

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enzulid, 40 mg, kapsule, meke

INN: enzalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 40 mg enzalutamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, meka sadrži 91,6 mg sorbitola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Bela do skoro bela, neprozirna, duguljasta, meka, želatinska kapsula bez oznaka, dužine 22,0 ($\pm$ 2,5) mm i širine 9,5 ($\pm$ 2,5) mm. Kapsula sadrži bezbojnu do blago žutu providnu tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Enzulid je indikovano:

- kao monoterapija ili u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena za lečenje odraslih muškaraca sa visokorizičnim biohemijskim rekurentnim (engl. *biochemical recurrent*, BCR) nemetastatskim hormon-senzitivnim kancerom prostate (engl. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC) koji nisu kandidati za *salvage* (spasonosnu) radioterapiju (videti odeljak 5.1).
- za lečenje odraslih muškaraca sa metastatskim hormon-senzitivnim kancerom prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena (videti odeljak 5.1).
- za lečenje odraslih muškaraca sa visokorizičnim nemetastatskim kancerom prostate koji je rezistentan na kastraciju (engl. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) (videti odeljak 5.1).
- za lečenje odraslih muškaraca koji boluju od metastatskog kancera prostate (CRPC) koji nemaju simptome bolesti ili su simptomi bolesti blagi nakon neuspeha terapije deprivacije androgena, i kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1).
- za lečenje odraslih muškaraca koji boluju od metastatskog karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju, čija je bolest napredovala tokom ili nakon terapije docetakselom.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje enzalutamidom treba da započnu i nadgledaju lekari specijalisti koji imaju iskustva u lečenju kancera prostate.

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 160 mg enzalutamida (četiri kapsule meke od 40 mg) primenjena kao pojedinačna oralna doza.

Farmakološka kastracija primenom analoga hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) treba da se nastavi tokom lečenja pacijenata sa CRPC-om ili mHSPC-om kod kojih nije izvršena hirurška kastracija.

Pacijenti sa visokorizičnim biohemijskim rekurentnim nmHSPC-om mogu se lečiti lekom Enzulid sa ili bez analoga LHRH. Za pacijente koji primaju lek Enzulid sa ili bez analoga LHRH, lečenje se može privremeno prekinuti ako vrednost prostata specifičnog antigena (engl. *Prostate Specific Antigen*, PSA) nije merljiva ($< 0,2$ nanogram/mL) posle 36 nedelja terapije. Lečenje treba ponovo započeti kada se vrednost PSA poveća na $\geq 2,0$ nanogram/mL kod pacijenata prethodno podvrgnutih radikalnoj prostatektomiji ili na $\geq 5,0$ nanogram/mL kod pacijenata prethodno lečenih primarnom radioterapijom. Ako se vrednost PSA može odrediti ($\geq 0,2$ nanogram/mL) nakon 36 nedelja terapije, lečenje treba nastaviti (videti odeljak 5.1)

Ako pacijent propusti da uzme lek Enzulid u uobičajeno vreme, propisanu dozu treba da uzme što je moguće bliže uobičajenom vremenu primene. Ako pacijent propusti da uzme dozu tokom celog dana, lečenje treba nastaviti sledećeg dana primenom uobičajene dnevne doze.

Ako pacijent razvije toksičnost stepena ≥ 3 ili nepodnošljivu neželjenu reakciju, primenu leka treba obustaviti tokom jedne nedelje ili dok se simptomi ne poboljšaju do stepena ≤ 2 , i tada terapiju nastaviti sa istom ili manjom dozom (120 mg ili 80 mg) ukoliko je to opravdano.

Istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP2C8

Istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP2C8 treba izbegavati ako je to moguće. Ako kod pacijenta mora biti primenjen snažan inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida treba smanjiti na 80 mg jednom dnevno. Ako se istovremena primena snažnog inhibitora CYP2C8 prekine, dozu enzalutamida treba vratiti na dozu koja je bila primenjena pre početka primene jakog inhibitora CYP2C8 (videti odeljak 4.5).

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A, B ili C). Međutim, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je primećeno produženo poluvreme eliminacije leka (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Oprez se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu oboljenja bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nije relevantna primena enzalutamida u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji lečenja odraslih muškaraca sa CRPC-om, m-HSPC-om ili sa visokorizičnim biohemijskim rekurentnim nmHSPC-om.

Način primene

Lek Enzulid se primenjuje oralno. Kapsule, meke ne treba žvakati, rastvarati ili otvarati, treba progutati sa vodom cele, a mogu se uzimati sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Trudnice ili žene u reproduktivnom periodu (videti odeljke 4.6 i 6.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rizik za nastanak epileptičnih napada

Primena enzalutamida je povezana sa pojavom epileptičnih napada (videti odeljak 4.8). Odluku o nastavku lečenja pacijenata kod kojih se pojave epileptični napadi potrebno je donositi od slučaja do slučaja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kod pacijenata koji su primali lek Enzulid prijavljeni su retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (videti odeljak 4.8). PRES je redak, reverzibilni neurološki poremećaj koji se može manifestovati simptomima koji se brzo razvijaju i obuhvataju epileptične napade, glavobolju, konfuziju, slepilo i ostale vizuelne i neurološke poremećaje, sa ili bez prisustva pridružene hipertenzije. Dijagnostikovanje PRES zahteva potvrdu snimanjem mozga, poželjno primenom magnetne rezonance (MR). Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES preporučuje se prekid primene leka Enzulid.

Drugi primarni maligniteti

U kliničkim ispitivanjima su prijavljeni slučajevi drugih primarnih maligniteta kod pacijenata lečenih enzalutamidom. U kliničkim studijama faze 3, najčešće prijavljeni događaji kod pacijenata lečenih enzalutamidom, koji su prijavljeni češće nego uz placebo, bili su kancer mokraćne bešike (0,3%), adenokarcinom debelog creva (0,2%), karcinom prelaznih ćelija (0,2%) i maligni melanom (0,2%).

Pacijentima treba savetovati da se odmah obrate svom lekaru ako primete znake gastrointestinalnog krvarenja, makroskopske hematurije ili druge simptome kao što su dizurija ili hitna potreba za mokrenjem nastala tokom terapije enzalutamidom.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Enzalutamid je snažan induktor enzima i može dovesti do gubitka efikasnosti mnogih lekova koji se često primenjuju (videti primere u odeljku 4.5). Zato je pre započinjanja primene enzalutamida potrebno napraviti pregled svih lekova koje pacijent istovremeno uzima. Uopšteno, treba izbegavati istovremenu primenu enzalutamida sa lekovima koji predstavljaju osetljive supstrate mnogih metaboličkih enzima ili transportera (videti odeljak 4.5) u slučaju kada je terapijsko dejstvo tih lekova od velike važnosti za pacijenta, a prilagođavanje doze nije lako sprovesti na osnovu praćenja efikasnosti ili koncentracija u plazmi.

Istovremenu primenu sa varfarinom i kumarinu sličnim antikoagulansima treba izbegavati. Ako se lek Enzulid primenjuje sa antikoagulansima koji se metabolišu putem CYP2C9 (kakvi su varfarin ili acenokumarol), dodatno treba sprovoditi kontrolu vrednosti INR (engl. *International Normalized Ratio*) (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Teško oštećenje funkcije jetre

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

Nedavna kardiovaskularna bolest

U kliničkoj studiji faze 3 nisu bili uključeni pacijenti sa nedavnim infarktom miokarda (u poslednjih 6 meseci) ili nestabilnom anginom pectoris (u poslednja 3 meseca), NYHA (engl. *New York Heart Association*) stadijumom III ili IV srčane insuficijencije, osim u slučaju nalaza ejekcione frakcije leve komore (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $LVEF \geq 45\%$, bradikardijom ili nekontrolisanom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je lek Enzulid propisan ovim pacijentima.

Primena terapije deprivacije androgena može produžiti QT interval

Kod pacijenata koji u anamnezi imaju faktore rizika za produženje QT intervala, kao i kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala, lekari treba da procene odnos koristi i rizika, uključujući i potencijal za razvoj *Torsade de pointes*, pre uvođenja leka Enzulid u terapiju (videti odeljak 4.5).

Primena sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene primene leka Enzulid i citotoksične hemioterapije nije utvrđena. Istovremena primena enzalutamida nema klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski primenjenog docetaksela (videti odeljak 4.5); međutim, ne može biti isključena povećana pojava neutropenije izazvane docetakselom.

Teške reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod lečenja enzalutamidom.

U vreme propisivanja leka, pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima i pažljivo ih pratiti zbog pojave reakcija na koži.

Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, potrebno je odmah prekinuti lečenje enzalutamidom i razmotriti druge terapijske opcije (po potrebi).

Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti koje su bile zabeležene kod primene enzalutamida se manifestuju simptomima koji obuhvataju, ali nisu ograničeni na osip, ili edem lica, jezika, usana i faringealni edem (videti odeljak 4.8).

Lek Enzulid kao monoterapija kod pacijenata sa visokorizičnim BCR nmHSPC

Rezultati EMBARK studije sugerišu da enzalutamid primenjen kao monoterapija i u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena nisu ekvivalentne opcije lečenja kod pacijenata sa visokorizičnim biohemijskim rekurentnim nmHSPC (videti odeljke 4.8 i 5.1). Enzalutamid u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena smatra se poželjnom opcijom lečenja, osim u slučajevima u kojima dodatak terapije deprivacije androgena može dovesti do neprihvatljive toksičnosti ili rizika.

Pomoćne supstance

Lek Enzulid sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Mogućnost uticaja drugih lekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori CYP2C8

CYP2C8 ima važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog aktivnog metabolita. Nakon oralne primene snažnog inhibitora CYP2C8, gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno) zdravim ispitanicima muškog pola, vrednost PIK enzalutamida povećana je za 326%, dok je C_{max} vrednost enzalutamida smanjena za 18%. Za ukupnu količinu slobodnog enzalutamida i slobodnog aktivnog metabolita, vrednost PIK se povećala za 77%, dok se C_{max} vrednost smanjila za 19%. Tokom primene enzalutamida treba izbegavati ili oprezno primenjivati snažne inhibitore CYP2C8 (npr. gemfibrozil). Ako se kod pacijenata mora istovremeno primenjivati snažan inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida treba smanjiti na 80 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

Inhibitori CYP3A4

CYP3A4 ima manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nakon oralne primene snažnog inhibitora CYP3A4, itakonazola (200 mg jednom dnevno), kod zdravih ispitanika muškog pola, vrednost PIK enzalutamida je povećana za 41%, dok je C_{max} vrednost ostala nepromenjena. Za ukupnu količinu slobodnog enzalutamida i slobodnog aktivnog metabolita, PIK vrednost se povećala za 27%, dok je C_{max} vrednost opet bila nepromenjena. Kad se lek Enzulid primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A4 nije potrebno prilagođavanje doze.

Induktori CYP2C8 i CYP3A4

Nakon oralne primene umerenog induktora CYP2C8 i snažnog induktora CYP3A4, rifampicina (600 mg jednom dnevno), kod zdravih ispitanika muškog pola, vrednost PIK enzalutamida i aktivnog metabolita je smanjena za 37%, dok je C_{max} vrednost ostala nepromenjena. Kad se lek Enzulid primenjuje istovremeno sa induktorima CYP2C8 i CYP3A4 nije potrebno prilagođavanje doze.

Mogućnost uticaja enzalutamida na izloženost drugim lekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je snažan induktor enzima i povećava sintezu mnogih enzima i transportera, pa se zato može očekivati interakcija sa mnogim lekovima koji se često primenjuju i koji su supstrati enzima ili transportera. Smanjenje koncentracije tih lekova u plazmi može biti značajno i može dovesti do gubitka, odnosno, smanjenja kliničkog dejstva. Postoji, takođe, i rizik od povećanog stvaranja

aktivnih metabolita. Enzimi koji mogu biti indukovani obuhvataju CYP3A u jetri i crevima, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, i uridin 5'-difosfo-glukuronozil transferazu (UGT-glukuronid konjugujući enzimi). Takođe može doći do indukcije P-gp transportnih proteina, a verovatno i ostalih transportera, npr. MRP2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*), BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*) i OATP1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*).

