

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enzalutamidă Sandoz 40 mg comprimate filmate

Enzalutamidă Sandoz 80 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enzalutamidă Sandoz 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 40 mg enzalutamidă.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 58 mg (sub formă de monohidrat).

Enzalutamidă Sandoz 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 80 mg enzalutamidă.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 116 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Enzalutamidă Sandoz 40 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galbenă, marcat cu „EN” pe o față și „40” pe cealaltă față; diametru 10,5 – 11,3 mm.

Enzalutamidă Sandoz 80 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galbenă, marcat cu „EN” pe o față și „80” pe cealaltă față; lungime 16,9 – 17,7 mm; lățime 8,9 – 9,7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Enzalutamidă Sandoz este indicat pentru:

- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic, sensibil la tratament hormonal (NPSTHm), la bărbați adulți, în asociere cu terapia de deprivare androgenică (vezi pct. 5.1).

- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu non-metastatic rezistent la castrare (NPRC), cu risc înalt, la bărbați adulți (vezi pct. 5.1).
- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți 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.).
- tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu enzalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști, cu experiență în tratamentul medical al neoplasmului de prostată.

##### Doze

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

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

Dacă un pacient omite doza de Enzalutamidă Sandoz la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede față de ora obișnuită. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad  $\geq 3$  sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad  $\leq 2$ , apoi se reia tratamentul 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 este întrerupt, 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). A fost observat un timp de înjumătățire a medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență renală*

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

### *Copii și adolescenți*

Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația privind tratamentul bărbaților adulți cu NPRC și HPSTHm.

### Mod de administrare

Enzalutamidă Sandoz este destinat administrării orale. Comprimatele filmate nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate, ci trebuie înghițite întregi, cu apă, și pot fi administrate cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Femeile gravide sau care pot deveni gravide (vezi pct. 4.6 și 6.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale**

### Risc de convulsii

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

### Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile

Au existat raportări rare ale sindromului 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 incluzând convulsii, cefalee, confuzie, orbire și alte tulburări neurologice și vizuale, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Un diagnostic de SEPR necesită confirmare prin imagistică cerebrală, de preferat imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea Enzalutamidă Sandoz la pacienții care dezvoltă SEPR.

### Al doilea cancer primar

În studii clinice au fost raportate cazuri de neoplazii primare apărute secundar la pacienții tratați cu enzalutamidă. În studiile clinice de fază 3, cel mai frecvent raportate evenimente la pacienții tratați cu enzalutamidă și cu frecvență mai mare decât placebo, au fost cancerul vezicii urinare (0,3%), adenocarcinomul colonului (0,2%), carcinom cu celule de tranziție (0,2%) și carcinom cu celule de tranziție a vezicii urinare (0,1%).

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze prompt medicului dacă observă semne de sângerare gastrointestinală, hematurie macroscopică, sau alte simptome, cum ar fi disuria, sau imperiozitate micțională, apărute în timpul tratamentului cu enzalutamidă.

### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Enzalutamida este un inductor enzimatic puternic și poate să determine 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 monitorizarea eficacității sau a concentrațiilor plasmatice.

Administrarea concomitentă cu warfarina și anticoagulante de tip cumarinic trebuie evitată. Dacă Enzalutamidă Sandoz este administrată concomitent cu un anticoagulant metabolizat de CYP2C9 (cum este warfarina sau acenocumarolul), trebuie efectuată în plus 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 la pacienții cu insuficiență hepatică severă, posibil asociat distribuției crescute în țesuturi. Relevanța clinică a acestei observații rămâne necunoscută. Cu toate acestea se anticipează o prelungire a 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 enzimaticice (vezi pct. 4.5).

#### Afecțiuni cardiovasculare recente

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), sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”), cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este  $\geq 45\%$ , bradicardie sau hipertensiune arterială necontrolată. Aceste aspecte trebuie luate în considerare dacă Enzalutamidă Sandoz este prescris acestor pacienți.

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

La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție al torsadei vârfurilor înainte de începerea tratamentului cu Enzalutamidă Sandoz.

#### Utilizarea concomitentă cu chimioterapie

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

#### Reacții de hipersensibilizare

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

#### Enzalutamidă Sandoz conține lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Enzalutamidă Sandoz conține sodiu

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

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

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

##### *Inhibitori ai CYP2C8*

CYP2C8 joacă un rol important în eliminarea enzalutamidei și în formarea metabolitului său activ. După administrarea orală a inhibitorului puternic CYP2C8, gemfibrozil (600 mg de două ori pe zi) la bărbați sănătoși, aria de sub curbă (ASC) pentru enzalutamidă a crescut cu 326%, în timp 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 timp 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 timp 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 Enzalutamidă Sandoz 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 timp ce  $C_{max}$  a rămas nemodificată. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Enzalutamidă Sandoz 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; astfel, este anticipată interacțiunea cu multe medicamente utilizate frecvent, care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori. Scăderea concentrațiilor plasmatiche poate fi semnificativă și poate conduce la pierderea sau scăderea efectului clinic. De asemenea, există riscul creșterii formării metaboliților 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, pot fi induse proteinele de transport P-gp și probabil și alți transportori, de exemplu, proteina 2 asociată rezistenței la poli-medicație (MRP2), proteina asociată

rezistenței la cancerul mamar (BCRP) 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, Enzalutamidă Sandoz (160 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii docetaxelului administrat pe cale intravenoasă (75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni). ASC a docetaxelului a scăzut cu 12% [raportul mediei geometrice (RMG) =0,882 (Î 90%: 0,767; 1,02)] în timp ce C<sub>max</sub> a scăzut cu 4% [RMG= 0,963 (Î 90%: 0,834; 1,11)].

Sunt anticipate 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 vor fi evitate sau utilizate cu precauție. Riscul de afectare hepatică după administrarea de paracetamol se presupune a fi 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)
- Anticoagulante (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, digoxină)
- Corticosteroizi (de exemplu, dexametazonă, prednisolon)
- Medicamente antiretrovirale (de exemplu, indinavir, ritonavir)
- Hipnotice (de exemplu, diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresoare (de exemplu, tacrolimus)
- Inhibitor al pompei de protoni (de exemplu, omeprazol)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, atorvastatină, simvastatină)
- Medicamente de substituție a funcției tiroidiene (de exemplu, levotiroxină)

Potențialul deplin de inducție al enzalutamidei ar putea 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 să fie 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 considerată ajustarea dozei. Având în vedere 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 ar putea 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 CYP1A2 sau CYP2C8 este administrat concomitent cu Enzalutamidă Sandoz.

#### *Substraturi pentru P-gp*

Datele *in vitro* arată că enzalutamida poate fi un inhibitor al transportorului glicoproteină-P (P-gp) de eflux. Efectul enzalutamidei asupra substraturilor P-gp nu a fost evaluat *in vivo*; totuși, în condițiile utilizării clinice, enzalutamida poate fi inductor de P-gp prin activarea receptorului nuclear pregnan X (PXR).

Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru P-gp (de exemplu, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină) trebuie utilizate cu prudență atunci când se administrează concomitent cu Enzalutamidă Sandoz și pot necesita ajustarea dozelor pentru menținerea concentrațiilor plasmatice optime.

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

Pe baza datelor obținute *in vitro*, inhibarea BCRP și 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 hormoni androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Enzalutamidă Sandoz cu medicamente cunoscute că prelungesc 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), medicamente antiaritmice, 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, Enzalutamidă Sandoz 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 Enzalutamidă Sandoz în sarcină și acest medicament nu este indicat pentru utilizarea la femei aflate la vârsta fertilă. Acest medicament poate provoca efecte adverse asupra fătului sau pierderea potențială a 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 săi sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul și timp de 3 luni după oprirea tratamentului cu enzalutamidă. 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 și timp de 3 luni după oprirea tratamentului. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### Sarcina

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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

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

Enzalutamidă Sandoz poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, având în vedere că au fost raportate reacții psihice și neurologice, inclusiv convulsie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți asupra riscului posibil de apariție a unui eveniment psihic sau neurologic atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje. Nu au fost efectuate studii care să stabilească 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 căderi. Alte reacții adverse importante includ tulburări cognitive și neutropenie.

Convulsiile au apărut la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, la 0,1% 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).

#### 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 MeDRA pe organe, aparate și sisteme	Reacție adversă și frecvență
Tulburări hematologice și limfatic	Mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie Cu frecvență necunoscută* : trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută* : edemul feței, edemul limbii, edemul buzei, edemfaringian
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 Mai puțin frecvente: tulburări cognitive, convulsii <sup>¥</sup> Cu frecvență necunoscută* : sindromul encefalopatiei posterioare reversibile
Tulburări cardiace	Frecvente: boală cardiacă ischemică <sup>†</sup> Cu frecvență necunoscută* : prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: bufeuri, hipertensiune arterială
Tulburări gastrointestinale	Cu frecvență necunoscută* : greață, vărsături, diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: xerodermie, prurit Cu frecvență necunoscută* : erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente: fracturi <sup>‡</sup> Cu frecvență necunoscută* : mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară, dorsalgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente: ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: astenie, fatigabilitate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente: căderi

\* Raportări spontane din experiența după punerea pe piață

¥ Așa cum au fost evaluate după SMQ-uri *Convulsii*, inclusiv convulsii, convulsii grand mal, convulsii parțiale complexe, convulsii parțiale și stare epileptică. Acestea includ cazuri rare de convulsii cu complicații care duc la deces.

