

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enzalutamide STADA 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Enzalutamide STADA 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Enzalutamide Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

Enzalutamide Stada 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Enzalutamide Stada 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joissa toisella puolella merkintä ”40”, halkaisija 10 mm.

Enzalutamide Stada 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltaiset, soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa toisella puolella merkintä ”80”, mitat 17 mm x 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enzalutamide Stada on tarkoitettu:

- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin biokemiallisesti uusiutunutta (BCR) ei-metastasoitunutta hormoniherkkää eturauhassyöpää (nmHSPC) ja joille salvage-sädehoito ei sovi, joko yhdessä androgeenideprivaatioidon kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.1).
- yhdessä androgeenideprivaatioidon kanssa niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää (mHSPC) (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin ei-metastasoitunutta kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä, ja jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia androgeenideprivaatioidon epäonnistuttua, ja joille solunsalpaajahoito ei ole vielä kliinisesti tarpeellista (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä ja joiden tauti on edennyt dosetakselioidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Entsalutamidihoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata eturauhasen syöpätautien hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Entsalutamidin suositeltu annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 80 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä suun kautta.

Kemiallista kastroatiota jollakin luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni (LHRH) -analogilla on jatkettava hoidon aikana sellaisilla CRPC- tai mHSPC-potilailla, joita ei ole kastroitu kirurgisesti.

Potilaille, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC, voidaan antaa Enzalutamide Stada -hoitoa joko LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä. Enzalutamide Stada -hoitoa LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä saavien potilaiden hoito voidaan keskeyttää, jos PSA-arvo on havaitsemisrajan alapuolella (< 0,2 ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Hoito tulee aloittaa uudelleen, kun PSA-arvo on suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle on aiemmin tehty radikaali prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilas on aiemmin saanut primaarista sädehoitoa. Jos PSA-arvo on mitattavissa ($\geq 0,2$ ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen, hoitoa tulee jatkaa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas unohtaa ottaa Enzalutamide Stada annoksen normaaliin aikaan, hänen on otettava se niin pian kuin mahdollista. Jos potilaalta jää päiväannos kokonaan ottamatta, hoitoa tulee jatkaa seuraavana päivänä normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilaalla ilmenee haittavaikutus, joka vastaa toksisuuskriteeristön astetta ≥ 3 tai haittavaikutus on sietämätön, hoito on keskeytettävä viikon ajaksi tai kunnes oireet lievittyvät asteelle ≤ 2 , ja jatkettava sitten hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella (120 mg tai 80 mg), mikäli se on perusteltua.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP2C8:n estäjää, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava käyttämään samaa entsalutamidiannosta kuin ennen CYP2C8:n estäjän käyttöä (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh -luokka A, B tai C). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin havaittu entsalutamidin puoliintumisaajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää entsalutamidia pediatrisille potilaille, sillä valmiste on tarkoitettu niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat CRPC:tä, mHSPC:tä tai korkean riskin BCR nmHSPC:tä.

Antotapa

Enzalutamide Stada on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa leikata, murskata tai pureskella, vaan ne on nieltävä kokonaisina veden kera joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6 ja 6.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epileptisen kohtauksen riski

Entsalutamidin käyttöön on liittynyt epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Päätös hoidon jatkamisesta epileptisiä kohtauksia saavilla potilailla on tehtävä tapauskohtaisesti.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Entsalutamidia saaneilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjautuva neurologinen häiriö, johon saattaa liittyä nopeasti eteneviä oireita, kuten kouristuksia, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä, joihin saattaa liittyä hypertensio. PRES-oireyhtymän diagnoosin varmistus edellyttää aivojen kuvantamista, mieluiten magneettikuvauksella. Entsalutamidin lopettamista suositellaan potilaille, joille kehittyy PRES.

Toiset primaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Toisia primaarisia pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin entsalutamidilla. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla useimmiten, ja enemmän kuin lumelääkkeellä, raportoituja tapahtumia olivat virtsarakon syöpä (0,3 %), paksusuolen adenokarsinooma (0,2 %), transitiosellulaarinen karsinooma (0,2 %) ja pahanlaatuinen melanooma (0,2 %).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he havaitsevat merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta, makroskooppisesta hematuriasta tai jos heillä esiintyy muita oireita, kuten virtsaamisvaijoja tai virtsapakkoa entsalutamidihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Entsalutamidi on voimakas entsyymi-indusori ja saattaa heikentää useiden yleisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet on tästä syystä tarkistettava entsalutamidihoitoa aloitettaessa. Entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat monien metaboloivien entsyymien herkkiä substraatteja tai kuljettajia (ks. kohta 4.5), tulee yleisesti välttää, jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella.

Samanaikaista käyttöä varfariinin ja kumariinin kaltaisten antikoagulanttien kanssa on vältettävä. Jos Entsalutamide Stada -valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin metaboloiman antikoagulantin (esimerkiksi varfariinin tai asenokumarolin) kanssa, INR (International Normalised Ratio) -arvon lisäseuranta on tarpeen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, sillä entsalutamidin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu entsalutamidin puoliintumisajan pidentymistä, joka mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa. Tämän havainnon kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. On kuitenkin odotettavissa, että vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen kestää kauemmin, ja maksimaalisen farmakologisen vaikutuksen saavuttamiseen sekä entsyymi-induktion käynnistymiseen ja estoon kuluva aika (ks. kohta 4.5) saattaa lisääntyä.

Äskettäin todettu sydän- ja verisuonisairaus

Vaiheen 3 tutkimuksista jätettiin pois potilaat, joilla oli hiljattain (6 kuukauden sisällä) ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris (3 kuukauden sisällä), NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei vasemman kammion ejektiofraktio LVEF ollut ≥ 45 %), bradykardia tai huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine. Tämä on otettava huomioon, jos entsalutamidia määrätään näille potilaille.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa

Niillä potilailla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on tähän altistavia riskitekijöitä ja jotka käyttävät samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkäreiden tulee ennen entsalutamidihoitoa arvioida käytön hyöty-riskisuhdetta, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta.