In vivo ispitivanja su pokazala da je enzalutamid snažan induktor CYP3A4 i umereni induktor CYP2C9 i CYP2C19. Kod pacijenata sa kancerom prostate, istovremena primena enzalutamida (160 mg jednom dnevno) sa pojedinačnim oralnim dozama osetljivih CYP supstrata, dovela je do smanjenja vrednosti PIK midazolama (supstrat CYP3A4) za 86%, smanjenje vrednosti PIK S-varfarina (supstrat CYP2C9) za 56% i smanjenja vrednosti PIK omeprazola (supstrat CYP2C19) za 70%. Postoji mogućnost da je UGT1A1 takođe bila indukovana. Lek Enzulid (160 mg jedanput dnevno) nije imao klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku intravenski primenjenog docetaksela (75 mg/m² putem infuzije na svake 3 nedelje) u kliničkoj studiji kod pacijenata sa metastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju. Vrednost PIK docetaksela je smanjena 12% [odnos geometrijskih sredina (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)] dok je C_{max} smanjen 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

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

Grupe lekova čija primena može biti kompromitovana obuhvataju, ali nisu ograničena:

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

Pun indukcioni potencijal enzalutamida se može ispoljiti približno 1 mesec od početka primene leka, kada se dostiže stanje ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, mada se neka indukciona dejstva mogu zapaziti i ranije. Kod pacijenata koji uzimaju lekove koji su supstrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, ili UGT1A1 treba proceniti mogući gubitak farmakoloških dejstava (ili pojačano delovanje u slučajevima kada se stvaraju aktivni metaboliti) u toku prvog meseca primene enzalutamida i treba razmotriti odgovarajuće prilagođavanje doze. Uzimajući u obzir dugo

poluvreme eliminacije enzalutamida (5,8 dana, videti odeljak 5.2), delovanje na enzime može trajati još mesec dana ili duže nakon prestanka primene enzalutamida. Kod prekida primene enzalutamida može biti potrebno postepeno smanjivanje doze istovremeno primenjivanog leka.

Supstrati CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednom dnevno) nije izazvao klinički značajne promene vrednosti PIK ili $C_{\max}$ kofeina (supstrat CYP1A2) ili pioglitazona (supstrat CYP2C8). Vrednost PIK pioglitazona je povećana za 20%, dok je $C_{\max}$ smanjena za 18%. Vrednost PIK i $C_{\max}$ kofeina je smanjena za 11%, odnosno 4%. Nije indicirano prilagođavanje doze kada se supstrat CYP1A2 ili CYP2C8 primenjuje istovremeno sa lekom Enzulid.

Supstrati P-glikoproteina

In vitro podaci pokazuju da enzalutamid može inhibirati efluksni transporter P-gp. Blago inhibitorno dejstvo enzalutamida, u stanju ravnoteže, na P-gp primećeno je u studiji kod pacijenata sa kancerom prostate, koji su primali pojedinačnu oralnu dozu P-gp supstrata digoksina pre i zajedno sa enzalutamidom (istovremena primena najmanje 55 dana pojedinačne dnevne doze od 160 mg enzalutamida). Vrednost PIK i $C_{\max}$ digoksina je povećana za 33%, odnosno 17%. Treba oprezno primenjivati lekove sa uskom terapijskom širinom, koji su supstrati P-gp (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin), kada se primenjuju istovremeno sa enzalutamidom, a može biti potrebno i prilagođavanje njihove doze kako bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrat BCRP

U stanju ravnoteže, enzalutamid nije doveo do klinički značajne promene u izloženosti supstratu BCRP-a (engl. *Breast cancer resistance protein*) rosuvastatinu, kod pacijenata sa kancerom prostate koji su primili jednu oralnu dozu rosuvastatina pre i istovremeno sa enzalutamidom (istovremena primena nakon najmanje 55 dana primene enzalutamida jednom dnevno u dozi od 160 mg). PIK vrednost rosuvastatina smanjila se za 14%, dok se $C_{\max}$ vrednost povećala za 6%. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se supstrat BCRP-a primenjuje istovremeno sa lekom Enzulid.

Supstrati MRP2, OAT3 i OCT1

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

Lekovi koji produžavaju QT interval

Pošto terapija deprivacijom androgena može dovesti do produženja QT interval, treba pažljivo proceniti istovremenu primenu leka Enzulid sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu da indukuju *Torsade de pointes*, kao što su lekovi klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (videti odeljak 4.4).

Dejstvo hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajno dejstvo na stepen izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, lek Enzulid je primenjivan bez obzira na uzimanje hrane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o primeni leka Enzulid kod trudnica pošto ovaj lek nije namenjen za primenu kod

žena u reproduktivnom periodu.

Ovaj lek može nauditi plodu ili uzrokovati potencijalni gubitak ploda kod trudnica koje uzimaju ovaj lek (vidi odeljke 4.3, 5.3 i 6.6).

Primena kontracepcije kod muškaraca i žena

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

Trudnoća

Enzalutamid se ne primenjuje kod žena. Enzalutamid je kontraindikovano tokom trudnoće ili kod žena koje mogu da zatrudne (videti odeljke 4.3, 5.3 i 6.6).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Enzulid može umereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, jer su prijavljeni psihijatrijski i neurološki neželjeni događaji, uključujući i epileptični napad (videti odeljak 4.8). Pacijente treba posavetovati o postojanju mogućeg rizika od nastanka nekog psihijatrijskog ili neurološkog događaja prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja koja bi procenila delovanje enzalutamida na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Epileptični napadi su se javili kod 0,6% pacijenata koji su primali enzalutamid, 0,1% pacijenata koji su primali placebo i 0,3% pacijenata lečenih bikalutamidom.

Kod pacijenata koji su lečeni enzalutamidom prijavljeni su retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (videti odeljak 4.4).

Stevens-Johnson-ov sindrom je prijavljen pri lečenju enzalutamidom (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz sažetka neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zapažene tokom kliničkih ispitivanja prikazane su prema kategorijama učestalosti.

Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem kriterijumu ozbiljnosti.

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

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije i učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno: leukopenija, neutropenija Nepoznato [*] : trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato [*] : edem lica, edem jezika, edem usana, faringealni edem
Psihijatrijski poremećaji	Često: anksioznost Povremeno: vizuelna halucinacija
Poremećaji nervnog sistema	Često: glavobolja, poremećaj pamćenja, amnezija, poremećaj pažnje, disgeuzija, sindrom nemirnih nogu, kognitivni poremećaj Povremeno: konvulzija [¥] Nepoznato [*] : sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Kardiološki poremećaji	Često: ishemijska bolest srca [†] Nepoznato [*] : produženje QT intervala (videti odeljak 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Veoma često: naleti vrućine, hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznato [*] : mučnina, povraćanje, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno: povećane vrednosti enzima jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: suva koža, svrab Nepoznato [*] : multififormni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često: frakture [‡] Nepoznato [*] : mialgija, mišićni spazmi, mišićna slabost, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često: ginekomastija, bol u bradavicama [#] , osetljivost dojke [#]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često: astenija/umor
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Veoma često: pad

*Spontane prijave iz post-marketinškog iskustva.

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

† Kako je procenjeno na osnovu skraćenih standardizovanih MedDRA upitnika (SMQs), izraz „infarkt miokarda“ i „druga ishemijska bolest srca“, uključuje sledeće preferirane izraze koji su primećeni kod najmanje dva pacijenta u randomizovanim, placebo-kontrolisanim studijama faze 3: angina pectoris, koronarna arterijska bolest, infarkt miokarda, akutni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina, ishemijska miokarda i ateroskleroza srčanih arterija.

[#]obuhvaćeni su svi preferirani izrazi reči „fraktura“ kostiju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Epileptični napadi

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, 31 pacijent (0,6%) od ukupno 5110 pacijenata lečenih dnevnom dozom enzalutamida od 160 mg je imao epileptični napad, dok su četiri pacijenta (0,1%) koji su primali placebo imali epileptični napad i jedan pacijent (0,3%) koji je primao bikalutamid. Čini se da je doza važan prognostički faktor rizika za epileptični napad, što se vidi iz pretkliničkih podataka i studija povećanja doze. Iz kontrolisanih kliničkih studija su bili isključeni pacijenti koji su ranije imali epileptične napade ili pacijenti sa faktorima rizika za epileptične napade.

U ispitivanju 9785-CL-0403 (UPWARD) sa jednom aktivnom grupom pacijenata kod koga je cilj bio proceniti incidencu napada kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za epileptične napade (gde je 1,6% pacijenata imalo epileptične napade u anamnezi), kod 8 od 366 (2,2%) pacijenata lečenih enzalutamidom su se razvili epileptični napadi. Prosečno trajanje lečenja iznosilo je 9,3 meseca.

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

Ishemijska bolest srca

U randomizovanim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, ishemijska bolest srca se pojavila kod 3,5% pacijenata lečenih enzalutamidom i terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) u poređenju sa 2% pacijenata lečenih placebom i terapijom deprivacije androgena. Četrnaest pacijenata (0,4%) lečenih enzalutamidom plus ADT i 3 pacijenta (0,1%) koja su primala placebo plus ADT su imali ishemijsku bolest srca kao neželjeni događaj koji je doveo do smrti.

U EMBARK studiji, ishemijska bolest srca javila se kod 5,4% pacijenata lečenih enzalutamidom plus leuprolidom te kod 9% pacijenata lečenih enzalutamidom kao monoterapijom. Ni kod jednog pacijenta lečenog enzalutamidom plus leuprolidom nije zabeležena ishemijska bolest srca sa smrtnim ishodom, dok je u grupi lečenoj enzalutamidom kao monoterapijom ishemijska bolest srca sa smrtnim ishodom zabeležena kod jednog (0,3%) pacijenta.

Ginekomastija

U EMBARK studiji, ginekomastija (svih stepena) zabeležena je kod 29 od 353 pacijenata (8,2%) lečenih enzalutamidom plus leuprolidom te kod 159 od 354 pacijenata (44,9%) lečenih enzalutamidom kao monoterapijom. Ginekomastija 3. ili većeg stepena nije zabeležena ni kod jednog pacijenata lečenog enzalutamidom plus leuprolidom, ali je zabeležena kod 3 pacijenta (0,8%) lečena enzalutamidom kao monoterapijom.

Bol u bradavici dojke

U EMBARK studiji, bol u bradavici (svi stepenovi) zabeležen je kod 11 od 353 pacijenata (3,1%) lečenih enzalutamidom plus leuprolidom te kod 54 od 354 pacijenata (15,3%) lečenih enzalutamidom kao monoterapijom. Bol u bradavici 3. ili većeg stepena nije zabeležena ni kod jednog stepenovi lečenog enzalutamidom plus leuprolidom ili enzalutamidom kao monoterapijom.

Osetljivost dojke

U EMBARK studiji, osetljivost dojke (svih stepena) zabeležena je kod 5 od 353 pacijenata (1,4%) lečenih enzalutamidom plus leuprolidom te kod 51 od 354 pacijenata (14,4%) lečenih enzalutamidom kao monoterapijom. Osetljivost dojke 3. ili većeg stepena nije zabeležena ni kod jednog pacijenta lečenog enzalutamidom plus leuprolidom ili enzalutamidom kao monoterapijom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Endokrinološka terapija, antiandrogeni

ATC šifra: L02BB04

Mehanizam dejstva

Poznato je da je kancer prostate osetljiv na androgene i da reaguje na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Uprkos niskim ili čak nemerljivim koncentracijama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora nastavlja da podstiče progresiju bolesti. Stimulacija rasta tumorskih ćelija preko androgenog receptora zahteva lokalizaciju u jedru i vezivanje za DNK. Enzalutamid je potentan inhibitor signalizacije putem androgenog receptora koji blokira nekoliko koraka na putu signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezivanje androgena za androgene receptore, i posledično inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jedru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora sa DNK čak i u slučaju preterane ekspresije androgenih receptora i u ćelijama kancera prostate rezistentnim na antiandrogene. Lečenje primenom enzalutamida smanjuje rast ćelija kancera prostate i može indukovati smrt ćelija kancera i regresiju tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije ispoljio aktivnost agoniste

androgenih receptora.

Farmakodinamsko dejstvo

U kliničkom ispitivanju faze 3 (AFFIRM) kod pacijenata kod kojih prethodna primena hemioterapije docetakselom nije bila uspešna, vrednost PSA je smanjen za najmanje 50% u odnosu na početne vrednosti kod 54% pacijenata lečenih enzalutamidom u odnosu na 1,5% pacijenata koji su primali placebo.

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

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

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

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

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost enzalutamida je ustanovljena u tri randomizovane, placebo kontrolisane, multicentrične kliničke studije faze 3 [MDV3100—14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] kod pacijenata sa uznapredovalim kancerom prostate kod kojih je bila neuspešna primena terapije deprivacije androgena [primena analoga (LHRH) ili nakon obostrane orhiektomije]. PREVAIL studija je uključila pacijente sa metastatskim CRPC koji prethodno nisu primali hemioterapiju, dok je AFFIRM studija uključila pacijente sa metastatskim CRPC koji su ranije primali docetaksel, i PROSPER studija je uključila pacijente sa nemetastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju, CRPC.

Efikasnost kod pacijenata sa mHSPC takođe je ustanovljena u jednoj randomizovanoj, placebo

kontrolisanoj, multicentričnoj kliničkoj studiji faze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. U drugoj randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj kliničkoj studiji faze 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] utvrđena je efikasnost kod pacijenata sa nmHSPC-om sa velikim rizikom BCR-a. Svi pacijenti su nastavili da primaju LHRH analoge ili su prethodno imali obostranu orhiektomiju, osim ako nije drugačije navedeno.

