÎ 95%: 16,2, 19,7) pe brațul placebo (vezi Figura 7).

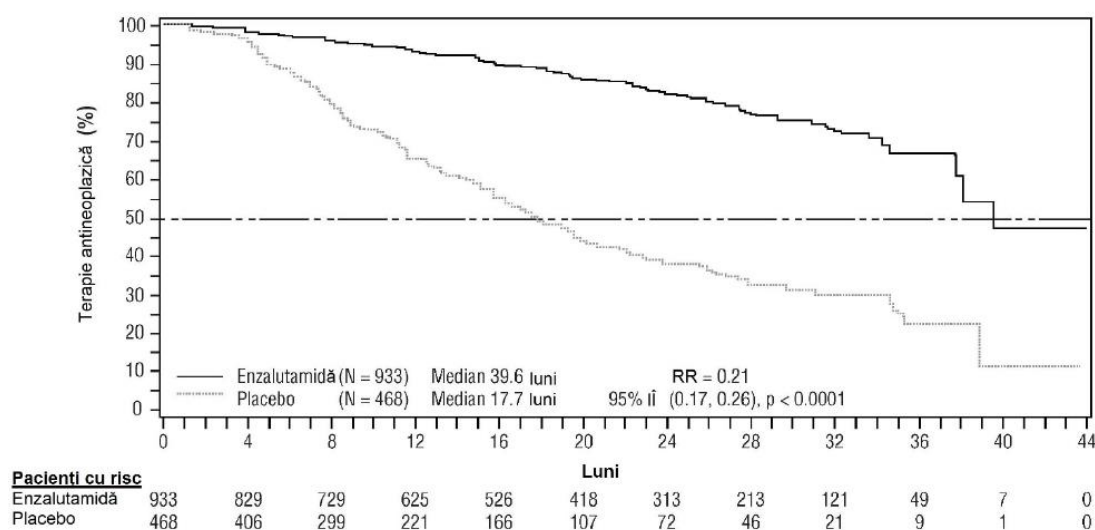


Figura 7: Curbele Kaplan-Meier ale timpului până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-tratament)

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 (ÎI 95%: 16,5, nu a fost atinsă) în grupul cu enzalutamidă comparativ cu 5,7 luni (ÎI 95%: 5,6, 8,1) în grupul cu bicalutamidă [RR = 0,24 (ÎI 95%: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Beneficiul concomitent al enzalutamidei față de bicalutamidă asupra SAP a fost observat la toate subgrupele de pacienți pre-specificate. 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 (ÎI 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).

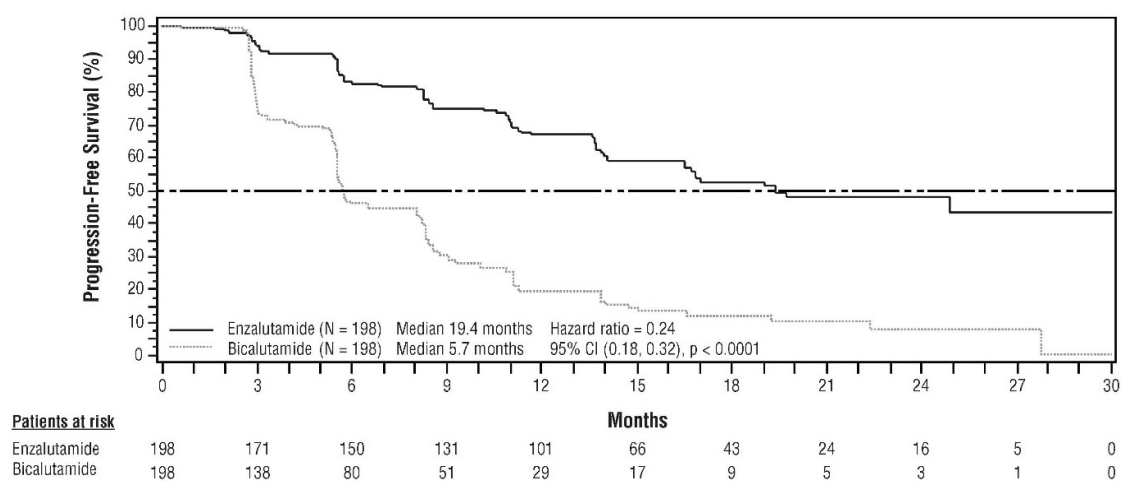


Figura 8: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii în studiul STRIVE (analiză tip intenție-de-tratament)