Käyttö kemoterapian kanssa

Entsalutamidin turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole todettu. Samanaikaisesti annetulla entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5); dosetakselin aiheuttaman neutropenian lisääntymistä ei voida silti sulkea pois.

Vaikeat ihoreaktiot

Mahdollisesti henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia, vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, on raportoitu entsalutamidihoitoa yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava näiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos tällaiseen reaktioon viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, entsalutamidihoito on lopetettava välittömästi, ja jotakin muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa on harkittava.

Yliherkkyysoireyhtymät

Yliherkkyysoireyhtymiä, jotka voivat ilmetä esimerkiksi - niihin kuitenkin rajoittumatta – ihottumana tai kasvojen, kielen, huulien tai nielun turvotuksena, on todettu entsalutamidin yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Enzalutamide Stada monoterapiana potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC-tauti

EMBARC-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että entsalutamidi monoterapiana ja yhdistelmähoitona androgeenideprivaatiohoidon kanssa eivät ole samanarvoisia hoitovaihtoehtoja potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Enzalutamide Stada -lääkevalmistetta yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa pidetään ensisijaisena hoitovaihtoehtona lukuun ottamatta tapauksia, joissa androgeenideprivaatiohoidon lisääminen voi johtaa toksisuuteen tai riskiin, jota ei voida hyväksyä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat entsalutamidiin

CYP2C8-entsyymin estäjät

CYP2C8-entsyymillä on tärkeä merkitys entsalutamidin eliminaatiossa ja entsalutamidin aktiivisen metaboliitin muodostumisessa. Kun voimakasta CYP2C8:n estäjää, gemfibrotsiiliä, annettiin suun kautta (600 mg kahdesti vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 326 %, kun taas entsalutamidin C_{max} -arvo laski 18 %. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 77 % ja C_{max} -arvot laskivat 19 %. Voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esimerkiksi gemfibrotsiili) käyttöä on vältettävä tai noudatettava varovaisuutta niiden käytössä entsalutamidihoitoa aikana. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymillä merkitys entsalutamidin metaboliassa ei ole erityisen keskeinen. Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää, itrakonatsolia, annettiin suun kautta (200 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 41 %, mutta C_{max} -arvo ei muuttunut. Yhteensä

sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 27 %, kun taas C_{\max} -arvot pysyivät samana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä entsalutamidia samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien indusorit

Kun keskivoimakasta CYP2C8:n ja voimakasta CYP3A4:n indusoria, rifampisiinia, annettiin suun kautta (600 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo laski 37 %, mutta C_{\max} -arvo ei muuttunut. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä entsalutamidia samanaikaisesti CYP2C8:n tai CYP3A4:n indusorien kanssa.

Mahdollisuus, että entsalutamidi vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Entsyymi-induktio

Entsalutamidi on voimakas indusori ja lisää monien entsyymien ja kuljettajien synteesiä; tämän vuoksi yhteisvaikutus monien yleisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja tai kuljettajia, on odotettavissa. Plasmapitoisuuksien lasku saattaa olla huomattava ja johtaa kliinisen tehon häviämiseen tai alentumiseen. On myös olemassa riski, että aktiivisten metaboliittien muodostuminen lisääntyy. Entsyymeihin, joihin saattaa liittyä induktiota, lukeutuvat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiini-5'-difosfaattiglukurononyylitransferaasientsyymi (UGT – glukuronidi konjugaattientsyymi). Jotkin kuljettajat saattavat myös induktoitua, esim. monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolyeptidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Kun entsalutamidia (160 mg kerran vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti kerta-annoksena suun kautta annettujen sensitiivisten CYP-substraattien kanssa eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa, midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) AUC-arvo laski 86 %, S-varfariinin (CYP2C9-substraatti) AUC-arvo laski 56 % ja omepratsolin (CYP2C19-substraatti) AUC-arvo laski 70 %. UGT1A1-induktiota on saattanut myös esiintyä. Metastaattista kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa entsalutamidilla (160 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin (75 mg/m² infuusiona joka 3. viikko) farmakokinetiikkaan. Dosetakselin AUC-arvo pieneni 12 % [geometristen keskiarvojen suhde (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)] ja C_{\max} -arvo pieneni 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Yhteisvaikutuksia on odotettavissa tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka eliminoituvat metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta. Jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella, näitä lääkevalmisteita tulee välttää tai käyttää varoen. Parasetamolien käytön jälkeen ilmenevän maksavaurion riskin epäilläään olevan suurempi potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet entsyymi-induktoreita.

Lääkevalmisteryhmiin, joihin saattaa olla vaikutusta, sisältyvät seuraavat - näihin kuitenkin rajoittumatta:

- kipulääkkeet (esimerkiksi fentanyyli, tramadoli)
- antibiootit (esimerkiksi klaritromysiini, doksisykliini)
- syöpälääkkeet (esimerkiksi kabatsitakseli)
- epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsipiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- antipsykootit (esimerkiksi haloperidoli)
- antitromboottiset lääkkeet (esimerkiksi asenokumaroli, varfariini, klopidogreeli)
- beetasalpaajat (esimerkiksi bisoprololi, propranololi)
- kalsiumkanavan salpaajat (esimerkiksi diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini)
- kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni, prednisoloni)

- HIV-viruslääkkeet (esimerkiksi indinaviiri, ritonaviiri)
- unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- immunosuppressantit (esimerkiksi takrolimuusi)
- protonipumpun estäjät (esimerkiksi omepratsoli)
- CYP3A4-entsyymien metaboloimat statiinit (esimerkiksi atorvastatiini, simvastatiini)
- kilpirauhaslääkkeet (esimerkiksi levotyroksiini).