U grupi koja je primala aktivnu terapiju, enzalutamid je primenjen oralno u dozi od 160 mg dnevno. U svih pet kliničkih studija (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM i PREVAIL) pacijenti su primali placebo u kontrolnoj grupi, i od pacijenata se nije zahtevalo da uzimaju prednizon.

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

MDV3100-13 (EMBARC) studija (pacijenti sa nemetastatskim HSPC-om sa velikim rizikom BCR-a)

U EMBARC studiju bilo je uključeno 1068 pacijenata sa nmHSPC-om sa velikim rizikom BCR-a, koji su bili randomizovani u odnosu 1:1:1 za lečenje enzalutamidom primenjenim oralno u dozi od 160 mg jednom dnevno istovremeno sa primenom ADT-a (N = 355), otvorenu monoterapiju enzalutamidom primenjenim oralno u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 355) ili primanje placeba primenjenog oralno jednom dnevno istovremeno sa primenom ADT-a (N = 358) (ADT se definisalo kao lečenje leuprolidom). Svi pacijenti prethodno su primali definitivno lečenje radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom (uključujući brahiterapiju) ili obe, sa namerom lečenja. Pacijenti su selektovani tako da imaju nemetastatsku bolest potvrđenu slepom nezavisnom središnjom ocenom (engl. *blinded independent central review*, BICR) i visoki rizik biohemijskog relapsa (koji se definiše kao vreme do udvostručenja vrednosti PSA ≤ 9 meseci). Pacijenti su takođe morali imati vrednosti PSA ≥ 1 nanograma/mL ako su prethodno podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji (sa radioterapijom ili bez nje) kao primarnim lečenjem za rak prostate ili vrednosti PSA od najmanje 2 nanograma/mL iznad najmanje vrednosti ako su prethodno primali samo radioterapiju. Pacijenti koji su prethodno podvrgnuti prostatektomiji te su prema proceni ispitivača bili prikladni kandidati za *salvage* radioterapiju isključeni su iz ispitivanja.

Pacijenti su bili podeljeni prema vrednosti PSA prilikom odabira (≤ 10 nanograma/mL naspram > 10 nanograma/mL), vremenu do udvostručenja vrednosti PSA (≤ 3 meseca naspram > 3 meseca do ≤ 9 meseci) i prethodnoj hormonskoj terapiji (prethodno lečenje hormonskom terapijom naspram nepostojanje prethodnog lečenja hormonskom terapijom). Kod pacijenata kod kojih vrednosti PSA nisu bile merljive ($< 0,2$ nanograma/mL) u 36. nedelji, lečenje je privremeno prekinuto u 37. nedelji, a zatim ponovno započeto kada su se vrednosti PSA povećale na $\geq 2,0$ nanograma/mL kod pacijenata prethodno podvrgnutih prostatektomiji ili $\geq 5,0$ nanograma/mL kod pacijenata bez prethodne prostatektomije. Kod pacijenata kod kojih su vrednosti PSA bile merljive u 36. nedelji ($\geq 0,2$ nanograma/mL), lečenje je nastavljeno bez prekida do ispunjenja kriterijuma za trajni prekid lečenja. Lečenje je trajno prekinuto nakon potvrde radiografske progresije bolesti na temelju nezavisne središnje ocene nakon početnog lokalnog očitavanja.

Demografske i početne karakteristike bile su ujednačene između tri lečene grupe. Ukupna medijana starosti prilikom randomizacije iznosio je 69 godina (raspon: 49,0 – 93,0). Većina pacijenata u ukupnoj populaciji bili su pripadnici bele rase (83,2%), 7,3% činili su Azijati, a 4,4% pripadnici crne rase. Medijana vremena do udvostručenja vrednosti PSA iznosio je 4,9 meseci. Sedamdeset četiri posto pacijenata prethodno je primalo definitivno lečenje radikalnom prostatektomijom, 75%

pacijenata prethodno je primalo radioterapiju (uključujući brahiterapiju), a 49% pacijenata prethodno je primalo obe terapije. Trideset dva posto pacijenata imalo je Gleason skor ≥ 8 . ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status iznosio je 0 u 92% pacijenata i 1 u 8% pacijenata pri uključivanju u ispitivanje.

Mera primarnog parametra praćenja ishoda bila je preživljavanje bez metastaza (engl. *metastasis-free survival*, MFS) kod pacijenata randomizovanih da primaju enzalutamid plus ADT u poređenju sa pacijentima randomizovanih da primaju placebo plus ADT. Preživljavanje bez metastaza definisalo se kao vreme od randomizacije do radiografske progresije bolesti ili smrti u ispitivanju, zavisno o tome šta prvo nastupi.

Mere sekundarnog parametra praćenja ishoda, testirane na višestrukost, koje su procenjivane bile su vreme do progresije vrednosti PSA, vreme do prve primene antineoplastične terapije i ukupno preživljavanje. Dodatna mera sekundarnog parametra praćenja ishoda testirana na višestrukost bio je MFS kod pacijenata randomizovanih da primaju monoterapiju enzalutamidom u poređenju sa pacijentima randomizovanih da primaju placebo plus ADT.

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

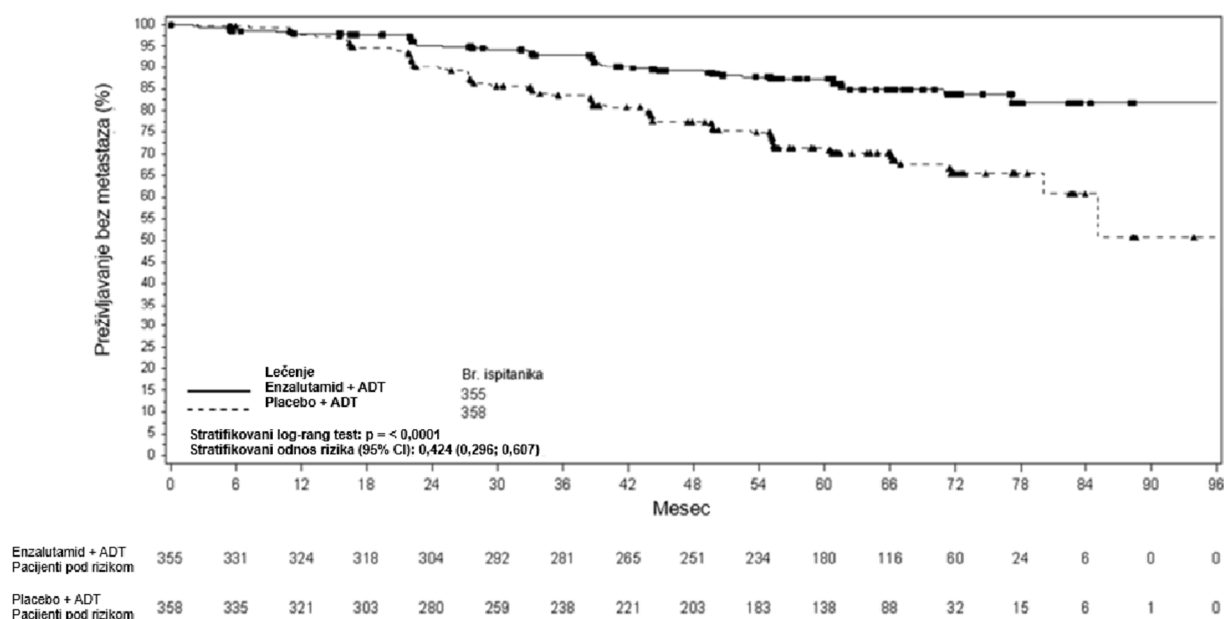
Tabela 2: Sažetak rezultata za efikasnost kod pacijenata lečenih enzalutamidom plus ADT-om, placebom plus ADT-om ili enzalutamidom kao monoterapijom u studiji EMBARK (analiza podataka prikupljenih kod pacijenata predviđenih za lečenje [engl. *intent-to-treat analysis*])

	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamid kao monoterapija (N = 355)
Preživljavanje bez metastaza¹			
Broj događaja (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medijana, meseci (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Odnos rizika u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p-vrednost za poređenje sa placebom plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Vreme do progresije vrednosti PSA⁶			
Broj događaja (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medijana, meseci (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Odnos rizika u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p-vrednost za poređenje sa placebom plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Vreme do prve primene nove antineoplastične terapije			
Broj događaja (%) ²	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Medijana, meseci (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Odnos rizika u odnosu na	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41;

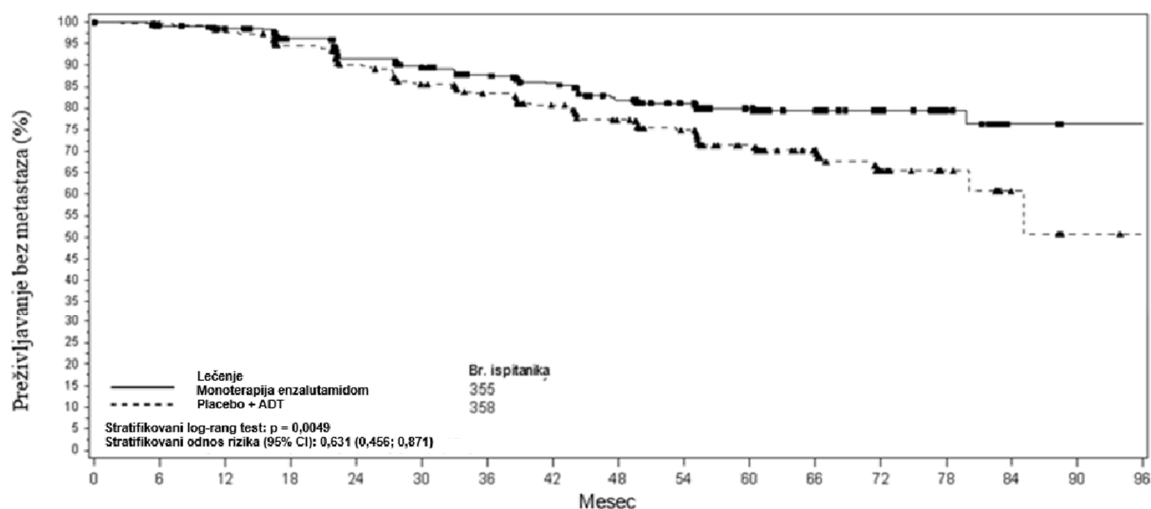
placebo plus ADT (95% CI) ⁴			0,71)
p-vrednost za poređenje sa placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Ukupno preživljavanje⁸			
Broj događaja (%) ²	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medijana, meseci (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Odnos rizika u odnosu na placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p-vrednost za poređenje sa placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = Nije dostignuto (engl. *Not reached*)

1. Medijana vremena praćenja od 61 meseca.
2. Na temelju najranijeg doprinosećeg događaja (radiografska progresija bolesti ili smrt).
3. Na temelju procene prema *Kaplan-Meieru*.
4. Odnos rizika temelji se na Cox-ovom regresijskom modelu stratifikovanom prema vrednosti PSA prilikom odabira, vremenu do udvostručenja vrednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
5. Dvostrana p-vrednost temelji se na log-rank testu stratifikovanom prema vrednosti PSA prilikom odabira, vremenu do udvostručenja vrednosti PSA i prethodnoj hormonskoj terapiji.
6. Na temelju progresije vrednosti PSA u skladu sa kriterijumima PCWG2 (engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*).
7. Na temelju prve primene antineoplastične terapije za rak prostate nakon početka ispitivanja.
8. Na temelju unapred planirane interim analize sa završnim datumom prikupljanja podataka 31. januara 2023. I medijana vremena praćenja od 65 meseci.
9. Rezultat nije zadovoljio unapred određeni dvostrani stepen značajnosti $p \leq 0,0001$.



Slika 1: Kaplan-Meierove kriva MFS-a u lečenoj grupi koja je primala enzalutamid plus ADT naspram lečene grupe koja je primala placebo plus ADT u EMBARK studiji (analiza podataka prikupljenih kod pacijenata predviđenih za lečenje)



Monoterapija enzalutamidom: Pacijenti pod rizikom	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Placebo + ADT: Pacijenti pod rizikom	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Slika 2: Kaplan-Meierove kriva MFS-a u lečenoj grupi koja je primala monoterapiju enzalutamidom naspram lečene grupe koja je primala placebo plus ADT u EMBARK studiji (analiza podataka prikupljenih kod pacijenata predviđenih za lečenje)

Nakon primene ADT-a kao enzalutamida plus ADT-a ili placeba plus ADT-a, vrednosti testosterona brzo su se smanjili na kastracijske vrednosti i ostali su male do privremenog prekida lečenja u 37. nedelji. Nakon privremenog prekida lečenja, vrednost testosterona postupno su povećane do gotovo početnih vrednosti. Nakon ponovnog uvođenja lečenja, vrednost testosterona ponovno su smanjene na kastracijske vrednosti. U grupi lečenoj enzalutamidom kao monoterapijom, vrednost testosterona povećane su nakon početka lečenja i vratile se na početnu vrednost nakon privremenog prekida lečenja. Ponovno su se povećale nakon ponovnog uvođenja lečenja enzalutamidom.