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 (ÎI 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-specificate 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, (ÎI 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 s-a administrat placebo, li s-a 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 s-a administrat enzalutamidă comparativ cu placebo [RR = 0,835, (ÎI 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)

	Enzalutamidă (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analiză intermediară prespecificată		
Număr de decese (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Supraviețuirea mediană, luni (ÎI 95%)	32,4 (30,1, NA)	30,2 (28,0, NA)
Valoarea p ¹	p < 0,0001	
Raportul riscului (ÎI 95%) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Analiză actualizată privind supraviețuirea		
Număr de decese (%)	368 (42.2%)	416 (49,2%)

Supraviețuirea mediană, luni (ÎÎ 95%)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8, 34,2)
Valoarea p ¹	p = 0,0002	
Raportul riscului (ÎÎ 95%) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Analiza privind supraviețuirea la 5 ani		
Număr de decese (%)	689 (79)	693 (82)
Supraviețuirea mediană, luni (ÎÎ 95%)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Valoarea p ¹	p = 0,0008	
Raportul riscului (ÎÎ 95%) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

NA = neatin.

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

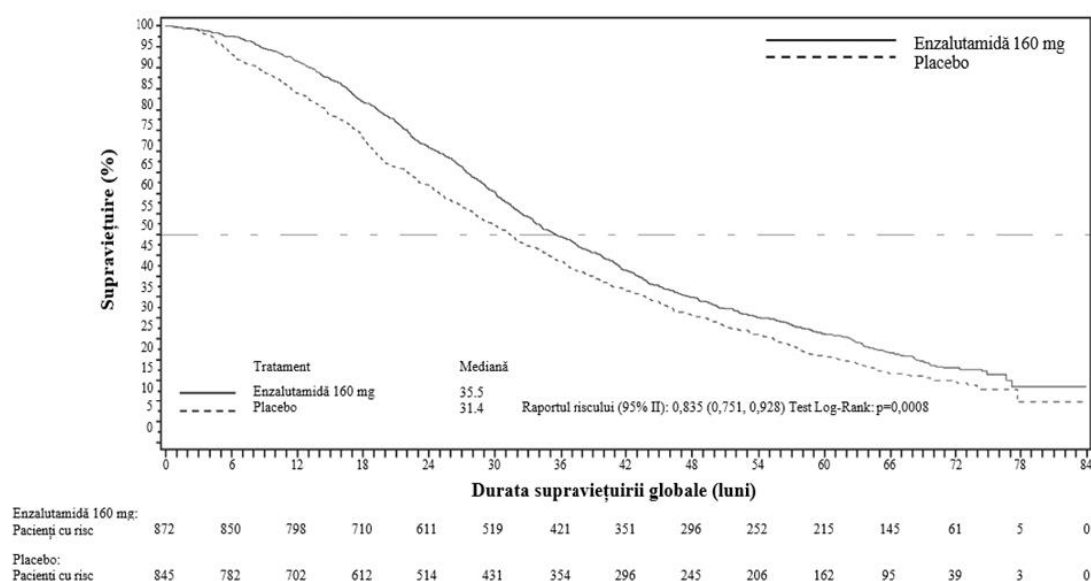


Figura 9: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală la 5 ani în studiul PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)