Entsalutamidin täysi induktiopotentiali saatetaan saavuttaa vasta noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, kun entsalutamidin vakaa pitoisuus plasmassa on saavutettu. Indusoivaa vaikutusta saattaa tosin esiintyä jo aiemminkin. Mikäli potilaat käyttävät lääkkeitä, jotka ovat CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-substraatteja, entsalutamidihoitoon ensimmäisen kuukauden aikana on arvioitava, onko farmakologinen teho vähentynyt (tai kasvanut tapauksissa, joissa lääke muodostaa aktiivisia metaboliitteja), ja annoksen muuttamista on tarvittaessa harkittava. Entsalutamidin pitkän puoliintumisaajan (5,8 vrk, ks. kohta 5.2) vuoksi entsyymeihin kohdistuvat vaikutukset voivat jatkua jopa yli kuukauden ajan entsalutamidihoitoon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla tarpeen entsalutamidihoitoa lopetettaessa.

CYP1A2- ja CYP2C8-substraattit

Entsalutamidi (160 mg kerran vuorokaudessa) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää kofeiinin (CYP1A2-substraatti) tai pioglitatsonin (CYP2C8-substraatti) AUC- tai C_{max} -arvon muutosta. Pioglitatsonin AUC-arvo nousi 20 % ja C_{max} -arvo laski 18 %. Kofeiinin AUC-arvo laski 11 % ja C_{max} -arvo 4 %. Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun CYP1A2- tai CYP2C8-substraattia käytetään samanaikaisesti entsalutamidin kanssa.

P-gp-substraattit

In vitro -tiedot osoittavat, että entsalutamidi saattaa olla effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Entsalutamidilla todettiin vakaassa tilassa lievä P-gp:n estovaikutus tutkimuksessa, johon osallistuneet eturauhassyöpää sairastavat potilaat saivat suun kautta yhden kerta-annoksen koettimena käytettyä P-gp:n substraattia, digoksiinia, ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Digoksiinin AUC-arvo suureni 33 %:lla ja C_{max} -arvo 17 %:lla. Käytettäessä lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea ja jotka ovat P-gp-substraatteja (esimerkiksi kolkisiini, dabigatranieteksilaaatti, digoksiini), on syytä noudattaa varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti entsalutamidin kanssa. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta optimaaliset pitoisuudet plasmassa pystytään säilyttämään.

BCRP-substraattit

Vakaassa tilassa entsalutamidi ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa koettimena käytetyille rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatille, rosuvastatiinille, eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat suun kautta yhden kerta-annoksen rosuvastatiinia ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Rosuvastatiinin AUC-arvo pieneni 14 %:lla ja C_{max} -arvo suureni 6 %:lla. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos BCRP-substraattia annetaan samanaikaisesti entsalutamidin kanssa.

MRP2-, OAT3- ja OCT1-substraattit

In vitro -tulosten perusteella MRP2:n (ohutsuolessa) sekä orgaanisten anionien kuljettajan 3 (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettajan 1 (OCT1) (systeemisesti) estymistä ei voida sulkea pois. Teoreettisesti näiden kuljettajien induktio on myös mahdollinen, eikä nettovaikutusta tunneta.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa [kuten luokkaan IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne.], on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus entsalutamidiin

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa entsalutamidia käytettiin ruokailusta riippumatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Entsalutamidin käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja, eikä tätä lääkevalmistetta ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Valmiste saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Miesten ja naisten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö entsalutamidia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Kondomia on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa. Kondomia ja sen lisäksi toista ehkäisy menetelmää on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidi on vasta-aiheista naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Imetys

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Ei ole riittävästi tietoa entsalutamidin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että entsalutamidi vaikuttaa urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Entsalutamide Stada -valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä psyykkisiä ja neurologisia haittatapahtumia mukaan lukien epileptinen kohtaus on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee varoittaa mahdollisesta ajamisen ja koneiden käyttämisen aikana ilmenevästä psyykkisen tai neurologisen haittatapahtuman riskistä. Tutkimuksia entsalutamidin vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat voimattomuus/uupumus, kuumat aallot, korkea verenpaine, murtumat ja kaatumiset. Muita tärkeitä haittavaikutuksia ovat mm. iskeeminen sydänsairaus ja epileptinen kohtaus.

Epileptisiä kohtauksia esiintyi 0,6 %:lla entsalutamidilla hoidetuista, 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista ja 0,3 %:lla bikalutamidilla hoidetuista potilaista.

Entsalutamidilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Entsalutamidihoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

MedDRA elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja yleisyys
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: leukopenia, neutropenia Tuntematon*: trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*: kasvojen turvotus, kielen turvotus, huulten turvotus, nielun turvotus
Psyykkiset häiriöt	Yleinen: ahdistuneisuus Melko harvinainen: näköhallusinaatiot
Hermosto	Yleinen: päänsärky, muistin heikkeneminen, muistinmenetykset, keskittymishäiriö, makuhäiriö, levottomat jalat -oireyhtymä, kognitiivinen häiriö Melko harvinainen: epileptinen kohtaus [‡] Tuntematon*: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Sydän	Yleinen: iskeeminen sydänsairaus [†] Tuntematon*: QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen: kuumat aallot, korkea verenpaine
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon*: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen: suurentuneet maksaentsyymit
Iho ja ihonalainen kudokse	Yleinen: kuiva iho, kutina Tuntematon*: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen: murtumat [‡] Tuntematon*: myalgia, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen: gynekomastia, nännikipu [#] , rinnan arkuus [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: astenia, uupumus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen: kaatumiset

* Spontaanit raportit myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

[‡] Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn (Standardised MedDRA Query, SMQ) perusteella hakusanalla 'Convulsions' (kouristukset), mihin sisältyvät kouristukset, toonis-klooniset epileptiset kouristuskohtaukset, kompleksiset partiaaliset kohtaukset, partiaaliset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset. Tämä sisältää harvinaiset epileptiset kohtaukset, joihin liittyy kuolemaan johtaneita komplikaatioita.