9785-CL-0335 (ARCHES) studija (pacijenti sa metastatskim HSPC)

U ARCHES studiju je uključeno 1150 pacijenata sa mHSPC randomizovanih u odnosu 1:1 da primaju terapiju enzalutamidom plus ADT ili placebo plus ADT (ADT definisan kao LHRH analog ili bilateralna orhiektomija). Pacijenti su primali enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=574) ili placebo (N=576).

Pacijenti sa metastatskim kancerom prostate dokumentovanim putem pozitivnog skenera kostiju (za bolest kostiju) ili putem metastatskih lezija na CT ili MRI snimku (za meko tkivo) su bili uključeni. Pacijenti čija se bolest širila ograničeno na regionalne karlične limfne čvorove su bili isključeni. Pacijentima je bilo dozvoljeno da prime do 6 ciklusa terapije docetakselom pri čemu bi završetak terapije bio u roku od 2 meseca od 1. dana i bez dokaza o progresiji bolesti tokom ili nakon završetka terapije docetakselom. Isključeni su bili pacijenti sa poznatim ili sumnjom na metastaze na mozgu ili aktivnom leptomeningealnom bolešću ili sa istorijom epileptičnih napada ili bilo kojim faktorom koji bi mogao da izazove epileptični napad.

U pogledu demografskih karakteristika i karakteristika početnih vrednosti, dve grupe ispitanika koje su lečene su bile dobro izbalansirane. Medijana starosne dobi pri randomizaciji bila je 70 godina u obe terapijske grupe. Većina pacijenata u studiji je bilo bele rase (80,5%); 13,5% su bili Azijati, a 1,4% su bili crne rase. Sedamdeset osam posto (78%) pacijenata je imalo ocenu stanja prema (engl.

The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) skoru 0, a 22% pacijenata je imalo ocenu stanja prema ECOG skoru 1 na ulasku u studiju. Pacijenti su stratifikovani prema obimu bolesti i prema prethodnoj terapiji docetakselom za kancer prostate. Trideset sedam procenata pacijenata imalo je mali obim bolesti i 63% pacijenata je imalo veliki obim bolesti. Osamdeset dva procenta pacijenata nije primalo prethodnu terapiju docetakselom, 2% je primilo 1-5 ciklusa, a 16% je primilo 6 prethodnih ciklusa. Lečenje istovremeno docetakselom nije bilo dozvoljeno.

Preživljavanje bez pojave radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS), zasnovano na nezavisnom centralnom pregledu, bio je primarni parametar praćenja definisan kao vreme od randomizacije do radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda (zbog bilo kog uzroka od početka randomizacije do 24 nedelje nakon prekida lečenja), šta god se prvo dogodilo.

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

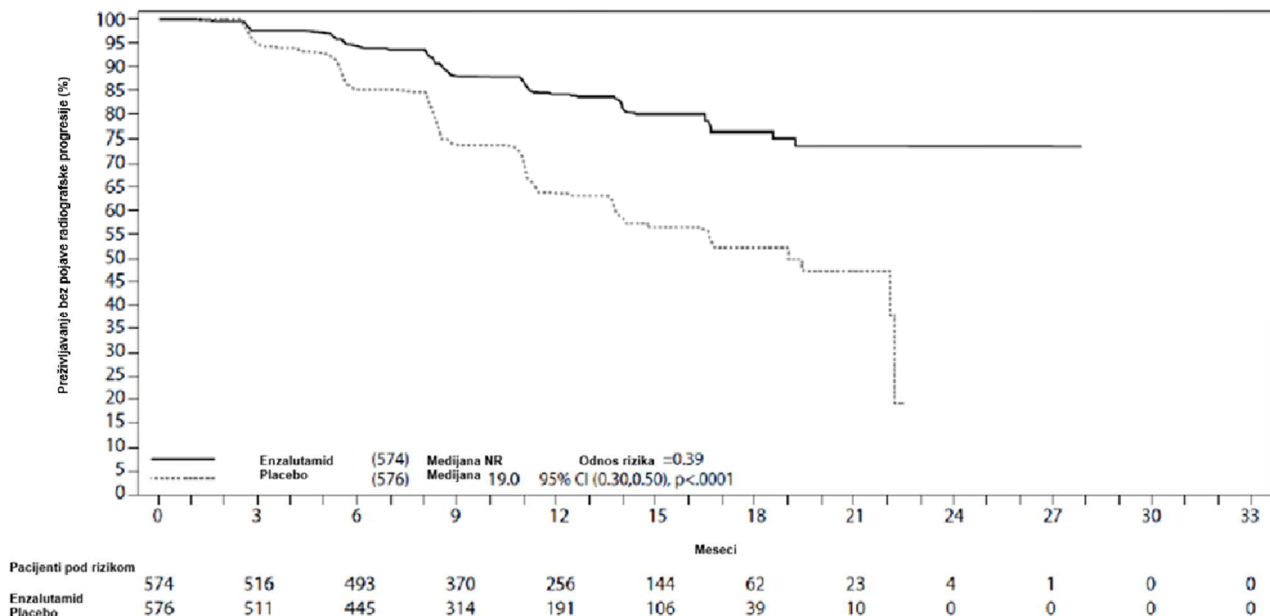
Tabela 3: Sumirani prikaz rezultata u pogledu efikasnosti kod pacijenata lečenih enzalutamidom ili placebom u ARCHES studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)

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

NR = Nije dostignuto (engl. *not reached*).

1. Izračunato korišćenjem *Brookmeyer* i *Crowley* metode

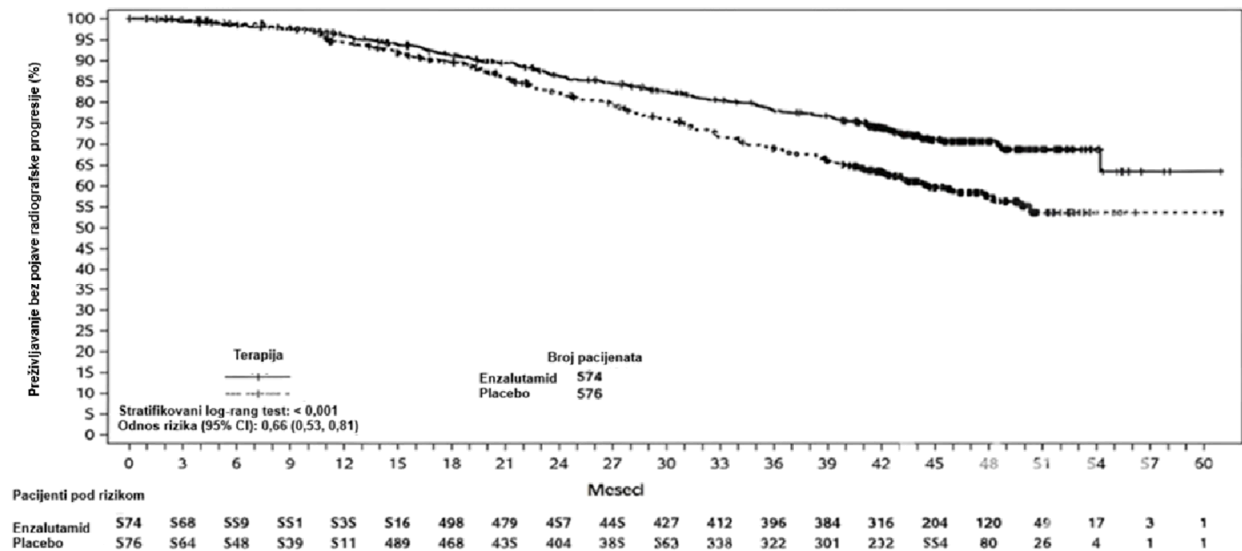
2. Stratifikovano prema obimu bolesti (mali naspram veliki) i prethodnoj upotrebi docetaksela (da ili ne)



Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva rPFS-a u ARCHES studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje (engl. *intent-to-treat analysis*))

Ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti procenjeni u studiji bili su vreme do progresije PSA, vreme do početka nove antineoplastične terapije, stopa vrednosti PSA koja se ne može detektovati (smanjenje na <0,2 mikrograma/L) i objektivna stopa odgovora (RECIST 1.1 na osnovu nezavisnog pregleda). Statistički značajna poboljšanja kod lečenih pacijenata sa enzalutamidom u poređenju sa placeboom su prikazani za sve sekundarne parametre praćenja.

Još jedan sekundarni parametar praćenja efikasnosti terapije procenjivan u studiji bilo je opšte preživljavanje. U unapred određenoj finalnoj analizi za opšte preživljavanje, sprovedenoj posmatranjem 356 smrtnih ishoda, pokazano je statistički značajno (34%) smanjenje rizika od smrti u grupi koja je primala enzalutamid u poređenju sa grupom koja je primala placebo [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Medijana vremena za opšte preživljavanje nije dostignuta ni u jednoj terapijskoj grupi. Procenjena medijana vremena praćenja za sve pacijente bila je 44,6 meseci (videti Sliku 4).



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

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

Studija PROSPER obuhvatila je 1401 pacijenta sa asimptomatskim, visokorizičnim nemetastatskim CRPC koji nastavak terapije deprivacije androgena (ADT; definisan kao analog LHRH ili prethodna bilateralna orhiektomija). Od pacijenata se zahtevalo da imaju vreme do udvostručenja vrednosti PSA ≤ 10 meseci, PSA

≥ 2 nanograma/mL i potvrdu nemetastatske bolesti na osnovu „Slepog“ pregleda nezavisne centralne komisije (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

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

Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 u grupu koja je primala enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=933) ili u grupu koja je primala placebo (N=468). Pacijenti su stratifikovani prema vremenu udvostručavanja vrednosti specifičnog antigena prostate (PSA) (eng. *Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) (< 6 meseci ili ≥ 6 meseci) i upotreba agenasa koji su ciljano delovali na kosti (da ili ne).

U pogledu demografskih karakteristika i karakteristika početnih vrednosti, dve grupe ispitanika koje su lečene su bile dobro izbalansirane. Medijana godina starosti pri randomizaciji bila je 74 godine u grupi koja je primala enzalutamid i 73 godina u grupi koja je primala placebo. Većina pacijenata (približno 71%) u studiji bili su pripadnici bele rase; 16% su bili Azijati, a 2% su bili pripadnici crne rase. Osamdeset jedan procenat (81%) pacijenata je imalo ECOG skor status učinka od 0 i 19% pacijenti su imali ECOG status performansi 1.

Preživljavanje bez metastaza (engl. *metastasis-free survival*, MFS) je bilo primarni parametar praćenja definisan kao vreme od randomizacije do radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda u roku od 112 dana od prekida terapije bez radiografskog dokaza progresije bolesti,

šta god se prvo dogodilo. Ključni sekundarni parametri praćenja koji su procenjivani u studiji bile su vreme do progresije vrednosti PSA, vreme do prve upotrebe nove antineoplastične terapije (TTA), ukupno preživljavanje (engl. *Overall Survival*, OS). Dodatni sekundarni parametri praćenja uključivali su vreme do prve upotrebe citotoksične hemioterapije i preživljavanje bez hemioterapije. Pogledajte rezultate u nastavku (Tabela 4).