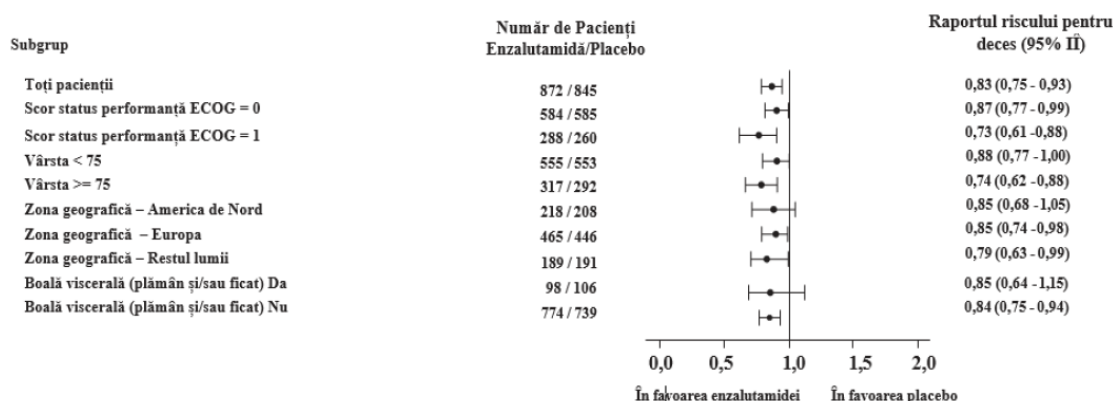
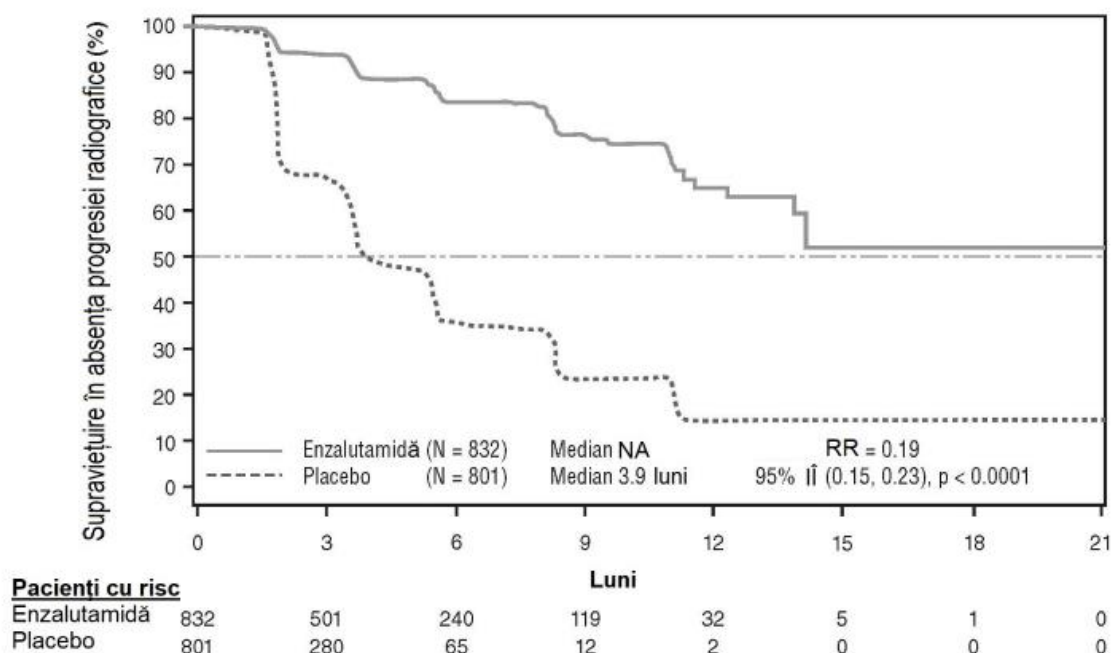


Figura 10: Analiza globală pe 5 ani a supraviețuirii pe subgrupe: Raportul riscului și intervalul de încredere 95% în cadrul studiului PREVAIL (analiză tip intenție-de-tratament)

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 (ÎÎ 95%: 13,8, nu a fost atins) în grupul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni (ÎÎ 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 (ÎÎ 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, (ÎÎ 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% (ÎÎ 95%: 53,8, 63,7) comparativ cu 5,0% (ÎÎ 95%: 3,0, 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% (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 (Î 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 caracteristici inițiale demografice ale pacienților și 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) ≥ 4 (scorul mediu raportat de pacienți pentru cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore, calculat 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 bifosfonați.

Studiul AFFIRM a exclus pacienții cu afecțiuni medicale care ar fi putut să îi predispună 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)

	Enzalutamidă (N = 800)	Placebo (N = 399)
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 ¹	p < 0,0001	
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

NA = neatsins.