[†] Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn perusteella hakusanoilla 'Myocardial Infarction' (sydäninfarkti) ja 'Other Ischemic Heart Disease' (muu iskeeminen sydänsairaus) mukaan luettuina seuraavat suositellut termit, joita havaittiin vähintään kahdella potilaalla satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa: rasisusrintakipu, sepelvaltimotauti, sydäninfarkt, akuutti sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, epävakaa rasisusrintakipu, sydänlihaskemia ja sepelvaltimoiden arterioskleroosi.

[‡] Sisältää kaikki suositellut termit, joissa on sana luun'murtuma'.

[#] Entsalutamidin haittavaikutukset monoterapiassa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epileptiset kohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 31:llä (0,6 %) päivittäin 160 mg entsalutamidia saaneesta 5 110:sta potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneista neljällä potilaalla (0,1 %) sekä bikalutamidia saaneista yhdellä potilaalla (0,3 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Prekliiniset tiedot ja annoskaskaatiotutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että annos on tärkeä kohtausriskiä ennustava tekijä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptinen kohtaus tai joilla oli epileptisen kohtauksen riskitekijöitä.

Yhden potilasryhmän 9785-CL-0403 (UPWARD) -tutkimuksessa arvioitiin epileptisten kohtausten esiintymistiheyttä sellaisilla potilailla, joilla on kohtauksille altistavia tekijöitä (1,6 prosentilla oli aiemmin ollut kohtauksia). Kahdeksan 366:sta (2,2 %) entsalutamidilla hoidetusta potilaasta sai kohtauksen. Hoidon mediaanikesto oli 9,3 kuukautta.

Mekanismia, jonka välityksellä entsalutamidi mahdollisesti alentaa kohtauskynnystä, ei tunneta. Sillä saattaa kuitenkin olla yhteyttä *in vitro* -tutkimusten tuloksiin, jotka osoittavat, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GABA-reseptoriin ja voivat estää sen aktivoiman kloridikanavan aukeamisen.

Iskeeminen sydänsairaus

Satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 3,5 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja androgeenideprivaatiohoidolla, ja 2 %:lla potilaista, joita hoidettiin lumelääkkeellä ja androgeenideprivaatiohoidolla. Neljälätoista (0,4 %) entsalutamidia ja androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (0,1 %) lumelääkettä ja androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

EMBARC-tutkimuksessa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 5,4 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 9 %:lla potilaista, joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Yhdelläkään entsalutamidia ja leuproreliinia saaneella potilaalla ei esiintynyt kuolemaan johtanutta iskeemisen sydänsairauden tapahtumaa, ja yhdellä (0,3 %) pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

Gynekomastia

EMBARC-tutkimuksessa gynekomastiaa (kaikki asteet) todettiin 29 potilaalla 353 potilaasta (8,2 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 159 potilaalla 354 potilaasta (44,9 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen gynekomastiaa ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, ja sitä todettiin 3 potilaalla (0,8 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla.

Nännikipu

EMBARC-tutkimuksessa nännikipua (kaikki asteet) todettiin 11 potilaalla 353 potilaasta (3,1 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 54 potilaalla 354 potilaasta (15,3 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen nännikipua ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Rinnan arkuus

EMBARC-tutkimuksessa rinnan arkuutta (kaikki asteet) todettiin 5 potilaalla 353 potilaasta (1,4 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 51 potilaalla 354 potilaasta (14,4 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen rinnan arkuutta ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Entsalutamidille ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä entsalutamidin käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja ja on huomioitava valmisteen puoliintumisaika, joka on 5,8 vrk. Potilaalla voi olla suurentunut epileptisen kohtauksen riski yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hormoni antagonistit ja vastaavat valmisteet, antiandrogenit, ATC-koodi: L02BB04

Vaikutusmekanismi

Eturauhassyövän tiedetään olevan androgeeniherkkä ja reagoivan androgeenireseptorin signaalivälitystä estävään hoitoon. Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi niin matala, että sitä olisi jopa mahdoton havaita, tauti jatkaa leviämistään androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta. Syöpäsolun kasvuun vaikuttavassa androgeenireseptorisignaaloinnissa keskeistä on tumatranslokaatio ja sitoutuminen DNA:han. Entsalutamidi on potentti androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä, joka salpaa androgeenireseptorin signaalireitin useasta kohdasta. Entsalutamidi estää kilpailevasti androgeenejä sitoutumasta androgeenireseptoreihin, ja siten se estää myös aktivoituneiden reseptorien tumatranslokaatiota ja aktivoituneen androgeenireseptorin vaikutusta DNA:han jopa tilanteissa, joissa androgeenireseptori on yli-ilmentynyt, sekä eturauhassyöpäsoluissa, jotka ovat resistenttejä antiandrogeeneille. Entsalutamidi vähentää eturauhassyöpäsolujen kasvua ja voi aiheuttaa solukuolemaa ja kasvaimen regressiota. Prekliinisten tutkimusten mukaan entsalutamidilla ei ole androgeenireseptoriagonistista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (AFFIRM) osallistui potilaita, joiden aiempi solunsalpaajahoito (dosetakseli) oli epäonnistunut. Tutkimuksessa potilaiden seerumin PSA-taso aleni vähintään 50 % lähtötilanteesta 54 %:lla entsalutamidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Toisessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (PREVAIL) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 78,0 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (TERRAIN) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 82,1 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden 20,9 % (ero = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 9785-CL-0410 tutkittiin vain sellaista potilasryhmää, jota oli aiemmin hoidettu vähintään 24 viikkoa abirateronilla (ja prednisonilla). PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,4 %:lla potilaista. PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,1 %:lla siinä ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saanut solunsalpaajahoitoa, ja 23,2 %:lla siinä ryhmässä, joka oli aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-09 (STRIVE) tutkittiin ei-metastasoitunutta ja metastaattista CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu kokonais-PSA-vasteisuus saavutettiin 81,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä (31,3 %) (ero = 50,0 %, $p < 0,0001$).