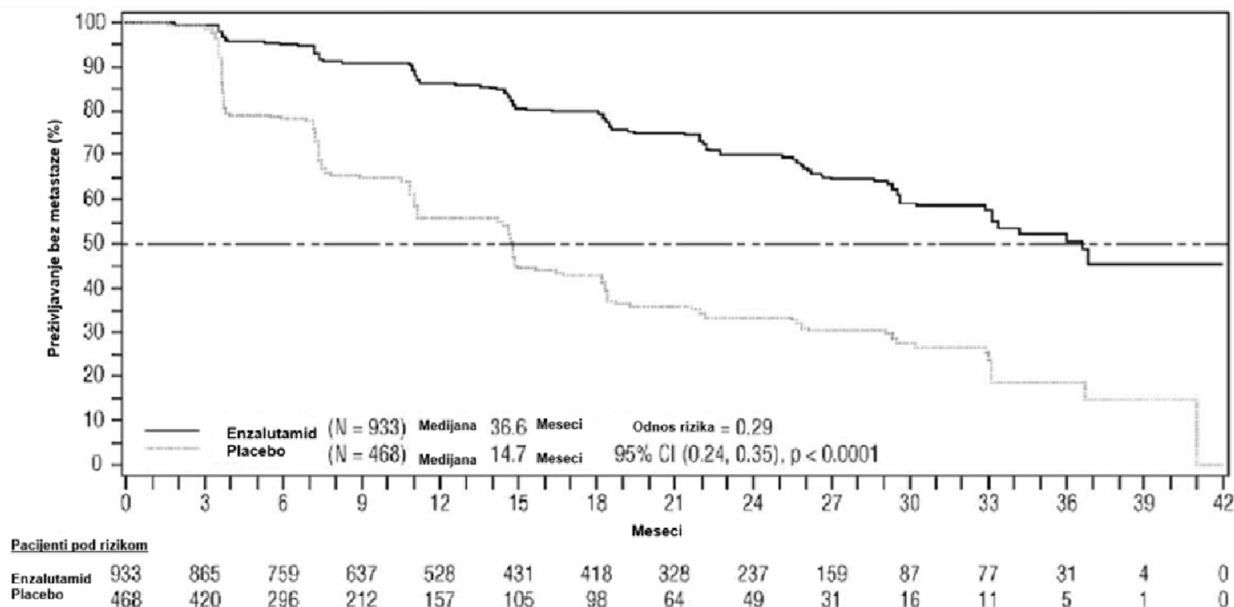
Enzalutamid je pokazao statistički značajno smanjenje relativnog rizika od 71% na radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda u poređenju sa placebom [HR=0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Medijana MFS je bila 36,6 meseci (95% CI: 33,1, NR) u grupi koja je primala enzalutamid u odnosu na 14,7 meseci (95% CI: 14,2, 15,0) u grupu koja je primala placebo. Konzistentni rezultati MFS-a su takođe primećeni kod svih unapred određenih pacijenata podgrupe uključujući PSADT (< 6 meseci ili ≥ 6 meseci), demografski region (Severna Amerika, Evropa, ostatak sveta), starost (< 75 ili ≥ 75), prethodna upotreba sredstava koji su ciljano delovali na kosti (da ili ne) (videti Sliku 5).

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

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primarni parametar praćenja		
Preživljavanje bez metastaza		
Broj smrtnih ishoda (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI) ¹	36,6 (33,1, NR)	14,7 (14,2, 15,0)
Odnos rizika (95% CI) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
p-vrednost ³	p< 0,0001	
Ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti		
Opšte preživljavanje ⁴		
Broj smrtnih ishoda (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI) ¹	67,0 (64,0, NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Odnos rizika (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-vrednost ³	p=0,0011	
Vreme do progresije vrednosti PSA		
Broj smrtnih ishoda (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI) ¹	37,2 (33,1, NR)	3,9 (3,8, 4,0)
Odnos rizika (95% CI) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
p-vrednost ³	p<0,0001	
Vreme do prve primene nove antineoplastične terapije		
Broj smrtnih ishoda (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI) ¹	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2, 19,7)
Odnos rizika (95% CI) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
p-vrednost ³	p<0,0001	

NR – nije dostignuto.

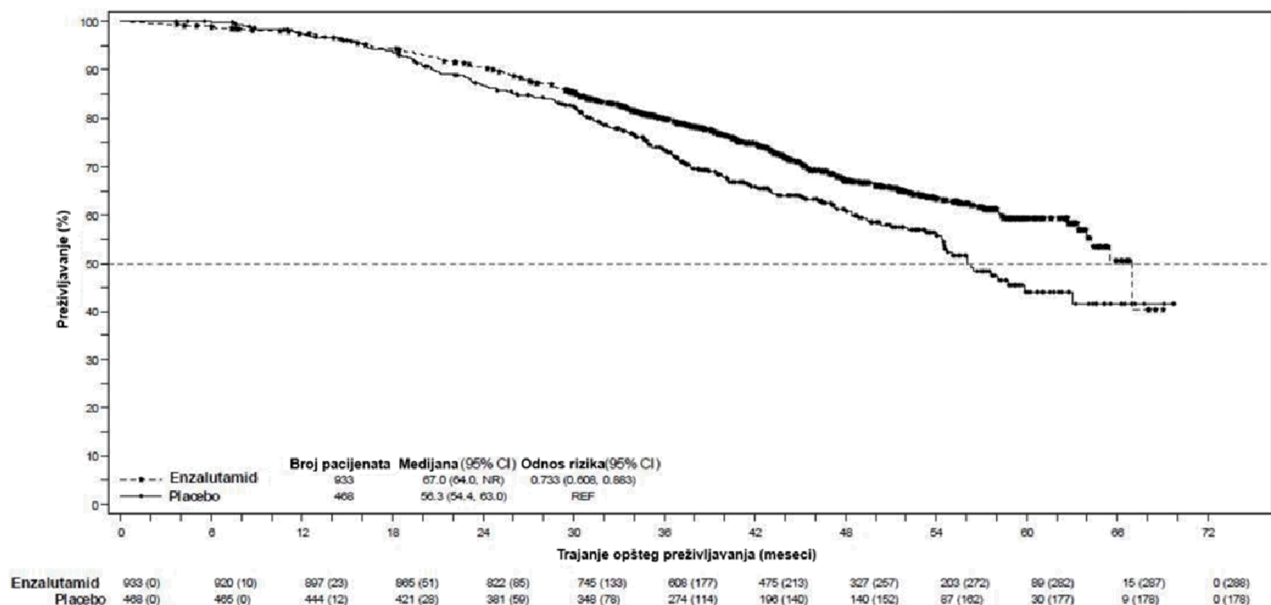
1. Na osnovu *Kaplan-Meier*-ove procene.
2. HR je zasnovan na Cox regresionom modelu (sa tretmanom kao jedinom kovarijantom) stratifikovanom prema vremenu udvostručenja vrednosti PSA i prethodnoj ili istovremenoj upotrebi leka koji deluje na kosti. HR je relativan za placebo sa <1 favorizujući enzalutamid.
3. p-vrednost se zasniva na stratifikovanom log-rank testu prema vremenu do udvostručenja vrednosti PSA (< 6 meseci, ≥ 6 meseci) i prethodnoj ili istovremenoj upotrebi lekova koji deluju na kosti (da, ne).
4. Na osnovu unapred određene interim analize sa datumom preseka podataka 15. oktobra 2019.



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

U konačnoj analizi za ukupno preživljavanje, sprovedenoj kada je zabeleženo 466 smrtnih slučajeva, statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljavanju je pokazano kod pacijenata randomiziranih za primanje enzalutamid u poređenju sa pacijentima randomizovanih da primaju placebo sa 26,6% smanjenjem rizika od smrti [odnos opasnosti (HR)=0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p=0,0011] (videti Sliku 6). Medijan vreme praćenja bilo je 48,6 i 47,2 meseca za grupe koje su primale enzalutamid i placebo, redom.

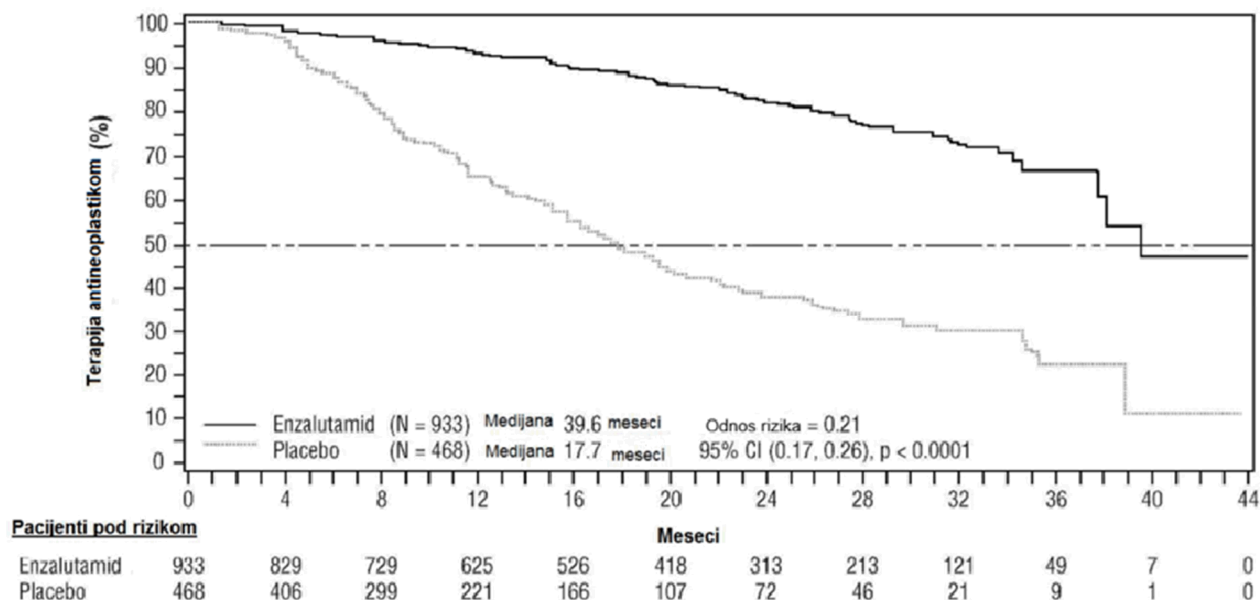
Trideset tri procenta pacijenata lečenih enzalutamidom i 65% pacijenata koji su primali placebo su primili najmanje jednu naknadnu antineoplastičnu terapiju koja može produžiti ukupno preživljavanje.



Slika 6: Kaplan-Meier krive ukupnog preživljavanja u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)

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

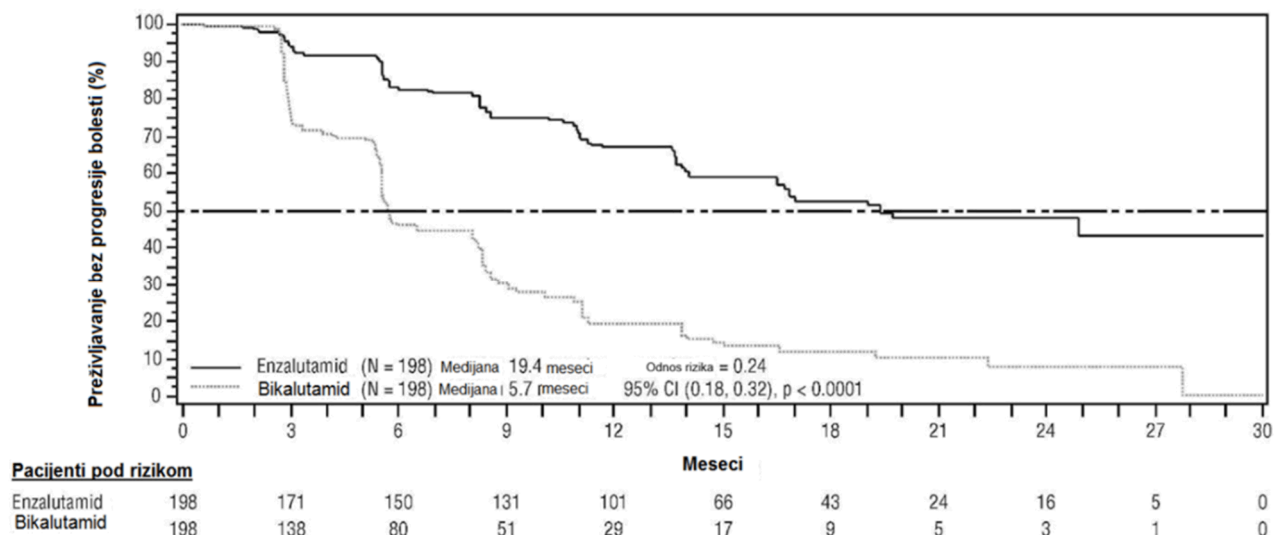
Enzalutamid je pokazao statistički značajno odlaganje vremena za prvu upotrebu nove antineoplastične terapije u poređenju sa placebo [HR=0,21 (95% CI: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Medijana vremena do prve upotrebe nove antineoplastične terapije bila je 39,6 meseci (95% CI: 37,7, NR) u grupi pacijenata koji su primali enzalutamid u odnosu na 17,7 meseci (95% CI: 16,2, 19,7) u grupi koja je primala placebo (videti sliku 7).