† Așa cum au fost evaluate după SMQ-uri *Infarct miocardic* și *Alte boli cardiace ischemice*, incluzând următorii termeni preferați, observați la cel puțin doi pacienți în studii randomizate, controlate cu placebo, în faza 3: angina pectorală, boala arterială coronariană, infarcturi miocardice, infarct

miocardic acut, sindrom coronarian acut, angină instabilă, ischemie miocardică și arterioscleroză coronariană.

‡ Includ toți termenii preferați legați de cuvântul „fractură” a oaselor.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### *Convulsii*

În studiile clinice controlate, 22 de pacienți (0,5%) au prezentat convulsii din 4168 pacienți tratați cu o doză zilnică de 160 mg enzalutamidă, în timp ce trei pacienți (0,1%) care au administrat placebo și un pacient (0,3%) care a administrat bicalutamidă au prezentat convulsii. Doza pare a fi un factor de prognostic important al riscului de apariție a convulsiilor, așa cum se reflectă în datele preclinice și datele dintr-un studiu de creștere a dozei. În studiile clinice controlate, au fost excluși pacienții cu convulsii anterioare sau factori de risc pentru convulsii.

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

Mecanismul prin care enzalutamida poate scădea pragul convulsiilor este necunoscut, dar ar putea fi legat de datele obținute din studii *in vitro* care arată că enzalutamida și metabolitul său activ se leagă de activitatea canalului pentru ionii 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 a apărut la 3,7% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă plus ADT, comparativ cu 1,5% pacienți tratați cu placebo plus ADT. Cincisprezece (0,4%) pacienți tratați cu enzalutamidă și 2 (0,1%) pacienți tratați cu placebo au prezentat un eveniment cardiac ischemic care a dus la deces.

### 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 direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

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

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există antidot pentru enzalutamidă. În caz de supradozaj, tratamentul cu enzalutamidă trebuie oprit și trebuie inițiate măsuri generale de susținere, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică de 5,8 zile. Pacienții pot prezenta un risc crescut de convulsii în urma unei supradoze.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

Neoplasmul de prostată este cunoscut ca fiind sensibil la hormonii androgeni și răspunde la inhibarea semnalizării receptorilor hormonilor androgeni. În ciuda nivelurilor scăzute sau chiar nedetectabile de androgeni serici, semnalizarea receptorilor androgeni continuă să promoveze evoluția bolii. Stimularea creșterii celulelor tumorale prin intermediul receptorului androgen necesită localizare nucleară și legare la ADN. Enzalutamida este un inhibitor potent al semnalizării receptorilor androgeni care blochează mai mulți pași în calea de semnalizare a receptorilor androgeni. Enzalutamida inhibă competitiv legarea hormonilor androgeni de receptorii androgenici, și, prin urmare, inhibă translocarea nucleară a receptorilor activați și inhibă asocierea receptorilor androgenici activați cu ADN-ul, chiar și în condițiile supra-expresiei 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 canceroase și regresia tumorii. În studiile preclinice, enzalutamida nu a prezentat activitate agonistă a receptorilor androgeni.

#### Efecte farmacodinamice

Într-un studiu clinic de fază 3 (AFFIRM) la pacienții la care chimioterapia anterioară cu docetaxel a eșuat, 54% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă, față de 1,5% dintre pacienții care au administrat placebo, au prezentat cel puțin o scădere cu 50% față de valoarea inițială a nivelurilor PSA.

Într-un alt studiu clinic 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 valoarea inițială), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 78,0% față de 3,5% (diferență = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Într-un studiu clinic de fază 2 (TERRAIN) la pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterior, pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată totală de răspuns PSA semnificativ mai mare (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  de la valoarea inițială), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat bicalutamidă, 82,1% față de 20,9% (diferență = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

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

În studiul clinic MDV3100-09 (STRIVE) privind NPRC în stadiu non-metastatic și metastatic, pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată totală de răspuns PSA confirmată semnificativ mai mare (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială) comparativ cu pacienții

căroră li s-a administrat bicalutamidă, 81,3% față de 31,3% (diferență = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

În studiul clinic MDV3100-14 (PROSPER) al NPRC în stadiu non-metastatic, pacienții căroră li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată de răspuns PSA confirmată semnificativ mai mare (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială), comparativ cu pacienții căroră 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 trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo [MDV3100-14 (PROSPER), NPRC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] a pacienților cu neoplasm de prostată progresiv care au prezentat o evoluție a bolii când li s-a administrat terapie de deprivare androgenică [analog LHRH sau după orhiectomie bilaterală]. Studiul PREVAIL a înscris pacienți cu NPRC în stadiu metastatic, căroră nu li s-a administrat anterior chimioterapie; în timp ce studiul AFFIRM a inclus pacienți cu NPRC metastatic căroră li s-a administrat docetaxel anterior; iar studiul PROSPER a inclus pacienți cu NPRC non-metastatic. În plus, eficacitatea la pacienții cu HPSTHm a fost, de asemenea, stabilită într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, multicentric, controlat cu placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Toți pacienții au fost tratați cu un analog LHRH sau au suferit orhiectomie bilaterală.

În cadrul grupului cu tratament activ, enzalutamida a fost administrată pe cale orală în doză de 160 mg pe zi. În cele patru studii clinice (ARCHES, PROSPER, AFFIRM și PREVAIL), pacienții au primit placebo în brațul de control, iar pacienților li s-a permis, dar nu li s-a impus să administreze prednison (doza maximă zilnică admisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent).

Modificările concentrației serice PSA nu anticipează întotdeauna în mod independent beneficii clinice. Prin urmare, în cele patru studii s-a recomandat menținerea pacienților pe tratamentele lor de studiu până la îndeplinirea criteriilor de întrerupere a administrării, după cum se specifică mai jos pentru fiecare studiu.

#### *Studiul 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienți cu NPSTH în stadiu metastatic)*

Studiul ARCHES a inclus 1150 de pacienți cu HPSTHm, randomizați în raport 1: 1 pentru a li se administra tratament cu enzalutamidă plus ADT sau placebo plus ADT (ADT definit ca analog de LHRH sau orhiectomie bilaterală). Pacienților li s-a administrat enzalutamidă 160 mg o dată pe zi ( $N = 574$ ) sau placebo ( $N = 576$ ).

Au fost eligibili pacienții cu cancer de prostată în stadiu metastatic, documentat prin rezultat pozitiv la scanarea osoasă (pentru boală osoasă) sau leziuni metastatice la tomografie sau RMN (pentru țesutul moale). Nu au fost eligibili pacienții la care răspândirea bolii a fost limitată la ganglionii limfatici pelvieni regionali. Pacienților li s-a permis să administreze până la 6 cicluri de terapie cu docetaxel, cu finalizarea tratamentului în 2 luni din ziua 1 și nici o dovadă a progresiei bolii în timpul sau după finalizarea terapiei cu docetaxel. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute sau suspectate sau boală leptomeningeală activă sau cu antecedente de convulsii sau orice afecțiune care poate predispuce la convulsii.

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 70 de ani în ambele grupuri de tratament. Majoritatea pacienților din populația totală au fost caucazieni (80,5%); 13,5% erau asiatici și 1,4% negri. 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 în funcție de volumul scăzut sau volumul crescut de boală și de terapia anterioară cu docetaxel pentru neoplasmul de prostată. Treizeci și șapte la sută dintre pacienți au prezentat un volum redus de boală și 63% dintre pacienți au avut un volum crescut al bolii. Optzeci și doi la sută dintre pacienți nu au primit terapie anterioară cu docetaxel, 2% au primit 1-5 cicluri și 16% au primit 6 cicluri anterioare. Nu a fost permis tratamentul concomitent cu docetaxel.

Supraviețuirea fără progresia bolii documentată radiologic (rPFS), bazată pe revizuirea centrală independentă, a fost obiectivul principal, definit ca timpul de la randomizare până la primele dovezi obiective ale evoluției bolii decelate radiologic sau deces (din orice cauză din momentul randomizării până la 24 de săptămâni de la întreruperea administrării medicamentului studiat), oricare dintre acestea a avut loc prima.