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 ≥ 4)

2. Raportul riscului este derivat dintr-un model de risc proporțional stratificat. Raportul riscului < 1 este în favoarea enzalutamidei

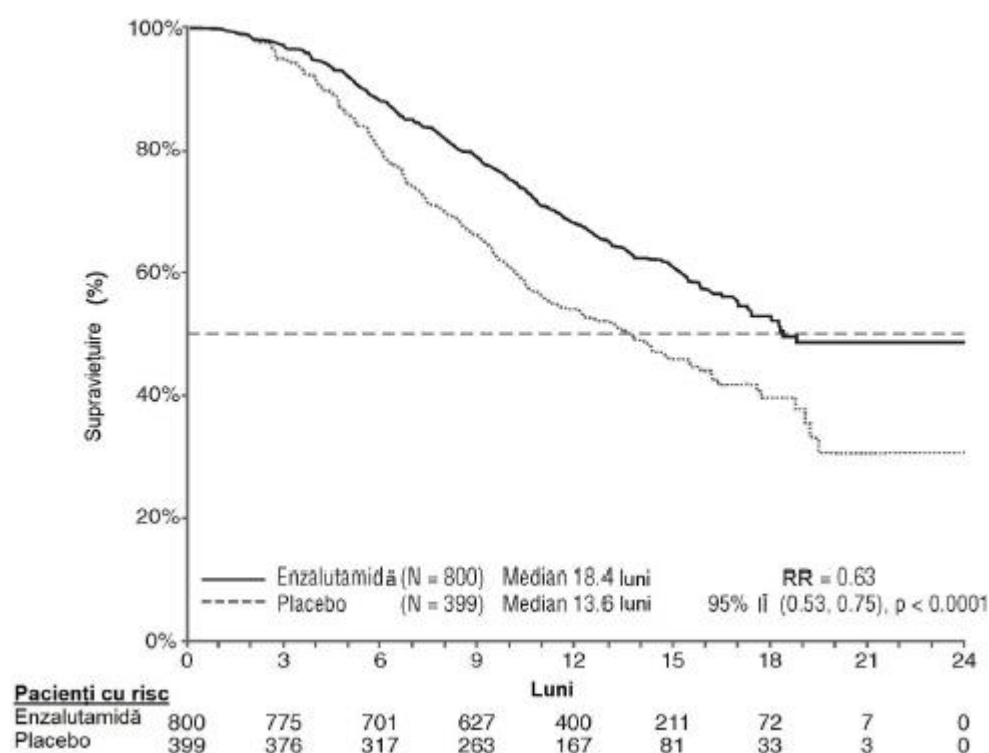
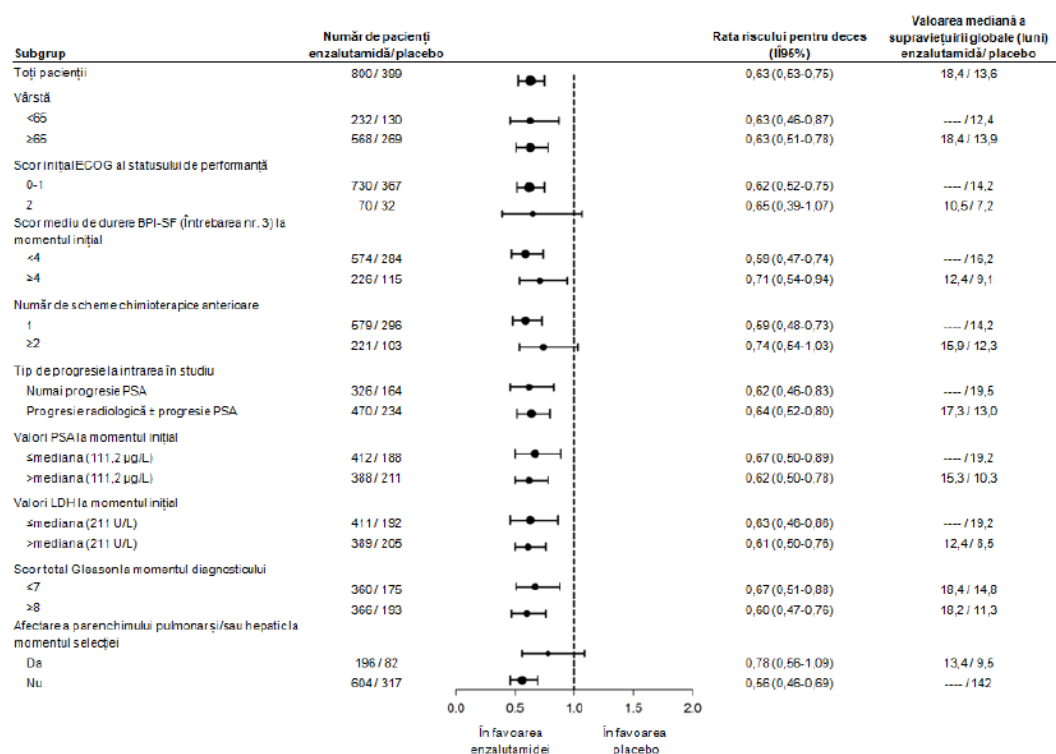