Slika 7: Kaplan-Meier-ova krive vremena do prve upotrebe nove antineoplastične terapije u PROSPER studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)

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

U STRIVE studiju je uključeno 396 pacijenata sa nemetastatskim ili metastatskim CRPC koji su imali serološki ili radiografski potvrđenu progresiju bolesti bez obzira na primarnu terapiju deprivacije androgena, a koji su bili randomizovani da prime ili enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N = 198) ili bikalutamid u dozi od 50 mg jednom dnevno (N = 198). PFS je bio primarni parametar praćenja definisan kao vreme od randomizacije do najranijeg objektivnog radiografskog dokaza progresije bolesti, progresije bolesti prema nalazu PSA vrednosti ili smrtnog ishoda u studiji. Medijana PFS je bila 19,4 meseci (95% CI: 16,5 nije dostignuta) u grupi koja je primala enzalutamid prema 5,7 meseci (95% CI: 5,6; 8,1) u grupi koja je primala bikalutamid [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Dosledna korist od enzalutamida u odnosu na bikalutamid za PFS je primećena u svim prethodno definisanim podgrupama pacijenata. Za nemetastatsku podgrupu (N = 139) ukupno 19 od 70 (27,1%) pacijenata lečenih enzalutamidom i 49 od 69 (71,0%) pacijenata lečenih bikalutamidom je iskusilo PFS događaje (ukupno 68 događaja). Odnos rizika je iznosio 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42), a medijana vremena proteklog do PFS događaja nije dostignuta u grupi koja je primala enzalutamid u odnosu na 8,6 meseci u grupi koja je primala bikalutamid (videti sliku 8).



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

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

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

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

Ukupno 1717 pacijenata, koji prethodno nisu primali hemioterapiju i koji su bili asimptomatski ili su imali blago ispoljavanje simptoma, bilo je randomizovano u odnosu 1:1 da oralno prima ili enzalutamid u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=872) ili placebo jednom dnevno (N=845). Bilo je dozvoljeno da učestvuju pacijenti sa visceralnim oblikom bolesti, pacijenti sa blagom do umerenom insuficijencijom srca (NYHA stadijum I ili II), kao i pacijenti koji su primali lekove koji snižavaju prag za nastanak epileptičnih napada. Bili su isključeni pacijenti koji su u ranijoj istoriji bolesti imali epileptične napade ili stanja koja bi mogla da povećaju sklonost ka ispoljavanju istih, kao i pacijenti sa umereno do jako izraženim bolovima od kancera prostate. Terapija je bila primenjivana u studiji do nastanka progresije bolesti (radiografski dokaz progresije, koštani događaj, ili klinička progresija), do započinjanja ili citotoksične hemioterapije ili ispitivanog leka, ili do ispoljavanja neprihvatljive toksičnosti.

Demografske karakteristike pacijenata i karakteristike bolesti su na početku ispitivanja bile ujednačene između terapijskih grupa. Medijana godina starosti je iznosila 71 godinu (u rasponu od 42-93), a raspodela između rasa je bila 77% bela rasa, 10% Azijati, 2% crna rasa i 11% ostale rase ili

nepoznata rasna pripadnost. Šezdeset osam procenata (68%) pacijenata je imalo ECOG performans status skor 0, a 32% pacijenata je imalo ECOG performans status 1. Procena bola na početku ispitivanja je bila 0-1 (asimptomatski) kod 67% pacijenata a 2-3 (blago simptomatski) kod 32% pacijenta, i određena je na osnovu Kratkog obrasca za određivanje nivoa bola (engl. *Brief Pain Inventory Short Form* – najteži bol u poslednja 24 časa na skali od 0-10). Približno 45% pacijenata je imalo zahvaćenost mekih tkiva pri uključivanju u studiju, a 12% pacijenata je imalo visceralne (pluća i/ili jetra) metastaze.

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

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

Tokom planirane interim analize ukupnog preživljavanja kada je zapaženo 540 slučajeva smrtnog ishoda, terapija enzalutamidom je pokazala statistički značajno povećanje ukupnog preživljavanja u poređenju sa primenom placeba, uz smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 29,4% [HR=0,706; (95% CI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Analiza preživljavanja je ažurirana kada je bilo zapaženo 784 slučajeva smrtnog ishoda. Rezultati iz ove analize su bili u skladu sa onima iz interim analize (Tabela 5). U ažuriranoj analizi 52% pacijenata koji su primali enzalutamid i 81% pacijenata koji su primali placebo je primalo naknadnu terapiju za metastatski kancer prostate rezistentan na kastraciju, koja je mogla produžiti ukupno preživljavanje.

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

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

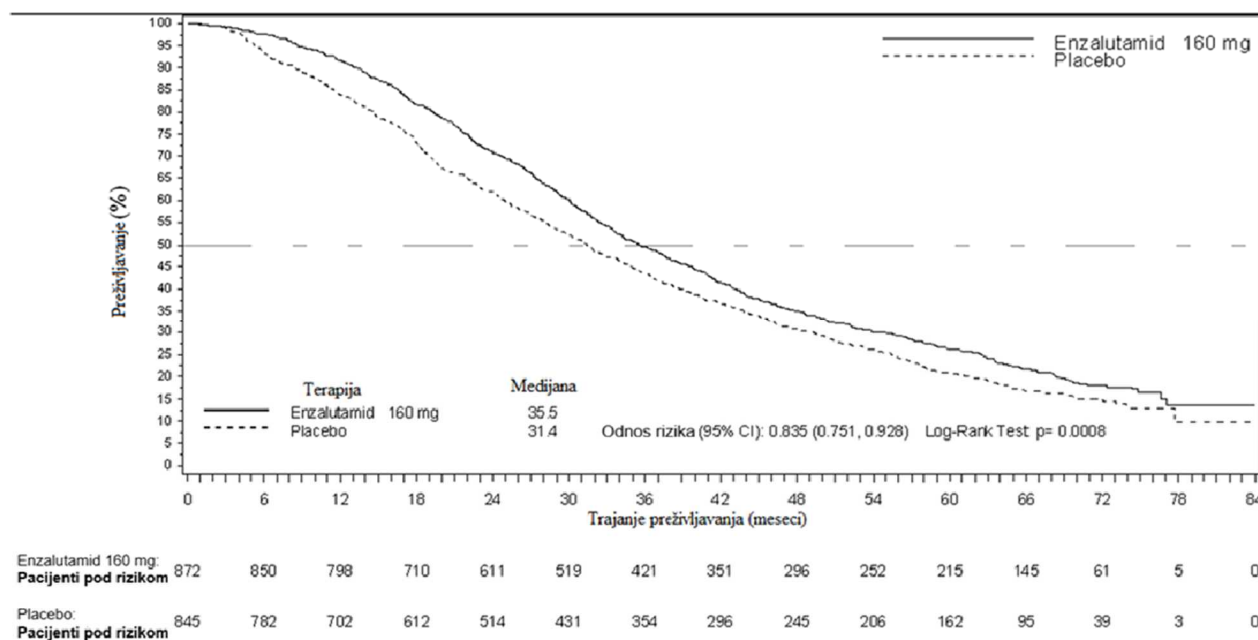
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Planirana interim analiza		
Broj smrtnih ishoda (%)	241 (27,6)	299 (35,4)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p-vrednost ¹	$p < 0,0001$	
Odnos rizika (95% CI) ²	0,71 (0,60, 0,84)	

Analiza preživljavanja sa ažuriranim podacima		
Broj smrtnih ishoda (%)	368 (42,2)	416 (49,2)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI)	35,3 (32,2 NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-vrednost ¹	p=0,0002	
Odnos rizika (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Petogodišnja analiza preživljavanja		
Broj smrtnih ishoda (%)	689 (79)	693 (82)
Medijana preživljavanja u mesecima (95% CI)	35,5 (3,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
p-vrednost ¹	p=0,0008	
Odnos rizika (95% CI) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

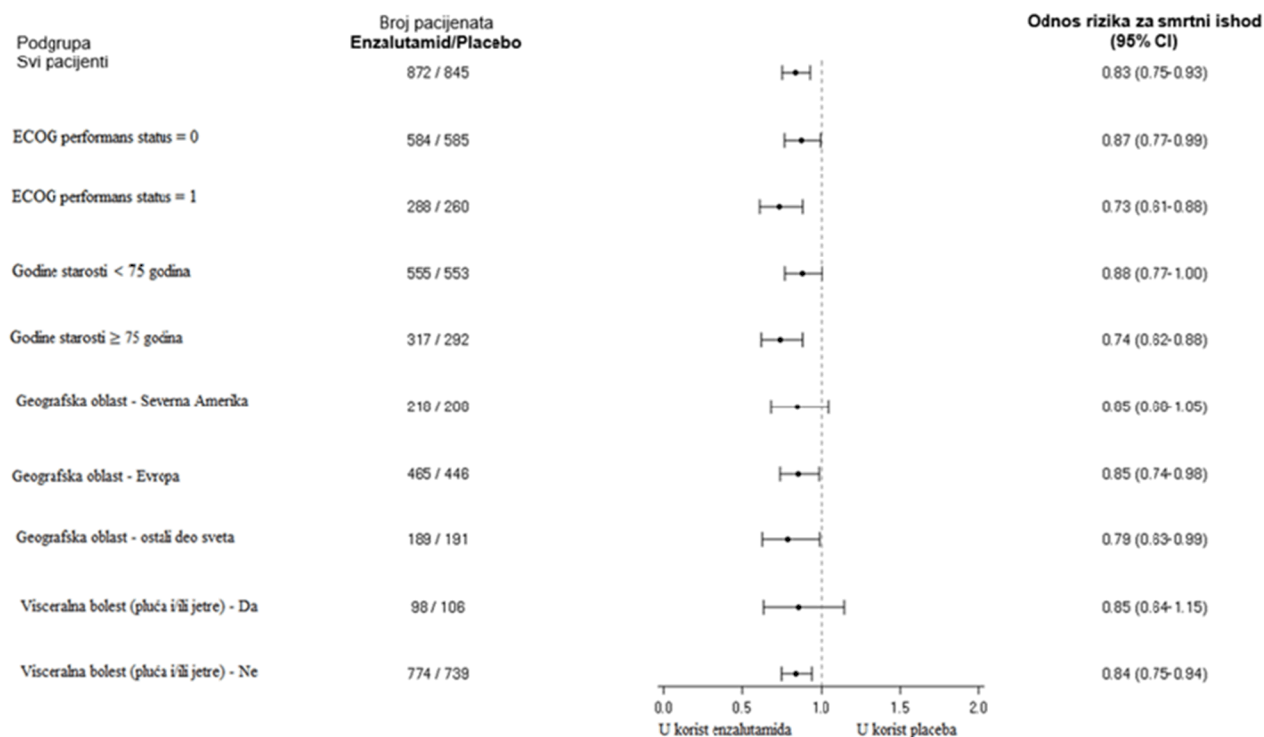
NR (eng. *not reached*), nije dostignuta.

1. p-vrednost je dobijena iz nespecifičnog log-rank test a

2. Odnos rizika (engl. *hazard Ratio*, HR) je dobijen na osnovu nestratifikovanog proporcionalnog modela rizika. HR <1 u korist enzalutamida.

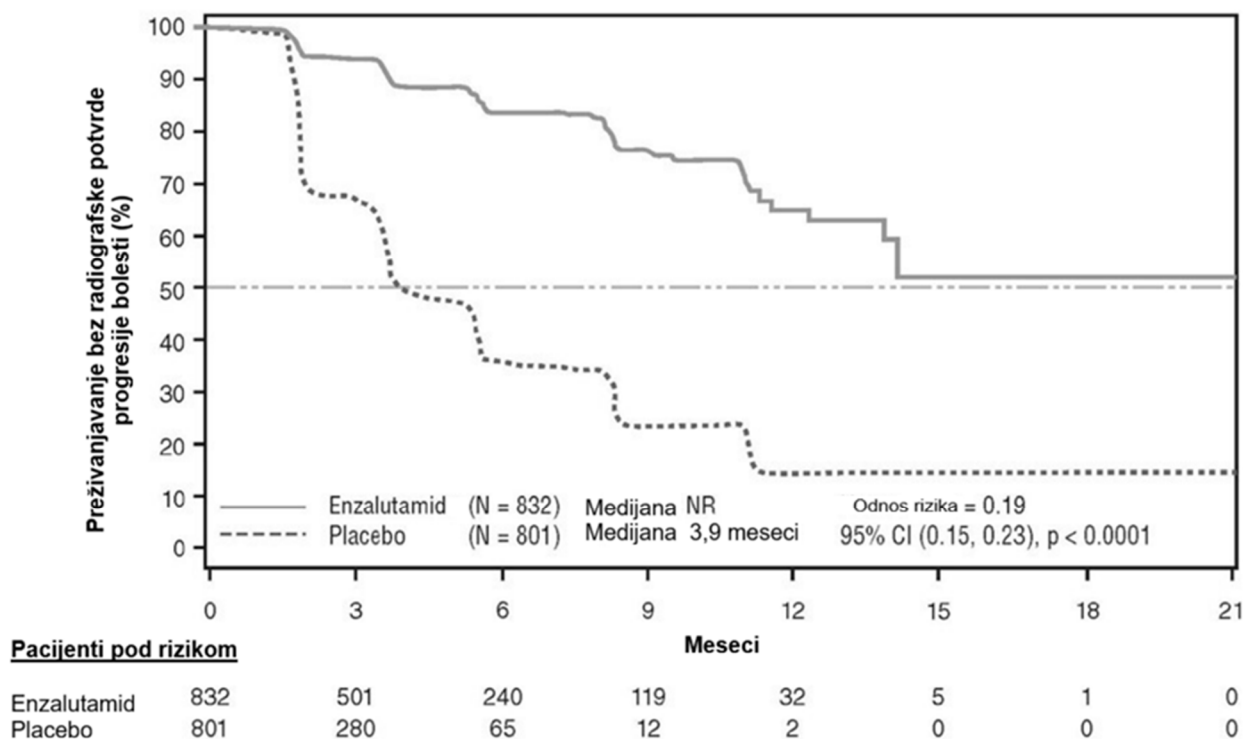


Slika 9: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja na osnovu petogodišnje analize preživljavanja sa ažuriranim podacima u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)