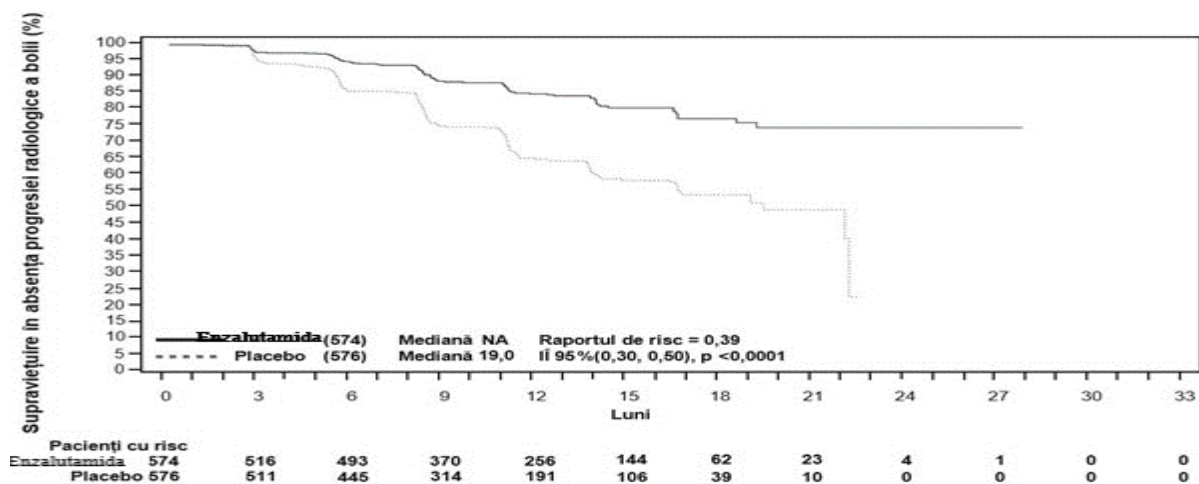
Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 61% a riscului apariției unui eveniment rPFS comparativ cu placebo [RR = 0,39 (ÎI 95%: 0,30; 0,50);  $p < 0,0001$ ]. Au fost observate rezultate rPFS consecvente la pacienții cu volum mare sau mic de boală și la pacienții cu și fără terapie anterioară cu docetaxel. Timpul mediu până la un eveniment rPFS nu a fost atins în brațul în care s-a administrat enzalutamidă și a fost de 19,0 luni (ÎI 95%: 16,6; 22,2) în brațul în care s-a administrat placebo.

**Tabelul 2. Rezumat al eficacității la pacienții tratați fie cu enzalutamidă, fie cu placebo în studiul ARCHES (analiza intenției de tratare)**

	<b>Enzalutamidă plus ADT (N = 574)</b>	<b>Placebo plus ADT (N=576)</b>
<b>Supraviețuirea în absența Progresiei Radiologice a bolii</b>		
Număr de evenimente (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Risc relativ (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,39 (0,30; 0,50)	
Valoare p <sup>2</sup>	$p < 0,0001$	

NR = Nu a fost atins.

1. Calculat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley
2. Stratificat după volumul bolii (reduc sau crescut) și utilizare anterioară a docetaxel (da sau nu)



**Figura 1. Curba Kaplan-Meier privind of rPFS în studiul ARCHES (analiza intenției de tratare)**

Obiectivele finale cheie secundare privind eficacitatea, evaluate în studiu, au fost timpul până la progresia PSA, timpul până la începerea noii terapii antineoplazice, rata PSA nedetectabilă (scădere până la  $<0,2$  pg/l) și rata obiectivă de răspuns (RECIST 1.1 bazat pe revizuire independentă). S-au demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice la pacienții tratați cu enzalutamidă în comparație cu placebo pentru toate aceste obiective finale secundare.

Prima analiză intermediară pre-specificată pentru supraviețuirea generală a fost realizată la momentul analizei rPFS. La prima analiză intermediară, datele generale de supraviețuire nu au fost mature și nu au arătat o diferență semnificativă statistic la pacienții tratați cu enzalutamidă în comparație cu placebo [RR = 0,81 (Î 95%: 0,53; 1,25),  $p = 0,3361$ ].

#### *Studiul MDV3100-14 (PROSPER) (pacienți cu NPRC în stadiu non-metastatic)*

Studiul PROSPER a inclus 1401 pacienți, cu NPRC asimptomatic, de risc crescut, în stadiu non-metastatic, care au continuat administrarea terapiei cu deprivare de hormoni androgeni (ADT; definită ca analog de LHRH sau orhiectomie bilaterală anterioară). Pacienții trebuiau să prezinte un timp de dublare a valorii  $\leq 10$  luni,  $PSA \geq 2$  ng/ml și confirmarea bolii în stadiu non-metastatic conform unei revizuirii centrale, independente, în regim orb (BICR).

Au fost acceptați pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (NYHA Clasa I sau II) și pacienții care au luat medicamente asociate cu scăderea pragului convulsiilor. Au fost excluși pacienții cu antecedente de convulsii, o afecțiune care i-ar putea predispuce la convulsii, sau anumite tratamente anterioare pentru neoplasmul de prostată (adică chimioterapie, ketoconazol, acetat de abirateronă, aminoglutetimidă și/sau enzalutamidă).

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a administra enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 933) sau placebo (N = 468). Pacienții au fost stratificați în funcție de timpul de dublare

al antigenului specific de prostată (PSA) (PSADT) (<6 luni sau ≥ 6 luni) și utilizarea agenților care vizează oasele (da sau nu).

Caracteristicile demografice și inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 74 de ani în brațul în care s-a administrat enzalutamidă și de 73 de ani în brațul în care s-a administrat placebo. Majoritatea pacienților (aproximativ 71%) din studiu au fost caucazieni; 16% au fost asiatici și 2% de rasă neagră. Optzeci și unu la sută (81%) dintre pacienți au avut un scor de performanță ECOG de 0, iar 19% pacienți au avut un scor de performanță ECOG de 1.

Supraviețuirea fără metastaze (MFS) a fost obiectivul final principal, definit ca timpul de la randomizare la progresia radiografică sau deces, în termen de 112 zile de la întreruperea tratamentului, fără dovezi de progresie radiografică, oricare dintre acestea are loc prima. Obiectivele finale secundare evaluate în studiu au fost timpul pentru progresia PSA, timpul pentru prima utilizare a noii terapii antineoplazice (TTA), supraviețuirea generală (SG). Obiectivele finale secundare suplimentare au inclus timpul pentru prima utilizare a chimioterapiei citotoxice și supraviețuirea fără chimioterapie. Vezi rezultatele de mai jos (Tabelul 3).

Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 71% a riscului relativ de progresie radiografică sau deces în comparație cu placebo [RR = 0,29 (ÎI 95%: 0,24; 0,35), p < 0,0001]. MFS mediană a fost de 36,6 luni (ÎI 95%: 33,1, NR) în brațul în care s-a administrat enzalutamidă față de 14,7 luni (ÎI 95%: 14,2; 15,0) în brațul în care s-a administrat placebo. Rezultate MFS consecvente au fost, de asemenea, observate în toate sub-grupurile de pacienți pre-sificate, inclusiv PSADT (<6 luni sau ≥ 6 luni), regiunea demografică (America de Nord, Europa, restul lumii), vârsta (< 75 sau ≥ 75), utilizarea prealabilă a unui agent care vizează oasele (da sau nu) (vezi Figura 2).

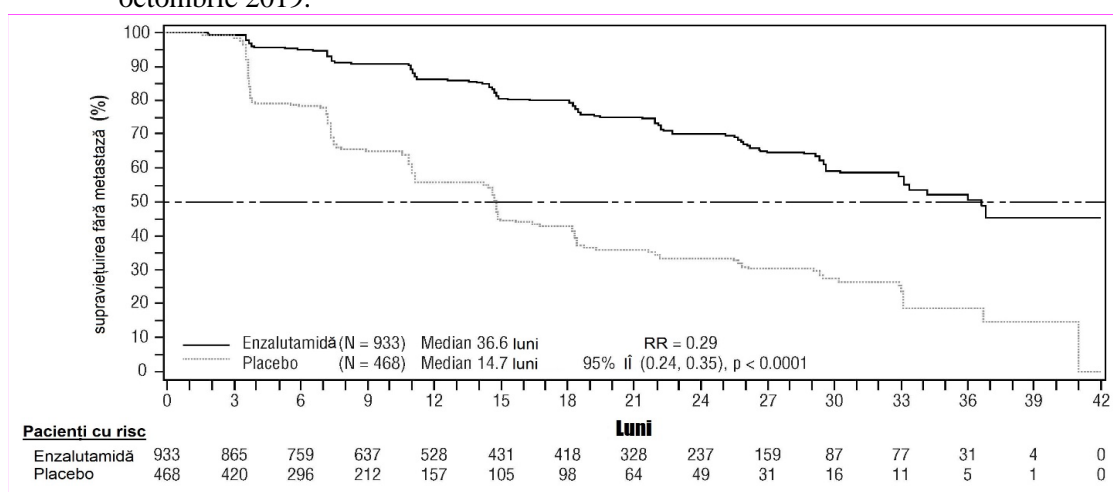
**Tabelul 3: Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în studiul PROSPER (analiza intenției de tratare)**

	<b>Enzalutamidă (N = 933)</b>	<b>Placebo (N = 468)</b>
<b>Criteriu final principal</b>		
<b>Supraviețuire fără metastaze</b>		
Număr de evenimente (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Risc relativ (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,29 (0,24; 0,35)	
Valoare p <sup>3</sup>	p < 0,0001	
<b>Criterii finale cheie secundare privind eficacitatea</b>		
<b>Supraviețuire generală<sup>4</sup></b>		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	67,0 (64,0, NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Risc relativ (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,734 (0,608; 0,885)	
Valoare p <sup>3</sup>	p = 0,0011	
<b>Timpul până la progresia PSA</b>		
Număr de evenimente (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	37,2 (33,1, NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Risc relativ (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,07 (0,05; 0,08)	
Valoare p <sup>3</sup>	p < 0,0001	

<b>Timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi</b>		
Număr de evenimente (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediană, luni (Î 95%) <sup>1</sup>	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Risc relativ (Î 95%) <sup>2</sup>	0,21 (0,17; 0,26)	
Valoare p <sup>3</sup>	p < 0,0001	

NR = Nu a fost atins.

1. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.
2. RR se bazează pe un model de regresie Cox (cu tratamentul ca singură covariantă) stratificat după timpul de dublare a valorii PSA sau utilizarea anterioară sau concomitentă a unui agent care vizează oasele. RR este relativ la placebo cu < 1 favorizând enzalutamida.
3. Valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat după timpul de dublare a valorii PSA (< 6 luni, ≥ 6 luni) și utilizarea anterioară sau concomitentă a unui agent care vizează osul (da, nu).
4. Pe baza unei analize intermediare specificate cu data de centralizare a datelor din 15 octombrie 2019.

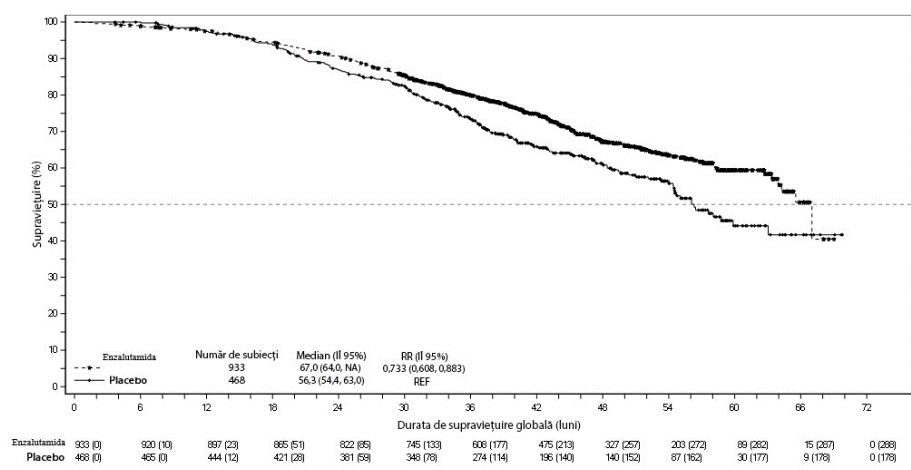


**Figura 2: Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără metastaze în studiul PROSPER (analiza intenției de tratare)**

La analiză finală privind supraviețuirea generală, efectuată când au fost observate 466 de decese, o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale a fost demonstrată la pacienții randomizați în vederea administrării de enzalutamidă în comparație cu pacienții randomizați în vederea administrării placebo cu o reducere a riscului de deces cu 26,6% [risc relativ (RR) = 0,734, (Î 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (vezi Figura 3). Timpul median de urmărire a fost de 48,6 respectiv 47,2 luni pentru grupurile cu enzalutamidă și, respectiv, placebo.

Treizeci și trei la sută dintre pacienții tratați cu enzalutamidă și 65% dintre pacienții tratați cu placebo li s-a administrat cel puțin o terapie antineoplazică ulterioară care poate prelungi supraviețuirea generală.



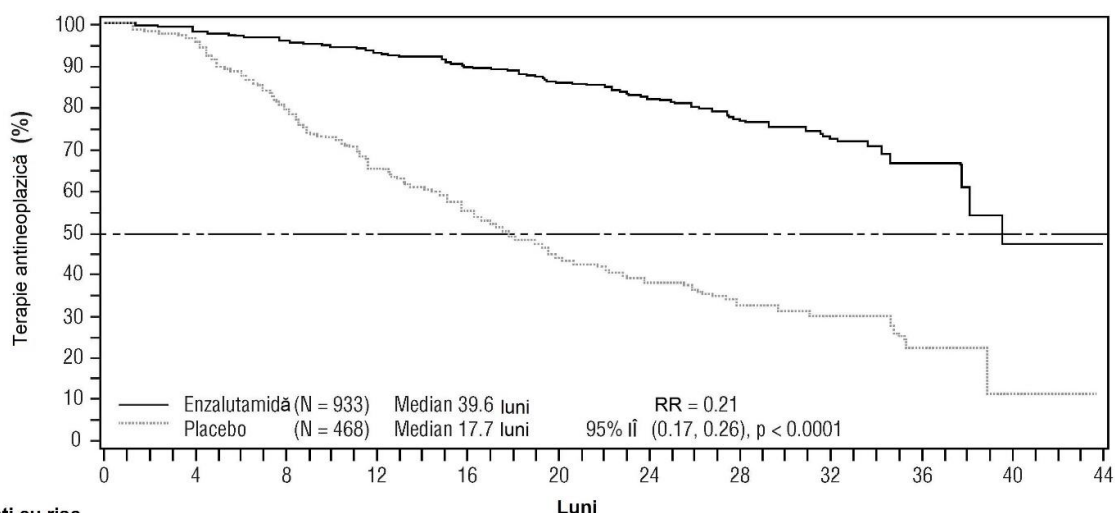


<b>Enzalutamidă</b>	933(0)	920 (10)	897 (23)	865 (51)	822 (85)	745 (133)	608 (177)	475 (213)	327 (257)	203 (272)	89 (282)	15 (287)	0 (288)
<b>Placebo</b>	468 (0)	465 (0)	444 (12)	421 (28)	381 (59)	348 (78)	274 (114)	196 (140)	140 (152)	87 (162)	30 (177)	9 (178)	0 (178)

**Figura 3: Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală în studiul PROSPER (analiza intenției de tartare)**

Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 93% a riscului relativ de progresie PSA comparativ cu placebo [RR = 0,07 (ÎÎ 95%: 0,05; 0,08),  $p < 0,0001$ ]. Timpul mediu până la progresia PSA a fost de 37,2 luni (ÎÎ 95%: 33,1, NR) în brațul în care s-a administrat enzalutamidă față de 3,9 luni (ÎÎ 95%: 3,8; 4,0) brațul în care s-a administrat placebo.

Enzalutamida a demonstrat o întârziere semnificativă statistic în timpul primei utilizări a terapiei antineoplazice noi în comparație cu placebo [RR = 0,21 (ÎÎ 95%: 0,17; 0,26),  $p < 0,0001$ ]. Timpul median pentru prima utilizare a terapiei antineoplazice noi a fost de 39,6 luni (ÎÎ 95%: 37,7, NR) în brațul în care s-a administrat enzalutamidă față de 17,7 luni (ÎÎ 95%: 16,2; 19,7) în brațul în care s-a administrat placebo (vezi Figura 4).



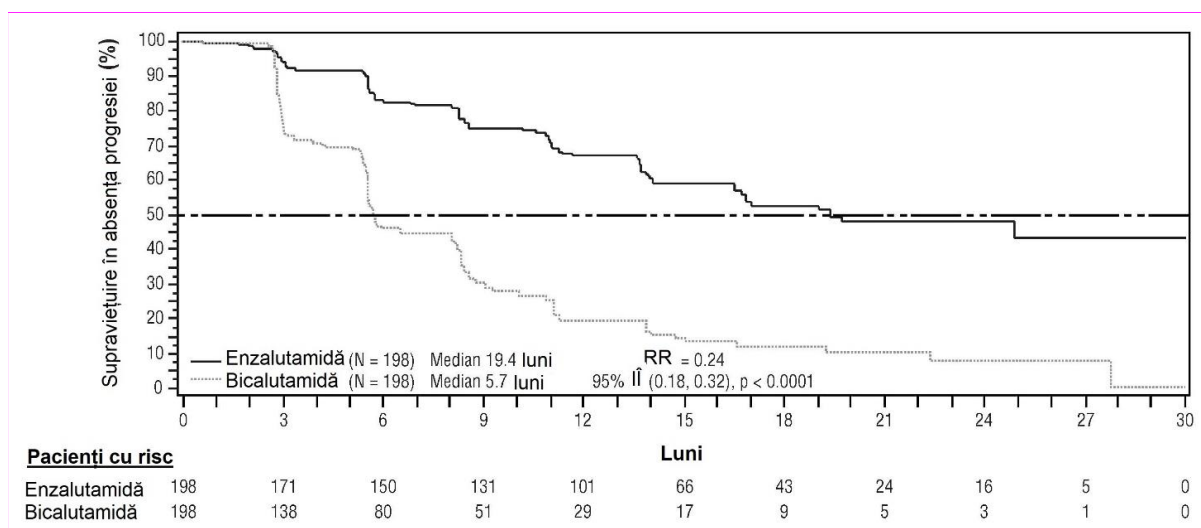
**Pacienți cu risc**

	Luni											
Enzalutamidă	933	829	729	625	526	418	313	213	121	49	7	0
Placebo	468	406	299	221	166	107	72	46	21	9	1	0

**Figura 4: Curbe Kaplan-Meier privind timpul până la utilizarea unei noi terapii antineoplazice în studiul PROSPER (analiza intenției de tratare)**

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

Studiul STRIVE a inclus 396 de pacienți cu NPRC în stadiu non-metastatic sau metastatic, care au prezentat evoluția bolii serologice sau radiologice, în ciuda terapiei primare de privare de hormoni androgeni, care au fost randomizați pentru a primi enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 198) sau bicalutamidă la o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 198). PFS a fost obiectivul final principal, definit ca timpul de la randomizare până la primele dovezi obiective ale progresiei radiografice, progresiei PSA sau decesului în timpul studiului. PFS mediană a fost de 19,4 luni (ÎÎ 95%: 16,5 - Nu a fost atins.) în grupul în care s-a administrat enzalutamidă versus 5,7 luni (ÎÎ 95%: 5,6; 8,1) în grupul în care s-a administrat bicalutamidă [RR = 0,24 (ÎÎ 95%: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Beneficiul constant al enzalutamidei față de bicalutamidă prin prisma PFS a fost observat în toate subgrupurile prespecificate de pacienți. Pentru subgrupul în stadiu metastatic (N = 139) un total de 19 din 70 (27,1%) pacienți tratați cu enzalutamidă și 49 din 69 (71,0%) pacienții tratați cu bicalutamidă au prezentat evenimente PFS (68 evenimente totale). Riscul relativ a fost de 0,24 (ÎÎ 95%: 0,14; 0,42), iar timpul mediu pentru un eveniment PFS nu a fost atins în grupul în care s-a administrat enzalutamidă față de 8,6 luni în grupul în care s-a administrat bicalutamidă (vezi Figura 5).