Figura 12: Curbele Kaplan-Meier referitoare la supraviețuirea globală în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-tratament)



ECOG: Grupului 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, (IÎ 95%: 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, (IÎ 95%: 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, (IÎ 95%: 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 (ÎI 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% (ÎI 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 (ÎI 95%: 5,5, 10,8). Răspunsul PSA a fost de 23,2% (ÎI 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 (ÎI 95%: 5,7, 8,3). Răspunsul PSA a fost de 22,1% (ÎI 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

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de enzalutamidă au fost observate la pacienți la 1-2 ore după administrare. Pe baza rezultatelor dintr-un 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 transportorul Pgp de eflux sau pentru BCRP. În starea de platou, valorile medii ale C_{max} pentru enzalutamidă și metabolitul său activ sunt 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (coeficient de variație [CV] de 23%) și, respectiv, 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV 30%).

Alimentele nu au niciun efect semnificativ clinic asupra gradului de absorbție. În studiile clinice, enzalutamida 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% până la 98% de proteinele plasmatiche, mai ales de albumină. Metabolitul activ se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatiche. Nu a existat nicio deplasare de pe locurile de legare de proteinele plasmatiche 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-dezmetil 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-dezmetil 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-dezmetil 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/h.

După administrarea pe cale orală de C¹⁴-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-dezmetil enzalutamida nu este un substrat pentru gp-P sau BRCP.

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 μmol/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 (ClCr) sunt ≥ 30 ml/minut (estimat prin formula de calcul Cockcroft și Gault). Enzalutamida nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 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

Insuficiența 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 aparținut rasei albe. Pe baza datelor farmacocinetice provenite din studii 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.

Vârșnici

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 embrio-fetale și modificări externe și scheletice. Nu au fost realizate studii privind fertilitatea cu enzalutamidă, dar în studiile efectuate la șobolan (4 și 26 de săptămâni) și câine (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 șoarece (4 săptămâni), la șobolan (4 și 26 de săptămâni) și la câine (4, 13 și 39 de săptămâni), modificările asociate cu enzalutamida, apărute la nivelul organelor aparatului reproductiv, au fost scăderea greutateii organelor cu atrofia prostatei și epididimului. La șoarece (4 săptămâni) și câine (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 șobolan și hipospermie și degenerescența tubilor seminiferi la câine. Au fost observate diferențe între femele și masculi la nivelul glandelor mamare la șobolan (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 metabolii săi sunt transferați la fetoși. După administrarea orală a izotopului de C^{14} -enzalutamidă marcat 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 fetoși 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 fetoși 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 metabolii săi sunt secretați în lapte. După administrarea orală a izotopului de C^{14} -enzalutamidă marcat 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 durată 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 ($ASC_{24h} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), similar cu expunerea clinică ($ASC_{24h} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) la pacienții cu mCPRC cărora li s-au administrat 160 mg pe zi.

La șobolani, administrarea zilnică 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

Conținut capsulei

Caprilcaproil macrogolgliceride

Butilhidroxianisol (E320)

Butilhidroxitoluen (E321)

Capsula

Gelatină 160

Sorbitol lichid parțial dehidratat

Glicerol (E422)

Dioxid de titan (E171)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie din carton care conține blistere din PVC/PCTFE -A1

Ambalaj cu 28, 112, 120 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Enzalutamidă Rhei nu trebuie manipulat de către alte persoane în afara pacientului sau persoanele care asigură îngrijirea acestuia. Pe baza mecanismului său de acțiune și a toxicității embrion-fetale observate la șoarece, enzalutamida poate dăuna unui făt în curs de dezvoltare. Femeile gravide sau care pot rămâne gravide nu trebuie să manipuleze capsulele de enzalutamidă deteriorate sau deschise fără echipament de protecție, de exemplu, mănuși. Vezi pct. 5.3, Date preclinice de siguranță.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rhei Life d.o.o.
Dunajska cesta 136
1000 Ljubljana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16043/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025