Slika 10: Petogodišnja analiza ukupnog preživljavanja u podgrupama: HR i interval pouzdanosti (CI) 95% u PREVAIL studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)

U planiranoj rPFS analizi je pokazano statistički značajno poboljšanje između terapijskih grupa sa redukcijom rizika od radiografski potvrđene progresije bolesti ili smrtnog ishoda za 81,4% [HR = 0,19 (95% CI: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Sto osamnaest (14%) pacijenata lečenih enzalutamidom i 321 (40%) pacijenata koji su primali placebo je imalo neki događaj. Medijana rPFS nije dostignuta (95% CI: 13,8 nije dostignut) u grupi lečenoj enzalutamidom, a u grupi koja je primala placebo je iznosila 3,9 meseci (95% CI: 3,7; 5,4) (Slika 11). Zapažena je dosledna korist u odnosu na rPFS u svim predodređenim podgrupama pacijenata (npr. godine starosti, početni ECOG status, početne vrednosti PSA i LDH, Gleason skor u trenutku postavljanja dijagnoze, i prisustvo visceralnog oblika bolesti pri skriningu). Planirana analiza praćenja rPFS na osnovu procene istraživača o radiografskoj progresiji je pokazala statistički značajno poboljšanje između terapijskih grupa sa smanjenjem rizika za 69,3% za radiografsku progresiju ili smrtni ishod [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Medijana rPFS je bila 19,7 meseci u grupi koja je primala enzalutamid i 5,4 meseca u placebo grupi.



U momentu primarne analize bilo je 1633 randomizovana pacijenta.

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

Kao dodatak koprimarynom parametru praćenja efikasnosti takođe je bilo pokazano statistički značajno poboljšanje za sledeće unapred definisane ishode.

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

Deo pacijenata čija se bolest mogla izmeriti na početku i koji su imali objektivni odgovor mekog tkiva, a primali su enzalutamid je iznosio 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) u poređenju sa 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) pacijenata koji su primali placebo. Apsolutna razlika u objektivnom odgovoru mekog tkiva između enzalutamid i placebo grupe bila je (53,9% (95% CI: 48,5%, 59,1%), p<0,0001). Kompletan odgovor je zabeležen u 19,7 pacijenata lečenih enzalutamidom u poređenju sa 1,0% pacijenata koji su primali placebo, a parcijalni odgovor je zabeležen kod 39,1% pacijenata lečenih enzalutamidom u odnosu na 3,9% pacijenata koji su primali placebo.

Enzalutamid značajno snižava rizik za nastanak prvog koštanog događaja za 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84) p < 0,0001]. Koštani događaj je definisan kao primena radijacione terapije ili hirurške intervencije na kosti kod kancera prostate, kao patološka fraktura kosti, kompresija kičmene moždine ili kao promena antineoplastične terapije da bi se delovalo na bolove u kosti. Analiza je obuhvatila 587 koštanih događaja, od kojih je 389 događaja (66,3%) bilo primena radijacione terapije kosti, 79 događaja (13,5%) je bila kompresija kičmene moždine, 70 događaja (11,9%) je bila patološka fraktura kosti, 45 događaja (7,6%) je bila promena antineoplastične terapije da bi se delovalo na bolove u kosti, a 22 događaja (3,7%) je bila primena hirurške intervencije na kosti.

Pacijenti koji su primali enzalutamid su pokazali značajno viši odnos ukupnog PSA odgovora (definirano kao redukcija $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrednosti), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 78,0% u odnosu na 3,5% (razlika=74,5%, $p<0,0001$).

Medijana vremena proteklog do PSA progresije prema PCWG2 kriterijumima je bila 11,2 meseca za pacijente lečene enzalutamidom i 2,8 meseci za pacijente koji su primali placebo [HR=0,17, (95% CI: 0,15, 0,20), $p<0,0001$].

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

CRPC2 (AFFIRM) studija (pacijenti sa metastatskim CRPC koji su prethodno primali hemioterapiju)
Efikasnost i bezbednost enzalutamida primenjenog kod pacijenta sa metastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su primali docetaksel i analog LHRH ili su podvrgnuti orhiektomiji, je procenjena u randomizovanom, placebo kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3. Ukupno 1199 pacijenata je randomizovano u odnosu 2:1 da prima ili enzalutamid oralno u dozi od 160 mg jednom dnevno (N=800) ili placebo jednom dnevno (N=399). Pacijentima je bilo dozvoljeno, ali nije bilo obavezno, da uzimaju prednizon (maksimalna dozvoljena dnevna doza bila je 10 mg prednizona ili njegovog ekvivalenta). Pacijenti, randomizovani u jednu od ovih grupa, je trebalo da nastave lečenje do progresije bolesti (što je definisano kao radiografski potvrđena progresija ili pojava koštanog događaja) ili započinjanja novog lečenja sistemskom primenom antineoplastične terapije, ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili prekida učešća u ispitivanju.

U pogledu demografskih karakteristika pacijenata i karakteristika bolesti, grupe su bile homogene. Medijana godina starosti je iznosila 69 godina (u rasponu 41-92), a distribucija između rasa je bila 93% pripadnika bele rase, 4% pripadnika crne rase, 1% su bili Azijati i 2% pripadnika drugih rasa. Ocena stanja prema ECOG skoru iznosila je 0-1 u 91,5% pacijenata, a 2 u 8,5% pacijenata; 28% pacijenata je imalo prosečan skor prema kratkom upitniku o bolu ≥ 4 (prosečna ocena najjačeg bola koji je pacijent prijavio u prethodna 24 časa, izračunata za period od sedam dana pre randomizacije). Većina pacijenata imala je metastaze u kostima (91%), a 23% je imalo visceralne metastaze sa zahvaćenim plućima i/ili jetrom. Na početku ispitivanja, 41% randomizovanih pacijenata je imalo progresiju bolesti samo prema nalazu PSA vrednosti, dok je 59% pacijenata imalo radiološku potvrdu progresije bolesti. Na početku ispitivanja je pedeset jedan procenat (51%) pacijenata primalo bisfosfonate.

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

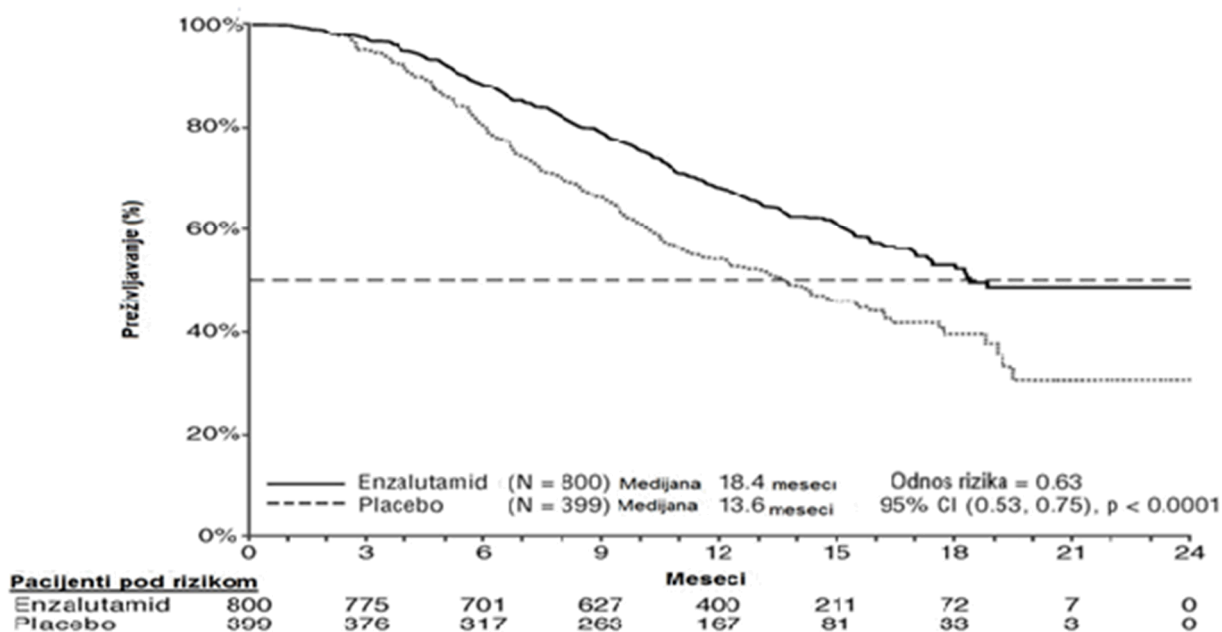
Protokolom predviđena prevremena (interim) analiza nakon 520 smrtnih ishoda pokazala je statistički značajnu superiornost u ukupnom preživljavanju pacijenata lečenih enzalutamidom u poređenju sa placebom (Tabela 6 i Slike 12 i 13).

Tabela 6: Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih enzalutamidom ili placebo u AFFIRM studiji (analiza podataka prikupljenih od pacijenata predviđenih za lečenje)

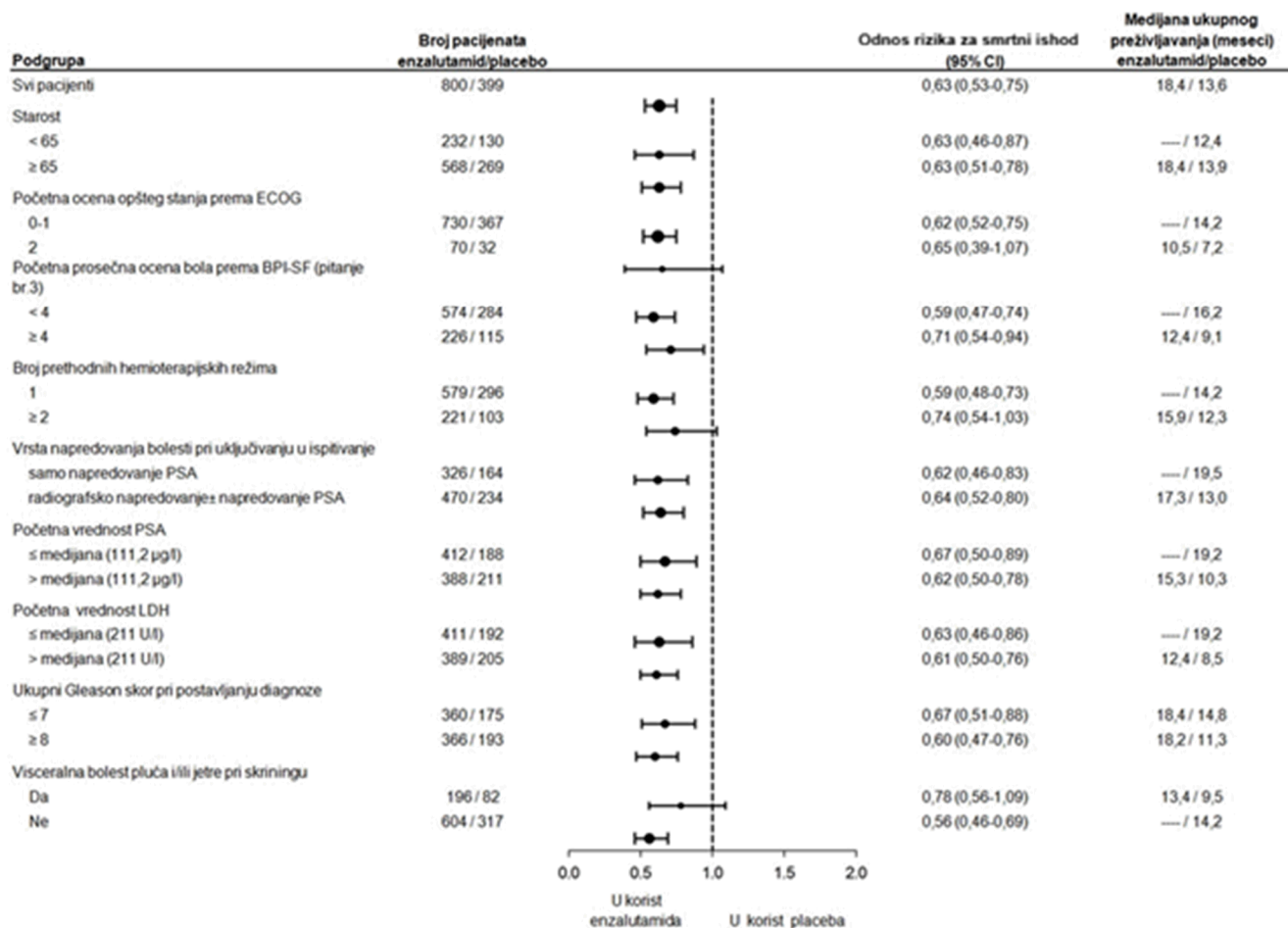
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrtni ishodi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Srednja vrednost preživljavanja (meseci) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p vrednost ¹	p < 0,0001	
HR (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR (eng. not reached), nije dostignuta

1. p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog na osnovu ocene opšteg stanja pacijenta prema ECOG-u (0-1 vs. 2) i prosečnoj oceni bola (< 4 vs. ≥ 4).
2. Odnos rizika je izveden iz stratifikovanog proporcionalnog modela hazarda. HR < 1 u korist enzalutamida.