**Figura 5: Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii în studiul STRIVE (analiza intenției de tratament)**

*Studiul 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienți cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterior, cu NPRC în stadiu metastatic)*

Studiul TERRAIN a înscris 375 de pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie și terapie cu antiandrogeni, cu NPRC în stadiu metastatic, care au fost randomizați în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 184) sau bicalutamidă la o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 191). PFS mediană a fost de 15,7 luni pentru pacienții care au administrat enzalutamidă față de 5,8 luni pentru pacienții care au administrat bicalutamidă [RR = 0,44 (Î 95%: 0,34; 0,57), p <0,0001]. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost definită ca o dovadă obiectivă a evoluției radiologice a bolii conform revizuirii centrale independente, evenimentelor osoase, inițierii unei noi terapii antineoplazice sau decesului prin orice cauză, oricare dintre acestea a apărut prima dată. Beneficiul constant privind PFS a fost observat în toate subgrupurile prespecificate de pacienți.

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

Un total de 1717 pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici, cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra enzalutamidă pe cale orală la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 872) sau placebo pe cale orală o dată pe zi (N = 845). Au fost acceptați pacienții cu boală viscerală, pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (NYHA Clasa I sau II) și pacienții cărora li s-au administrat medicamente asociate cu scăderea pragului convulsiilor. Au fost excluși pacienții cu antecedente de convulsii sau afecțiuni care ar putea predispuce la convulsii și pacienții cu durere moderată sau severă determinată de neoplasmul de prostată. Tratamentul în cadrul studiului a continuat până la progresia bolii (dovezi ale progresiei radiologice, a unui eveniment osos asociat sau a progresiei clinice) și inițierea fie a unei chimioterapii citotoxice, fie a unui agent de investigație, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Caracteristicile demografice ale pacienților și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta medie a fost de 71 de ani (în intervalul 42 - 93), iar distribuția rasială a

fost de 77% caucazieni, 10% asiatici, 2% de rasă neagră și 11% alte rase sau rase necunoscute. Șaizeci și opt la sută (68%) dintre pacienți au avut un scor de performanță ECOG de 0, iar 32% pacienți au avut un statut de performanță ECOG de 1. Evaluarea durerii inițiale a fost 0 - 1 (asimptomatică) la 67% dintre pacienți și 2 - 3 (ușor simptomatică) la 32% dintre pacienți, așa cum este definit de Brief Pain Inventory Short Form (cea mai severă durere în ultimele 24 de ore pe o scară 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 au prezentat metastaze viscerale (pulmonare și/sau hepatice).

Obiectivele concomitente privind eficacitatea au fost supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresie din punct de vedere radiologic (rPFS). Pe lângă obiectivele concomitente, beneficiul a fost, de asemenea, evaluat folosind timpul pentru inițierea chimioterapiei citotoxice, cel mai bun răspuns general al țesuturilor moi, intervalul de timp până la primul eveniment osos, răspunsul PSA (scădere  $\geq$  50% față de valoarea inițială), timpul până la progresia PSA și timpul până la degradarea scorului total FACT-P.

Progresia radiografică a fost evaluată folosind studii imagistice secvențiale definite conform criteriilor Grupului de lucru în studiile clinice privind cancerul de prostată 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)) (pentru leziuni osoase) și/sau criteriilor de evaluare a răspunsului la tumori solide (RECIST v 1.1) (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza SAPr a utilizat evaluarea analizată la nivel central a progresiei demonstrate radiologic.

La analiza intermediară prespecificată pentru supraviețuirea totală când au fost observate 540 de decese, tratamentul cu enzalutamidă a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii generale, comparativ cu tratamentul cu placebo cu o scădere a riscului de deces de 29,4% [RR = 0,706 (Î 95%: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. O analiză actualizată a supraviețuirii a fost realizată atunci când au fost observate 784 de decese. Rezultatele acestei analize au fost în concordanță cu cele din analiza intermediară (Tabelul 4, Figura 6). La analiza actualizată, 52% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă și 81% dintre pacienții tratați cu placebo li s-au administrat tratamente terapii ulterioare pentru NPRC metastatic care poate prelungi supraviețuirea generală.

O analiză finală a datelor din studiul PREVAIL cu durata de 5 ani care a arătat o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii globale, a fost menținută la pacienții tratați cu enzalutamidă comparativ cu placebo [RR = 0,835, (Î 95%: 0,75; 0,93); valoare  $p = 0,0008$ ] în ciuda faptului că 28% dintre pacienții aflați în tratament cu placebo au trecut la enzalutamidă. Rata SG la 5 ani a fost de 26% pentru brațul de enzalutamidă, comparativ cu 21% pentru brațul placebo.

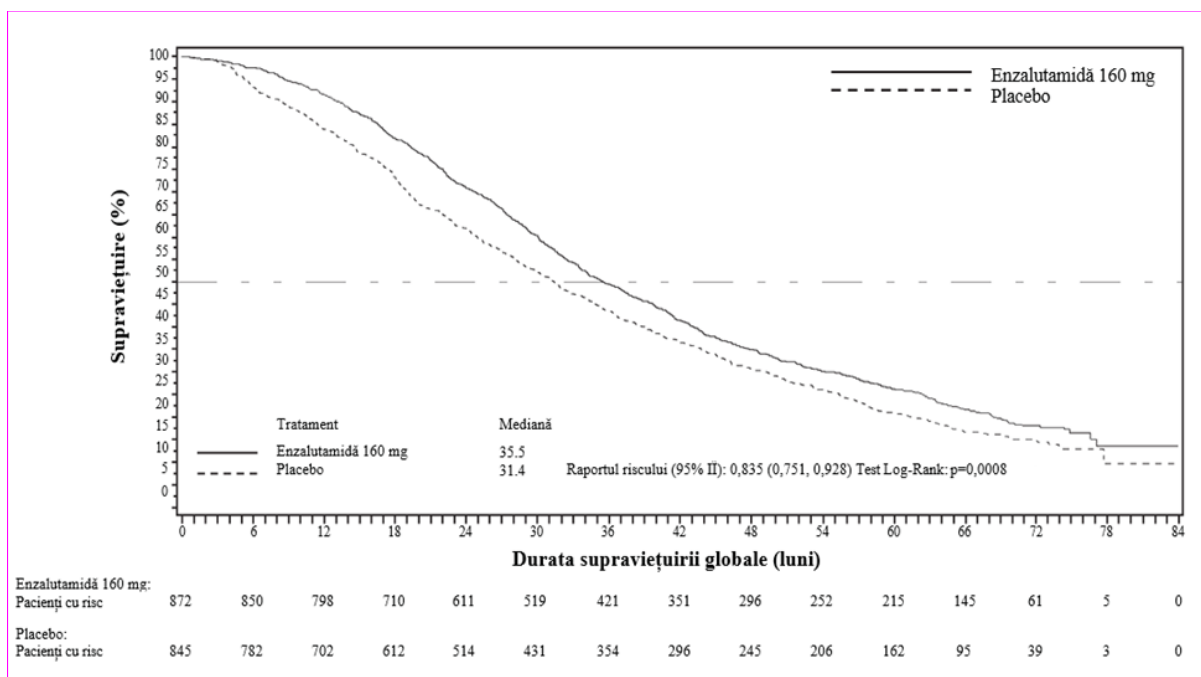
**Tabelul 4: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu enzalutamidă sau cu placebo în cadrul studiului PREVAIL (analiză tip intenție-de-a-trata)**

	<b>Enzalutamidă (N = 872)</b>	<b>Placebo (N = 845)</b>
<b>Analiza intermediară prespecificată</b>		
Număr de decese (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Supraviețuire mediană, luni (Î 95%)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
Valoare $p^1$	$p < 0,0001$	
Risc relativ (Î 95%) <sup>2</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
<b>Analiză actualizată a supraviețuirii</b>		
Număr de decese (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)

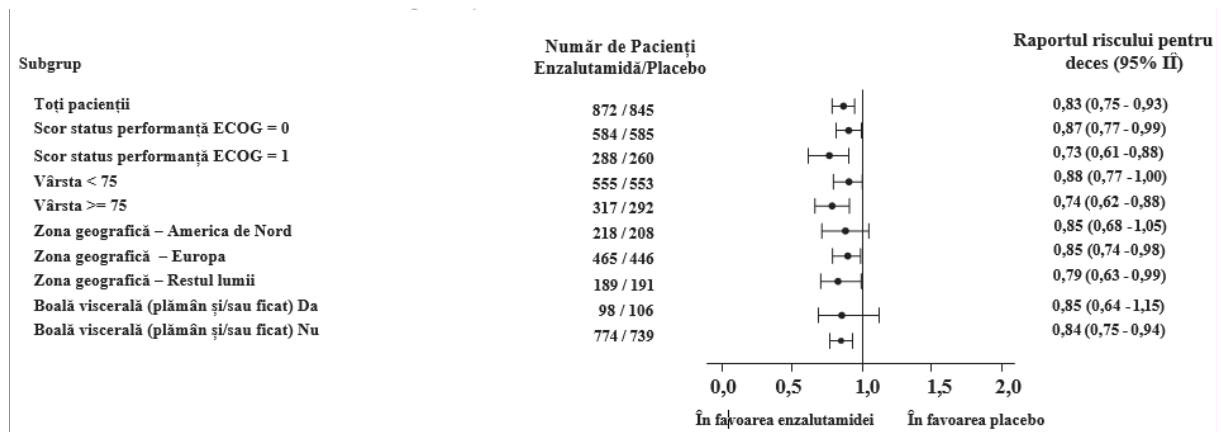
Supraviețuire mediană, luni (ÎÎ 95%)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valoare p <sup>1</sup>	p = 0,0002	
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>2</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	
Analiza supraviețuirii la 5 ani		
Număr de decese (%)	689 (79)	693 (82)
Supraviețuire mediană, luni (ÎÎ 95%)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Valoare p <sup>1</sup>	p = 0,0008	
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>2</sup>	0,835 (0,75; 0,93)	

NR = Nu a fost atins.

1. Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank nestratificat.
2. Riscul relativ este derivat dintr-un model nestratificat, proportional de riscuri. Riscul relativ < 1 este în favoarea enzalutamidei.

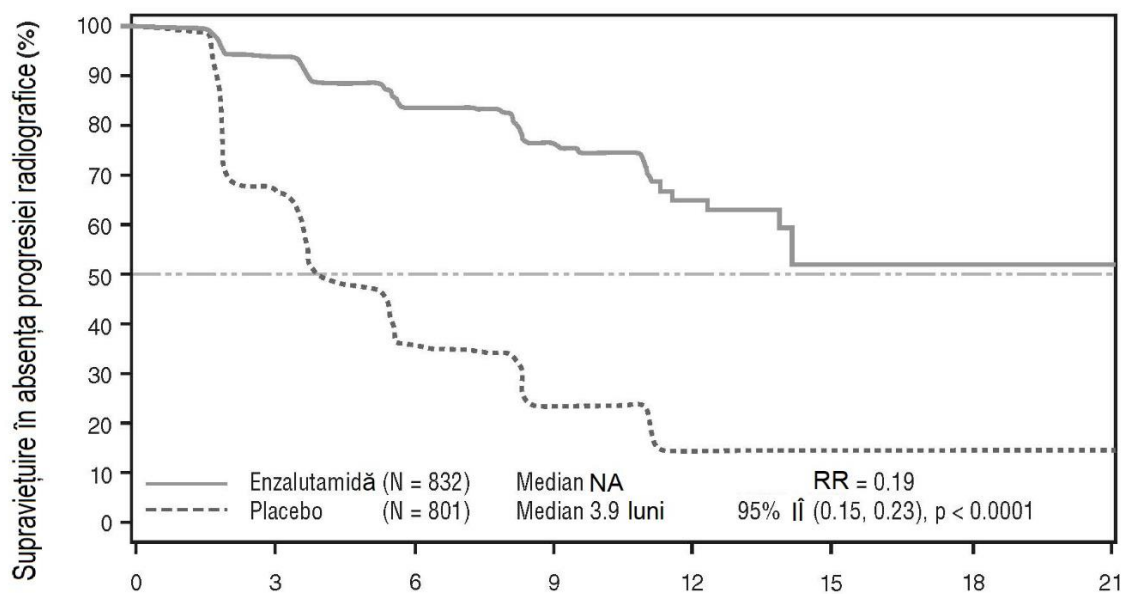


**Figura 6: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală pe baza analizei supraviețuirii la 5 ani în studiul PREVAIL (analiză tip intenție-de-a-trata)**



**Figura 7: Analiza supraviețuirii generale la 5 ani în funcție de subgrup: Risc relativ și interval de încredere 95% în studiul PREVAIL (analiză tip intenție-de-a-trata)**

La analiza rPFS pre-specificată, a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic între grupurile de tratament, cu o reducere de 81,4% a riscului de progresie radiografică sau deces [RR = 0,19 (ÎI 95%: 0,15; 0,23),  $p < 0,0001$ ]. O sută optsprezece (14%) pacienți tratați cu enzalutamidă și 321 (40%) de pacienți tratați cu placebo au prezentat un eveniment. rPFS mediană nu a fost atinsă (ÎI 95%: 13,8, Nu a a fost atins.) în grupul tratat cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni (ÎI 95%: 3,7; 5,4) în grupul tratat cu placebo (Figura 8). Beneficiul constant rPFS a fost observat în toate subgrupurile prespecificate de pacienți (de exemplu, vârsta, performanța inițială a ECOG, PSA inițial și LDH, scorul Gleason la diagnostic și boala viscerală la screening). O analiză rPFS de urmărire pre-specificată bazată pe evaluarea investigatorului a progresiei radiografice a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic între grupurile de tratament, cu reducerea riscului de progresie radiografică sau deces cu 69,3% [RR = 0,31 (ÎI 95%: 0,27; 0,35),  $p < 0,0001$ ]. rPFS mediană a fost de 19,7 luni în grupul la care s-a administrat tratament cu enzalutamidă și luni în grupul cu placebo.



<b>Pacienți cu risc</b>		<b>Luni</b>							
Enzalutamidă	832	501	240	119	32	5	1	0	
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0	

La data analizei primare, existau 1633 pacienți randomizați.

**Figura 8: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea în absența progresiei bolii în cadrul studiului PREVAIL (analiză tip intenție- de-a-trata)**

În plus față de obiectivele principale concomitente, au fost demonstrate și îmbunătățiri semnificative statistic în următoarele obiective finale definite prospectiv.

Timpul median până la inițierea chimioterapiei citotoxice a fost de 28,0 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și 10,8 luni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo [RR = 0,35 (ÎÎ 95%: 0,30; 0,40 ), p < 0,0001].

Procentul pacienților tratați cu enzalutamidă, cu boală măsurabilă la momentul inițial, care au avut un răspuns obiectiv la nivelul țesutului moale 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 privind răspunsul obiectiv la nivelul țesuturilor moi între brațele de tratament în care s-au administrat enzalutamidă și placebo a fost [53,9% (ÎÎ 95%: 48,5; 59,1), p < 0,0001]. Răspunsurile complete au fost raportate la 19,7% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă, comparativ cu 1,0% dintre pacienții tratați cu placebo, iar răspunsurile parțiale au fost raportate la 39,1% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă față de 3,9% dintre pacienții tratați cu placebo.

Enzalutamida a scăzut semnificativ riscul apariției 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 ca radioterapie sau chirurgie la nivel osos pentru neoplasmul de prostată, fractură osoasă patologică, compresie a măduvei spinării sau modificare a terapiei antineoplazice pentru tratarea durerilor osoase. Analiza a cuprins 587 evenimente la nivel osos, dintre care 389 evenimente (66,3%) au fost radiații la nivel osos, 79 de evenimente (13,5%) au constituit compresie la nivelul măduvei spinării, 70 de evenimente (11,9%) au fost fracturi osoase patologice, 45 de evenimente (7,6%) au constat în schimbarea tratamentului

antineoplazic pentru tratarea durerii osoase, iar 22 de evenimente (3,7%) au reprezentat intervenții chirurgicale la nivel osos.

Pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată de răspuns PSA total semnificativ mai mare (definită ca o reducere  $\geq 50\%$  de la valoarea inițială), comparativ cu pacienții care au primit placebo, 78,0% față de 3,5% (diferență = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Timpul mediu până la progresia PSA în funcție de criteriile PCWG2 a fost de 11,2 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă și de 2,8 luni pentru pacienții care au primit placebo [RR = 0,17 (Î 95%: 0,15; 0,20),  $p < 0,0001$ ].

Tratamentul cu enzalutamidă a scăzut riscul de degradare a FACT-P cu 37,5% comparativ cu placebo ( $p < 0,0001$ ). Timpul mediu de degradare în FACT-P a fost de 11,3 luni în grupul tratat cu enzalutamidă și 5,6 luni în grupul tratat cu placebo.

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

Eficacitatea și siguranța enzalutamidei la pacienții cu CRPC în stadiu metastatic, cărora li s-a administrat docetaxel și au utilizat un analog LHRH sau au suferit orhiectomie au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric. Un total de 1199 de pacienți au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra enzalutamidă pe cale orală la o 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 admisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent). Pacienții randomizați la oricare dintre brațele de tratament urmau să continue tratamentul până la progresia bolii (definită ca progresie radiografică confirmată sau apariția unui eveniment la nivel osos) și inițierea unui nou tratament antineoplazic sistemic, toxicitate inacceptabilă sau oprirea tratamentului.