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-14 (PROSPER) tutkittiin ei-metastasoitunutta CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu PSA-vasteisuus saavutettiin 76,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (2,4 %) (ero = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Entsalutamidin tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], joihin osallistui progressiivista eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla sairaus oli edennyt androgeenideprivaatiohoidon aikana [LHRH-analogilla tai bilateraalisen orkiektomian jälkeen]. PREVAIL-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli metastaattinen CRPC, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, kun taas AFFIRM-tutkimukseen otettiin metastaattista CRPC:tä sairastavia, aiemmin dosetakselia saaneita potilaita, ja PROSPER-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC. Tehoa metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavilla potilailla selvitettiin yhdessä satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Toisessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-13 (EMBARC)] varmistettiin teho korkean riskin BCR nmHSPC:tä sairastavilla potilailla. Kaikkia potilaita oli hoidettu LHRH-analogilla tai heille oli tehty bilateraalinen orkiektomia, ellei toisin ole mainittu.

Aktiivisissa hoitoaaroissa entsalutamidia annettiin suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa. Kaikissa viidessä (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ja PREVAIL) kliinisessä tutkimuksessa verrokkihaaran potilaat saivat lumelääkettä, eikä prednisonin käyttöä edellytetty.

Pelkistä seerumin PSA-pitoisuuden muutoksista ei voida aina ennustaa kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa viidessä tutkimuksessa suositeltiin, että potilaat jatkaisivat tutkimushoidossaan siihen asti, että keskeyttämis- tai lopetuskriteerit täyttyisivät. Kaikkien tutkimusten keskeyttämis- tai lopetuskriteerit on lueteltu alla.

MDV3100-13 (EMBARC) -tutkimus (potilaat, joilla oli korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut ei-metastasoitunut HSPC)

EMBARC-tutkimukseen otettiin 1 068 potilasta, joilla oli korkean riskin BCR nmHSPC. Heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 355), 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa avoimesti monoterapiana (N = 355) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 358) (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin leuproreliiniksi). Kaikille potilaille oli tehty aikaisemmin parantavaksi aiottu radikaali prostatektomia, tai he olivat saaneet parantavaksi aiottua sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) tai molemmat. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (blinded independent central review, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus, ja potilailla oli oltava korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut sairaus (määriteltiin PSA:n kahdentumisajaksi ≤ 9 kuukautta). Potilaiden PSA-arvon piti myös olla ≥ 1 ng/ml, jos heille oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia (sädehoidon kanssa tai ilman sitä) eturauhassyövän primaarihoitona, tai vähintään 2 ng/ml nadir-arvoa suurempi, jos he olivat saaneet aikaisemmin pelkkää sädehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli tehty aikaisemmin prostatektomia ja jotka soveltuivat tutkijan arvion mukaan saamaan salvage-sädehoitoa.

Potilaiden stratifioinnissa käytettiin seulontavaiheen PSA-arvoa (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA:n kahdentumisaikaa (≤ 3 kuukautta vs. $> 3 - \leq 9$ kuukautta) ja aiempaa hormonihoitoa (aiempi hormonihoito vs. ei aiempaa hormonihoitoa). Jos potilaan PSA-arvo oli havaitsemisrajan alapuolella ($< 0,2$ ng/ml) viikolla 36, keskeytettiin hoito viikolla 37 ja aloitettiin uudelleen, kun PSA-arvo oli suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle oli tehty aikaisemmin prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilaalle ei ollut tehty aikaisemmin prostatektomia. Jos potilaan PSA-arvo oli mitattavissa viikolla 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), hoitoa jatkettiin keskeytyksettä, kunnes hoidon pysyvän

lopettamisen kriteerit täyttyivät. Hoito keskeytettiin pysyvästi, kun taudin radiologinen eteneminen vahvistettiin paikallisen arvioinnin jälkeen suoritetussa keskitetyssä arvioinnissa.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat kaikissa kolmessa hoitoryhmässä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 69 vuotta (vaihteluväli: 49,0–93,0). Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (83,2 %), 7,3 % oli aasialaisia ja 4,4 % oli mustaihoisia. PSA:n kahdentumisaajan mediaani oli 4,9 kuukautta. Potilaista 74 %:lle oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia definitiivisenä hoitona, 75 % oli saanut aikaisemmin sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) ja 49 % oli käynyt aikaisemmin läpi molemmat. Potilaista 32 %:lla Gleasonin pistesumma oli ≥ 8 . Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-toimintakykyluokka oli 92 %:lla potilaista 0 ja 8 %:lla potilaista 1.

Ensisijainen päätetapahtuma oli metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää. Metastaasivapaa elossaoloaika oli määritelmän mukaan aika satunnaistamisesta radiologiseen etenemiseen tai tutkimuksen aikana tapahtuneeseen kuolemaan, kumpi sitten tapahtuikin ensin.

Tutkimuksessa arvioituja, multiplisiteetin suhteen testattuja toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen sekä kokonaiselossaoloaika. Toinen multiplisiteetin suhteen testattu toissijainen päätetapahtuma oli MFS potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidia monoterapiana, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää.

Entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmän sekä monoterapian osoitettiin parantavan MFS-aikaa tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmä. Tärkeimmät tehotulokset esitetään taulukossa 2.

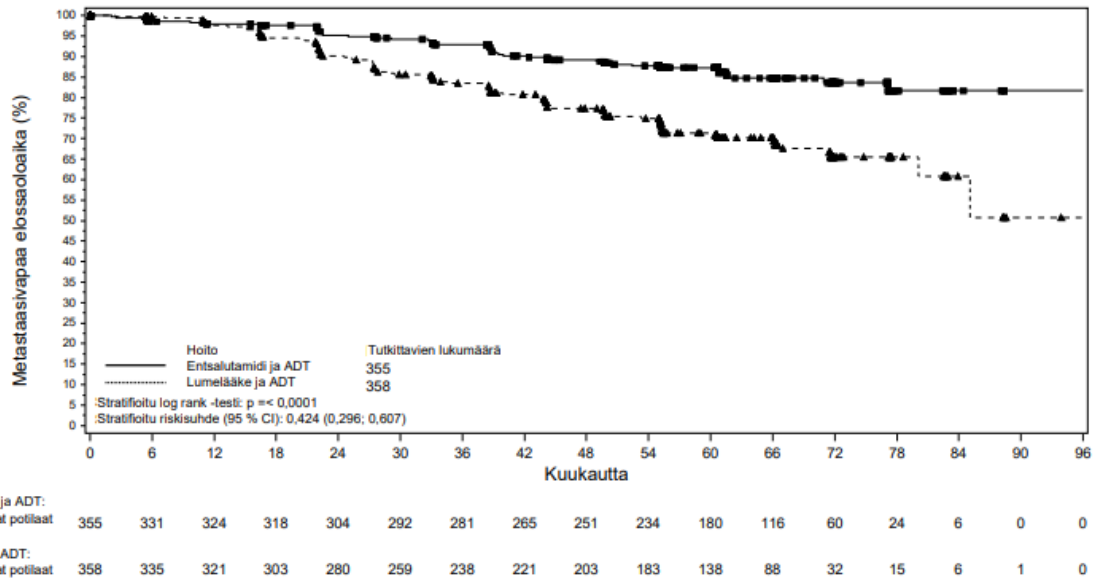
Taulukko 2: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai pelkkää entsalutamidia saaneilla potilailla EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 355)	Lumelääke ja ADT (N = 358)	Entsalutamidi monoterapiana (N = 355)
Metastaasivapaa elossaoloaika¹			
Tapahtumien määrä (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p <0,0001	--	p = 0,0049
Aika PSA-etenemisen alkamiseen⁶			
Tapahtumien määrä (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)

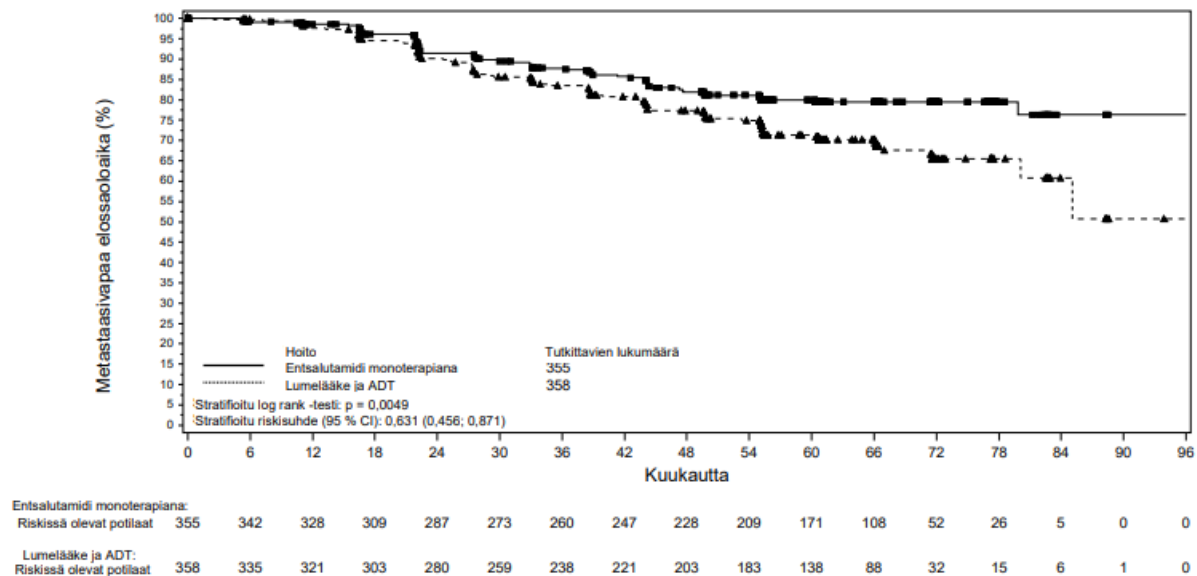
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p <0,0001	--	p <0,0001
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen			
Tapahtumien määrä (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p <0,0001	--	p <0,0001
Kokonaiselossaolo⁸			
Tapahtumien määrä (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = Not reached (ei saavutettu).

1. Seuranta-ajan mediaani 61 kuukautta.
2. Perustuu varhaisimpaan sopivaan tapahtumaan (radiologinen eteneminen tai kuolema).
3. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arviointiin.
4. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin stratifioituna seulontavaiheen PSA -arvolla, PSA:n kahdentumisajalla ja aiemmalla hormonihoitolla.
5. Kaksipuolinen P-arvo perustuu seulontavaiheen PSA-arvon, PSA:n kahdentumisajan ja aiemman hormonihoiton suhteen stratifioituun log rank -testiin.
6. Perustuu Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 -kriteerien mukaiseen PSA-etenemiseen.
7. Perustuu eturauhassyövän antineoplastisen hoidon ensimmäiseen lähtötilanteen jälkeiseen käyttöön.
8. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 31. tammikuuta 2023, sekä seuranta-ajan mediaaniin 65 kuukautta.
9. Tulos ei saavuttanut ennalta määritettyä kaksipuolista merkitsevyytensä $p \leq 0,0001$.



Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitohaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 2: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidia monoterapiana vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitohaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Kun androgeenideprivaatiohoitoa annettiin joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmänä tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaation yhdistelmänä, testosteronipitoisuudet pienenevät nopeasti kastrotaatiotasolle ja pysyvät pieninä, kunnes hoito keskeytetään 37 viikon kohdalla. Keskeyttämisen jälkeen testosteronipitoisuudet suurenevät vähitellen lähelle lähtöarvoja. Kun hoito aloitettiin uudelleen, arvot pienenevät jälleen kastrotaatiotasolle. Pelkkää entsalutamidia saaneissa ryhmässä testosteronipitoisuudet suurenevät hoidon aloittamisen jälkeen ja palasivat lähelle lähtöarvoja, kun hoito keskeytetään. Pitoisuudet suurenevät jälleen, kun entsalutamidihoito aloitettiin uudelleen.

9785-CL-0335 (ARCHES) tutkimus (potilaat, joilla oli metastattinen HSPC)

ARCHES-tutkimukseen osallistui 1 150 metastattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavaa potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin LHRH-analogiksi tai bilateraaliseksi orkiektomiaksi). Potilaat saivat 160 mg entsalutamidia (N = 574) tai lumelääkettä (N = 576) kerran vuorokaudessa.

Metastattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat, joilla oli dokumentoitu positiivinen luustokuvaus (metastaaseja luustossa) tai metastaasimuutoksia TT- tai magneettikuvauksessa (pehmytkudoksissa) kelpuutettiin tutkimukseen. Potilaat, joilla sairauden levinneisyys oli rajoittunut alueellisesti lantion imusolmukkeisiin eivät olleet kelpoisia tutkimukseen. Potilaille voitiin antaa korkeintaan 6 hoitosykliä dosetakseli-hoitoa siten, että viimeinen hoitoannos lopetettiin 2 kuukauden sisällä päivästä 1 ja kun sairauden etenemisestä ei ollut todisteita dosetakseli-hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan aivometastaaseja, aktiivinen leptomeningeaalinen sairaus, aiempi epileptinen kohtaaminen tai mitään kohtausten ilmaantumiseen myötävaikuttavia tekijöitä.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat molemmissa hoitoryhmissä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 70 vuotta molemmissa hoitoryhmissä. Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (80,5 %), 13,5 % oli aasialaisia ja 1,4 % oli mustaihoisia. Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 78 %:lla potilaista 0 ja 22 %:lla potilaista 1. Potilaat jaoteltiin taudin pieni-versus suuri-volyymisyyden ja eturauhassyövän aikaisemman dosetakselihoitoon perusteella. Kolmellakymmenellä prosentilla potilaista oli pieni tautivolyymi ja 63 %:lla potilaista oli suuri tautivolyymi. Kahdeksankymmentäkaksi prosenttia potilaista ei ollut saanut aikaisempaa dosetakselihoitoa, 2 % oli saanut aiemmin 1–5 hoitosykliä ja 16 % oli saanut 6 hoitojaksoa. Tutkimuksen aikaista dosetakselihoitoa ei sallittu.

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman keskitetyn arvioijatahon vahvistama radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön taudin radiologisesta etenemisestä tai kuolemaan (mistä tahansa syystä aiheutuvaan kuolemaan, joka tapahtui satunnaistamisen ja tutkimuslääkkeen käytön lopettamista seuraavien 24 viikon välisenä aikana), kumpi sitten tapahtuikin ensin.

Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (61 %) rPFS-tapahtuman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,39 (95 %:n CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Vastaavia rPFS-tuloksia havaittiin sekä suuren että pienen tautivolyymien potilailla sekä potilailla, jotka olivat joko saaneet tai eivät olleet saaneet aiempaa dosetakseli-hoitoa. Mediaaniaikaa rPFS-tapahtumaan ei saavutettu entsalutamidiryhmissä, ja se oli 19,0 kuukautta (95 %:n CI: 16,6; 22,2) lumelääkeryhmässä.

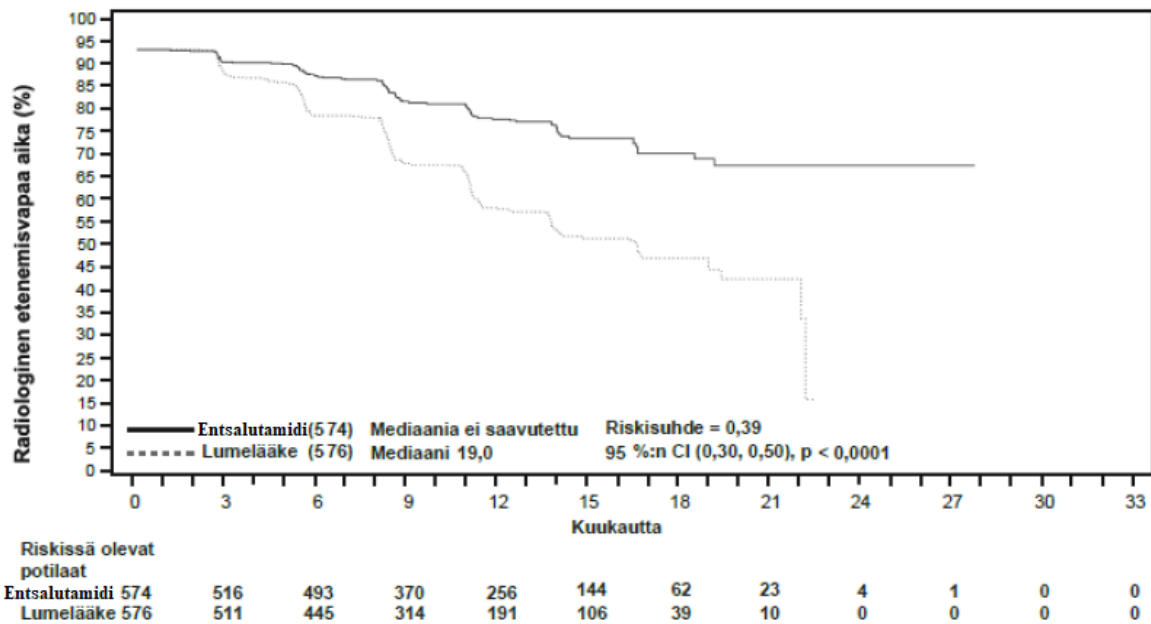
Taulukko 3: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidia tai lumelääkettä saaneilla potilailla ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 574)	Lumelääke ja ADT (N = 576)
Radiologinen etenemisvapaa aika		
Tapahtumien määrä (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaani, kuukausia (95 %:n CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-arvo ²	$p < 0,0001$	