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



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

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

Pored registrovanog produženja ukupnog preživljavanja, sekundarni parametri efikasnosti studije (progresija bolesti prema nalazu PSA vrednosti, preživljavanje bez radiografske potvrde progresije bolesti, i vreme do pojave prvog koštanog događaja) davali su prednost enzalutamidu i bili statistički značajni nakon prilagođavanja za višestruko testiranje.

Preživljavanje bez radiografske potvrde progresije bolesti procenjivano je od strane istraživača pomoću RECIST kriterijuma verzija 1.1 za meka tkiva kao i pojave 2 ili više koštanih lezija na scintigrafiji skeleta i iznosilo je 8,3 meseca kod pacijenata lečenih enzalutamidom i 2,9 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR = 0,40 (95% CI: 0,35; 0,47); $p < 0,0001$). Analiza je uključila 216 smrtnih ishoda bez dokazane progresije bolesti i 645 dokazanih progresija bolesti, od kojih se 303 (47%) odnosilo na progresiju bolesti u mekim tkivima, 268 (42%) na progresiju koštanih lezija, a 74 (11%) se odnosilo i na meka tkiva i na koštane lezije.

Potvrđeno sniženje PSA vrednosti za 50% odnosno 90% bilo je prisutno u 54,0% odnosno 24,8% pacijenata lečenih enzalutamidom i u 1,5% odnosno 0,9% pacijenata koji su primali placebo ($p < 0,0001$). Medijana vremena do progresije bolesti prema nalazu PSA vrednosti bila je 8,3 meseca kod

pacijenata lečenih enzalutamidom i 3,0 meseca kod pacijenata koji su primali placebo (HR = 0,25 (95% CI: 0,20; 0,30); $p < 0,0001$).

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

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

Ovo kliničko ispitivanje uključivalo je samo jednu grupu od 214 pacijenata sa uznapredovalim metastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali enzalutamid (160 mg jednom dnevno) nakon najmanje 24 nedelje lečenja abirateronacetatom i prednizonom. Medijana rPFS (eng. *radiologic Progression Free Survival*; preživljavanje bez radiološke progresije, koje je mera primarnog parametra praćenja) iznosila je 8,1 meseci (95% CI: 6,1; 8,3). Medijana OS nije postignuta. PSA odgovor (definisan kao smanjenje $\geq 50\%$ od početne vrednosti) iznosila je 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). Za 69 pacijenata koji su ranije primali hemioterapiju, medijana rPFS iznosila je 7,9 meseci (95% CI: 5,5; 10,8). PSA odgovor je bio 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). Za 145 pacijenata koji nisu prethodno primali hemioterapiju, medijana rPFS je bila 8,1 meseci (95% CI: 5,7; 8,3). PSA odgovor je bio 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

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

Stariji pacijenti

Od 5110 pacijenata u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koji su primali enzalutamid, 3988 pacijent (78%) je imao 65 ili više godina, a 1703 pacijenata (33%) je imalo 75 ili više godina. Nisu primećene opšte razlike u bezbednosti ili efikasnosti između ovih starijih i mlađih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja enzalutamida kod kancera prostate u svim podgrupama pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Enzalutamid se slabo rastvara u vodi. U ovom leku, rastvorljivost enzalutamida je povećana prisustvom kaprilokaproil makrogolglicerida, koji deluju kao emulgator/surfaktant. U pretkliničkim ispitivanjima, resorpcija enzalutamida je bila povećana kada je on bio rastvoren u kaprilokaproil makrogolgliceridima.

Farmakokinetika enzalutamida je procenjena kod pacijenata sa kancerom prostate i kod zdravih ispitanika muškog pola. Srednja vrednost poluvremena eliminacije($t_{1/2}$) za enzalutamid kod pacijenata nakon primene pojedinačne oralne doze je 5,8 dana (u rasponu od 2,8 do 10,2 dana), a

stanje dinamičke ravnoteže se postiže za oko mesec dana. Kod svakodnevne oralne upotrebe, enzalutamid se akumulira približno 8,3 puta više nego kod primene pojedinačne doze. Dnevne promene koncentracije u plazmi su male (odnos maksimalne i minimalne vrednosti je 1,25). Klirens enzalutamida se prvenstveno odvija metabolisanjem u jetri uz stvaranje aktivnog metabolita koji je podjednako aktivan kao enzalutamid i cirkuliše u približno istoj koncentraciji u plazmi kao i enzalutamid.

Resorpcija

Maksimalne koncentracije enzalutamida u plazmi (C_{max}) su primećene kod pacijenata 1 do 2 sata nakon primene. Na osnovu ispitivanja bilansa mase kod ljudi, resorpcija enzalutamida nakon oralne upotrebe procenjena je na najmanje 84,2%. Enzalutamid nije supstrat efleksnih P-gp transportera ili BCRP. U stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrednost C_{max} enzalutamida je 16,6 mikrograma/mL (23% koeficijent varijacije [CV]), a njegovog aktivnog metabolita 12,7 mikrograma/mL (30% CV).

Hrana nema značajni uticaj na obim resorpcije leka. Lek Enzulid je u kliničkim ispitivanjima primenjivan nezavisno od uzimanja hrane.

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Enzalutamid se intenzivno metaboliše. Postoje dva glavna metabolita u ljudskoj plazmi: N-dezmetil enzalutamid (aktivan) i derivat karboksilne kiseline (neaktivan). Enzalutamid se metaboliše putem CYP2C8 i u manjoj meri putem CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5), a oba igraju ulogu u stvaranju aktivnog metabolita.

In vitro se N-dezmetil enzalutamid pod dejstvom karboksilesteraze 1 metaboliše do metabolita karboksilne kiseline, koja takođe igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida do metabolita karboksilne kiseline. N-dezmetil enzalutamid se ne metaboliše putem CYP *in vitro*.

U uslovima kliničke primene, enzalutamid je snažan induktor CYP3A4, umereni induktor CYP2C9 i CYP2C19 i nema klinički značajno dejstvo na CYP2C8 (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

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

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

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

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

Linearnost

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nema završenog zvaničnog ispitivanja enzalutamida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti sa vrednostima kreatinina u serumu > 177 mikromol/L (2 mg/dL) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Na osnovu analize populacione farmakokinetike, dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa vrednostima izračunatog klirensa kreatinina ($CrCL$) ≥ 30 mL/min (procenjeno na osnovu formule *Cockcroft- Gault*). Enzalutamid nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCL < 30$ mL/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije, pa se preporučuje oprez pri primeni kod tih pacijenata. Primenom intermitentne hemodijalize ili kontinuirane ambulantne peritonealne dijalize neće se najverovatnije postići značajna eliminacija enzalutamida.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Rasa

Većina pacijenata u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ($> 74\%$) bili su pripadnici bele rase. Na osnovu farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja na japanskim i kineskim pacijentima sa kancerom prostate, nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti između populacija. Nema dovoljno podataka da bi se ocenile moguće razlike u farmakokinetici enzalutamida kod drugih rasa.

Starije osobe

U analizi farmakokinetike pojedinih populacija, nije zapažen klinički značajan uticaj godina starosti na farmakokinetiku enzalutamida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Primena enzalutamida na skotnim ženkama miševa rezultovala je povećanom incidencom embrio-fetalne smrti kao i spoljašnjim promenama i promenama skeleta. Nisu sprovedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti, ali su u ispitivanjima na pacovima (4 i 26 nedelja) i psima (4, 13 i 39 nedelja) primećene atrofija, aspermija/hipospermija i hipertrofija/hiperplazija u organima reproduktivnog sistema, što odgovara farmakološkom dejstvu enzalutamida. U ispitivanjima na miševima (4 nedelje), pacovima (4 i 26 nedelja) i psima (4, 13 i 39 nedelja), promene u reproduktivnim organima povezane sa primenom enzalutamida ispoljile su se kao smanjenje težine organa sa atrofijom prostate i epididimisa. Hipertrofija i/ili hiperplazija Lajdigovih ćelija su zapaženi kod miševa (4 nedelje) i pasa (39 nedelja). Dodatne promene u tkivima reproduktivnog sistema obuhvatale su hipertrofiju/hiperplaziju hipofize i atrofiju semenih vezikula kod pacova i testikularnu hipospermiju i degeneraciju semenih kanalića kod pasa. Razlike vezane za pol su bile zapažene u mlečnim žlezdama pacova (atrofija kod mužjaka i lobularna hiperplazija kod ženki). Promene u reproduktivnim organima kod obe životinjske vrste su bile u skladu sa farmakološkim dejstvom enzalutamida i povukle su se potpuno ili delimično nakon 8-nedeljnog perioda oporavka. Nije bilo drugih značajnih promena u kliničkoj patologiji ili patohistologiji drugih sistema organa, uključujući jetru kod obe životinjske vrste.

Ispitivanja na gravidnim ženkama pacova su pokazala da enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prelaze u fetuse.

Nakon oralne primene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida 14. dana graviditeta kod ženki, u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indikovane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost kod fetusa je postignuta 4 sata nakon primene i bila je niža nego ona u plazmi majke, s odnosom tkivo/plazma 0,27. Radioaktivnost kod fetusa se smanjila na 0,08 puta maksimalne koncentracije nakon 72 sata od primene.

Ispitivanja na ženkama pacova u laktaciji, pokazala su da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko pacova. Nakon oralne primene radiooznačenog ^{14}C -enzalutamida ženkama pacova u laktaciji u dozi od 30 mg/kg (~ 1,9 puta maksimalne doze indikovane kod ljudi), maksimalna radioaktivnost u mleku je postignuta 4 sata nakon primene i bila je 3,54 puta viša u odnosu na plazmu ženke.

Rezultati ispitivanja su takođe pokazali da se enzalutamid i/ili njegovi metaboliti prenose putem mleka u tkivo novorođene mladunčadi, te se naknadno eliminišu.

Enzalutamid je bio negativan u pogledu genotoksičnosti u standardnom nizu testova in vitro i in vivo testova. U 6- mesečnoj studiji kod transgenskih rasH2 miševa, enzalutamid nije pokazao kancerogeni potencijal (odsustvo neoplastičnih nalaza) u dozama do 20 mg/kg na dan (vrednost PIK24h ~317 mikrograma•h/mL), što je rezultiralo u nivoima izloženosti plazme koji su slični kao nivoi kliničke izloženosti (vrednost PIK24h 322 mikrograma•h/mL) kod mCRPC pacijenata koji su primali 160 mg na dan.

Dnevno doziranje enzalutamida pacovima tokom dve godine dovelo je do povećane incidencije neoplastičnih nalazima. To uključuje benigni timom, fibroadenom mlečnih žlezda, benigne tumore

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

Enzalutamid nije bio fototoksičan *in vitro*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Kaprilokaproil makrogol-8 gliceridi;
Butilhidroksianizol (E320);
Butilhidroksitoluen (E321).

Omotač kapsule

Želatin 160;
Sorbitol, tečni, delimično dehidratisan;
Glicerol (E422);
Titan-dioksid (E171);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/ACLAR aluminijumski blister koji sadrži 4 kapsule, meke.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 28 blistera (ukupno 112 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lekom Enzulid ne treba da rukuje niko drugi osim samog pacijenta i lica koja se brinu o pacijentu.

Na osnovu mehanizma delovanja i embrio-fetalne toksičnosti enzalutamida primećene kod miševa,

lek Enzulid može štetno uticati na razvoj fetusa. Žene koje su trudne ili bi mogle da zatrudne ne bi trebalo da rukuju oštećenim ili otvorenim kapsulama leka Enzulid bez zaštite, npr. rukavica. Videti odeljak 5.3 „Pretklinički podaci o bezbednosti“.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba uništiti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461793 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.