Următoarele date demografice privind pacienții și caracteristici inițiale ale bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. Vârsta medie a fost de 69 de ani (în intervalul 41 - 92), iar distribuția rasială a fost de 93% caucazieni, 4% rasă neagră, 1% asiatici și 2% alte rase. Scorul de performanță ECOG a fost de 0 - 1 la 91,5% dintre pacienți și 2 la 8,5% dintre pacienți; 28% au avut un scor mediu Brief Pain Inventory  $\geq 4$  (scorul mediu raportat de pacienți pentru cea mai gravă durere resimțită în ultimele 24 de ore, calculate pe o perioadă de șapte zile înainte de randomizare). Majoritatea pacienților (91%) au prezentat metastaze la nivel osos și 23% au prezentat 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 predisună la convulsii (vezi pct. 4.8) și tratament cu medicamente care scad pragul la convulsii, precum și pacienți cu afecțiuni cardiovasculare semnificative clinic, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, antecedente de infarct miocardic recent sau angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (cu excepția cazului în care fracția de ejeție a fost  $\geq 45\%$ ), aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

Analiza intermediară menționată în protocol efectuată după 520 de decese a arătat superioritatea semnificativă statistic asupra supraviețuirii globale a tratamentului cu enzalutamidă comparativ cu placebo (Tabelul 5 și Figurile 10 și 11).

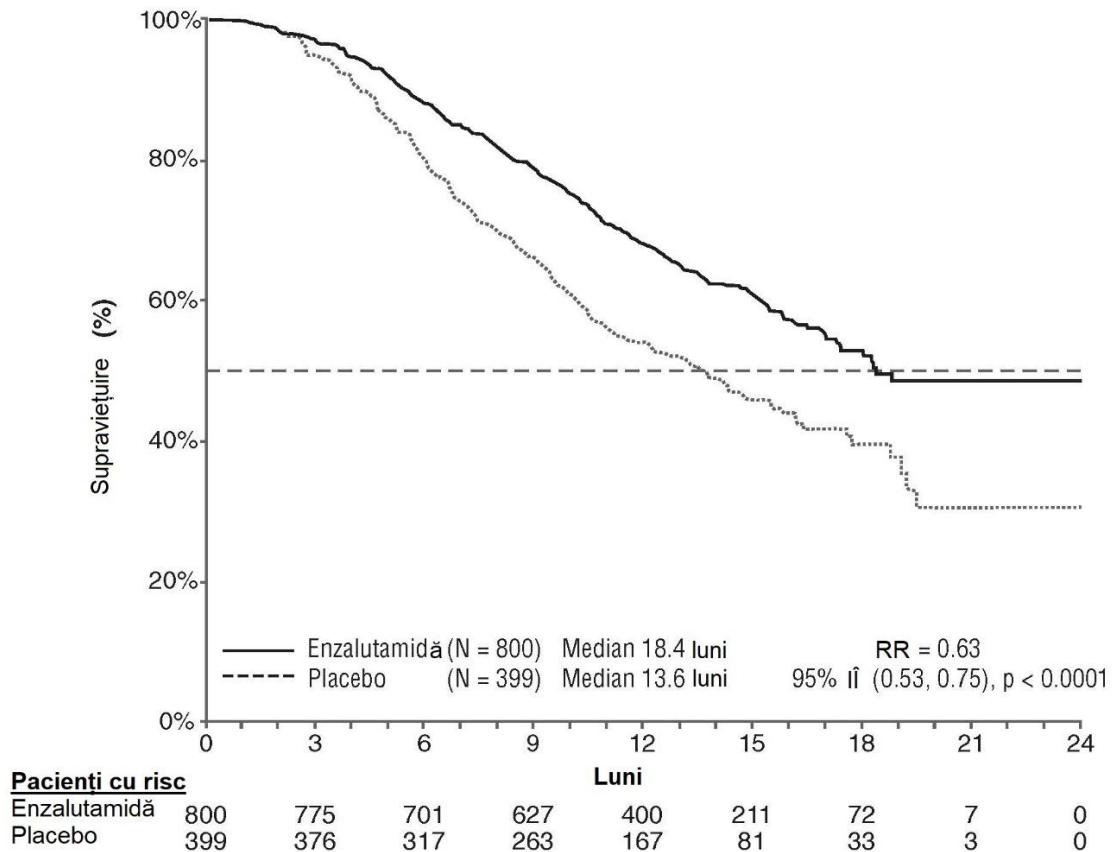


**Tabelul 5: Datele globale de supraviețuire la pacienții cărora li s-a administrat fie enzalutamidă, fie placebo în cadrul studiului AFFIRM (analiză tip intenție-de-a-trata)**

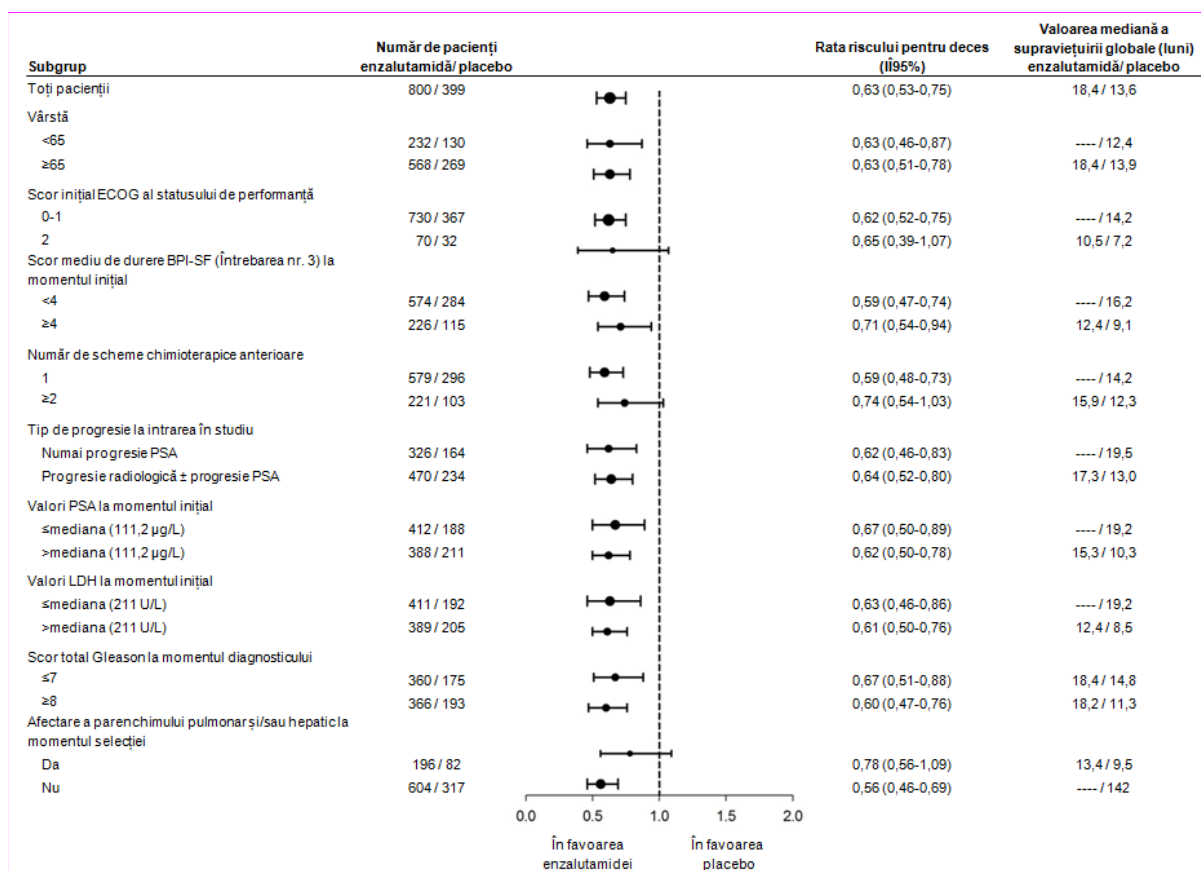
	<b>Enzalutamidă (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Decese (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Durata mediană de supraviețuire (luni) (ÎÎ 95%)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Valoare p <sup>1</sup>	p < 0,0001	
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>2</sup>	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = Nu a fost atins.

1. Valoarea p este derivată dintr-un test log rank stratificat în funcție de scorul statusului de performanță ECOG (0-1 față de 2) și scorul mediu al durerii (< 4 față de ≥ 4).
2. Riscul relativ este derivat dintr-un model stratificat proporțional al riscurilor. Riscul relativ < 1 favorizează enzalutamida.



**Figura 9: Curbele Kaplan-Meier referitoare la supraviețuirea globală în cadrul studiului AFFIRM (analiză de tip intenție-de-a-trata)**



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

**Figura 10: Supraviețuirea globală în funcție de subgrup în cadrul studiului AFFIRM– Risc relativ și interval 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 PSA confirmată de 50% sau 90% a fost de 54,0%, respectiv 24,8%, pentru pacienții tratați cu enzalutamidă, respectiv 1,5% și 0,9%, pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,0001$ ). Timpul median până la progresia PSA a fost de 8,3 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă și 3,0 luni pentru pacienții care au primit placebo [RR = 0,25 (IÎ 95%: 0,20; 0,30),  $p < 0,0001$ ].

Timpu 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, (Î 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 (Î 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% (Î 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 (Î 95%: 5,5; 10,8). Răspunsul PSA a fost de 23,2% (Î 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 (Î 95%: 5,7; 8,3). Răspunsul PSA a fost de 22,1% (Î 95%: 15,6; 29,7).

Deși a existat un răspuns limitat la unii pacienți în urma tratamentului cu enzalutamidă după administrarea de abirateronă, motivul acestei constatări nu este cunoscut în prezent. Design-ul studiului nu a putut identifica nici pacienții care pot avea beneficii în urma tratamentului, nici ordinea în care enzalutamida și abiraterona ar trebui să fie secvențiate în mod optim.

#### Vârstnici

Dintre cei 4168 de pacienți din studiile clinice controlate cărora li s-a administrat enzalutamidă, 3265 de pacienți (78%) au avut vârsta de 65 de ani și peste această vârstă și 1469 de pacienți (35%) au avut vârsta de 75 de ani și peste această vârstă. Nu au fost observate diferențe generale de siguranță sau eficacitate între acești pacienți 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 macrogliceride ca emulsificator/surfactant. În studiile preclinice, absorbția enzalutamidei a fost crescută la dizolvarea în caprilcaproil macrogliceride.

Proprietățile farmacocinetice ale enzalutamidei au fost evaluate la pacienți cu neoplasm de prostată și la bărbați sănătoși. Timpu mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) pentru enzalutamidă la pacienții cărora li s-a administrat o singură doză pe cale orală este de 5,8 zile (interval 2,8 – 10,2 zile), iar starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ o lună. În administrare zilnică orală,

enzalutamida se acumulează de 8,3 ori mai mult comparativ cu administrarea unei doze unice. Fluctuațiile zilnice ale concentrației plasmatice sunt scăzute (raport valoare maximă la valoare minimă de 1,25). Clearance-ul enzalutamidei se realizează în primul rând prin metabolizare hepatică, producându-se un metabolit activ, la fel de activ ca enzalutamida, care se găsește în circulație la aproximativ aceleași concentrații ca enzalutamida.

### Absorbție

Absorbția orală a enzalutamidei comprimate filmate a fost evaluată la voluntari sănătoși de sex masculin după o singură doză de 160 mg de enzalutamidă comprimate filmate și au fost utilizate modelarea și simularea farmacocinetică pentru a anticipa profilul farmacocinetic la starea de echilibru. Pe baza acestor estimări, precum și a altor date de susținere, timpul mediu pentru a atinge concentrațiile plasmatice maxime de enzalutamidă ( $C_{max}$ ) este de 2 ore (între 0,5 și 6 ore), iar profilurile farmacocinetice la starea de echilibru ale enzalutamidei și metabolitului său activ sunt similare pentru comprimatele filmate și pentru formula enzalutamidă capsule moi. După administrarea orală a formulei capsulelor moi (enzalutamidă 160 mg zilnic) la pacienții cu NPRC în stadiu metastatic, concentrația plasmatică medie la starea de echilibru  $C_{max}$  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%).

Pe baza unui studiu privind echilibrul greutateii la om, absorbția orală a enzalutamidei este estimată la minimum 84,2%. Enzalutamida nu este un substrat al transportorilor de eflux P-gp sau BCRP.

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

### Distribuție

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

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

### Metabolizare

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

În condițiile utilizării clinice, enzalutamida este un inductor 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 <sup>14</sup>C-enzalutamidă, un procent de 84,6% din radioactivitate a fost regăsit până în ziua 77 după doză: 71,0% s-a regăsit în urină (mai ales sub formă de metabolit inactiv, cu urme de enzalutamidă și metabolit activ), iar 13,6% s-a regăsit în 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 P-gp 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.

### Liniaritate

Pentru intervalul de doze de 40-160 mg, nu au fost observate devieri majore de la proporționalitatea dozei. Valorile C<sub>min</sub> 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 (CrCl) sunt ≥ 30 ml/min (estimat prin formula de calcul Cockcroft și Gault). Enzalutamida nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală severă (CrCl < 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 a medicamentului a fost însă dublat la pacienții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control (10,4 zile comparativ cu 4,7 zile), posibil datorită 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 (Child-Pugh Clasa A, B sau respectiv C) și la 22 subiecți din lotul de control, cu funcție hepatică normală. După o doză unică de 160 mg enzalutamidă administrată pe cale orală, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și C<sub>max</sub> pentru enzalutamidă au crescut cu 5% și, respectiv, 24%, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată ASC a crescut cu 29% și C<sub>max</sub> a scăzut cu 11%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 5% și C<sub>max</sub> a scăzut cu 41% pentru enzalutamidă, comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, ASC și C<sub>max</sub> pentru suma dintre enzalutamidă forma nelegată plus metabolitul activ în forma nelegată au crescut cu 14% și, respectiv 19%, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC a crescut cu 14% și C<sub>max</sub> a scăzut cu 17%, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă ASC a crescut cu 34% și C<sub>max</sub> a scăzut cu respectiv 27% , comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control.

### Rasa

Cei mai mulți pacienți din studiile clinice (> 77%) au fost Caucazieni. Pe baza datelor farmacocinetice provenite dintr-un studiu la pacienți japonezi și chinezi cu neoplasm de prostată, nu au existat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea. Nu există date suficiente pentru a evalua diferențele posibile în ceea ce privește farmacocinetica enzalutamidei la alte rase.

### Vârșnici

În populația inclusă în analiza farmacocinetică nu a fost observat niciun efect clinic relevant al vârștei 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 în asociere cu enzalutamida, dar în studiile efectuate la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și câini (4, 13 și 39 de săptămâni), au apărut următoarele efecte asupra aparatului reproductiv: atrofie, aspermie/hipospermie și hipertrofie/hiperplazie, date care sunt corelate cu activitatea farmacologică a enzalutamidei. În studiile efectuate la șoareci (4 săptămâni), la șobolani (4 și 26 de săptămâni) și la câini (4, 13 și 39 de săptămâni), modificările asociate cu enzalutamida, apărute la nivelul organelor aparatului reproductiv, au fost scăderea greutatei organelor cu atrofia prostatei și epididimului. La șoareci (4 săptămâni) și câini (39 de săptămâni) au fost observate hipertrofia și/sau hiperplazia celulelor Leydig. Alte modificări apărute la nivelul țesutului reproducător au inclus hipertrofie/hiperplazie a hipofizei și atrofie a veziculelor seminale la șobolani și hipospermie și degenerența tubilor seminiferi la câini. Au fost observate diferențe între femele și masculi la nivelul glandelor mamare la șobolani (atrofie la masculi și hiperplazie lobulară la femele). Modificările organelor din aparatul reproductiv la ambele specii au fost corelate 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 hepatic.

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

Studiile efectuate la femelele de șobolan care alăptează au arătat că enzalutamida și / sau metaboliții săi sunt secretați în lapte. După administrarea orală de  $C^{14}$ -enzalutamidă marcată 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.

Enzalutamida a fost negativă pentru genotoxicitate într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*. Într-un studiu de 6 luni la șoareci rasH2 transgenici, enzalutamida nu a prezentat potențial cancerigen (absență a observațiilor neoplazice) la doze de până la 20 mg/kg pe zi ( $ASC_{24h} \sim 317 \mu g \cdot h/ml$ ), care a

dus la niveluri de expunere plasmatică similare cu expunerea clinică ( $ASC_{24h} \sim 322 \mu g \cdot h/ml$ ) la pacienții cu mNPRC cărora li s-au administrat 160 mg zilnic.

Administrarea unei doze zilnice de enzalutamidă la șobolani timp de doi ani a determinat o incidență crescută a observațiilor neoplazice. Acestea au inclus timomul benign, fibroadenomul la nivelul glandelor mamare, tumori benigne ale celulelor Leydig la nivelul testiculelor, papilom urotelial și carcinom al vezicii urinare la bărbați; tumoră benignă cu celule granuloase, la nivelul ovarelor la femei și adenom în pars distalis hipofizar la ambele sexe. Nu poate fi exclusă relevanța la om a timomului, adenomului hipofizar și a fibroadenomului mamar, precum și a papilomului urotelial și a carcinomului vezicii urinare.

Enzalutamida nu a fost fototoxică *in vitro*.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză acetat succinat

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică (E 468)

Celuloză microcristalină (E 460)

Stearat de magneziu (E 470b)

#### Film

Hipromeloză tip 2910 (E 464)

Macrogol 6000

Talc

Oxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

#### Valabilitate după prima deschidere a flaconului

40 mg comprimate filmate: 4 luni

80 mg comprimate filmate: 2 luni

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC-PVDC/Al

Flacon din PEÎD închis cu capac cu filet din polipropilenă cu sistem de protecție pentru copii, prevăzut cu desicant și inel de sigilare.

##### Mărimi de ambalaj 40 mg comprimate filmate:

*Blister:*

- 28 și 112 comprimate filmate (în blistere sau blistere încorporate în cutie tip portofel)
- 28x1 și 112x1 comprimate filmate (în blistere perforate pentru unități dozate )

*Flacon:*

- 112 comprimate filmate.

##### Mărimi de ambalaj 80 mg comprimate filmate:

*Blister:*

- 14 și 56 comprimate filmate (în blistere sau blistere încorporate în cutie tip portofel)
- 14x1 și 56x1 comprimate filmate (în blistere perforate pentru unități dozate)

*Flacon:*

- 56 comprimate filmate.

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

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

Enzalutamidă Sandoz nu trebuie manipulat de alte persoane decât pacientul sau persoanele care asigură îngrijirea acestuia. Pe baza mecanismului său de acțiune și a toxicității embrio-fetale observate la șoareci, enzalutamida poate dăuna unui făt în curs de dezvoltare. Femeile care sunt sau pot rămâne însărcinate nu trebuie să se manipuleze comprimatele rupte sau deteriorate, fără protecție, de exemplu, mănuși. Vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță. Comprimatele filmate nu trebuie mestecate, tăiate sau zdrobite.

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



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

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,  
București  
România

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

15209/2023/01-07  
15210/2023/01-07

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

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023