NR = Not reached (ei saavutettu).

1. Laskettu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmällä.

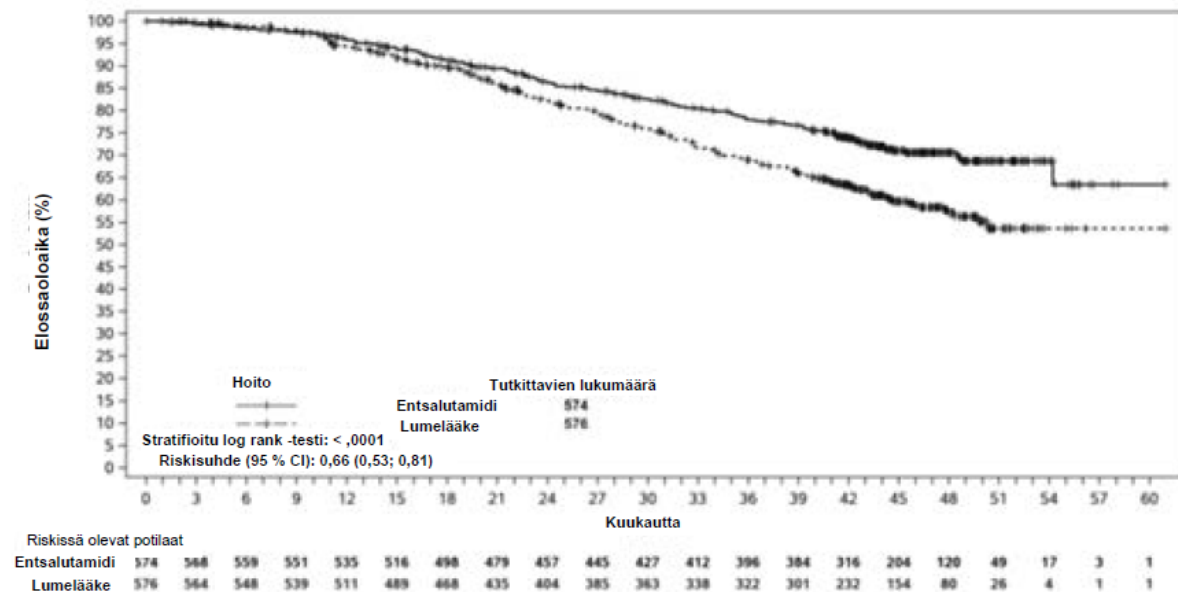
2. Ositettu tautivolyymien (pieni vs. suuri) ja aiemman dosetakselihoitoon (kyllä tai ei) mukaan.



Kuva 3: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä radiologisesta etenemisvapaasta ajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Tärkeimpiä tutkimuksessa arvioituja toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen, havaitsemisrajan alapuolelle jäävä PSA-arvo (lasku tasolle $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ja objektiivinen vasteosuus (RECIST 1.1 pohjautuen riippumattomaan arviointiin). Kaikissa näissä toissijaisissa päätetapahtumissa osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista entsalutamidi-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Toinen tärkeä tutkimuksessa arvioitu toissijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Etukäteen määritellyssä kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 356 kuoleman toteamisen jälkeen, kuolemanriskin osoitettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi 34 %:lla entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä [riskisuhde (HR) = 0,66; (95 % CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Arvioitu seuranta-ajan mediaani oli kaikilla potilailla 44,6 kuukautta (ks. kuva 4).



Kuva 4: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä kokonaiselossaoloajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-14 (PROSPER) -tutkimus (potilaat, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC)

PROSPER-tutkimukseen osallistui 1 401 potilasta, joilla oli oireeton korkean riskin ei-metastasoitunut CRPC, ja jotka jatkoivat androgeenideprivaatiohoitoa (ADT) LHRH-analogilla, tai joille oli aiemmin tehty bilateraaliset orkiektomia). Potilaiden PSA:n kahdentumisaajan piti olla ≤ 10 kuukautta ja PSA-tason ≥ 2 ng/ml, ja sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (blinded independent central review, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus.

Potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II), ja potilaat, jotka käyttivät kouristuskynnyksen alenemiseen yhdistettyjä lääkkeitä, voivat osallistua tutkimukseen. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai sairaus, joka voisi altistaa kouristuskohtaukselle, tai heille oli aiemmin annettu tiettyjä eturauhassyöpöhoitoja (esim. kemoterapiaa, ketokonatsolia, abirateroniasetaattia, aminoglutetimidia ja/tai entsalutamidia).

Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 933) tai lumelääkettä (N = 468). Potilaiden stratifioinnissa käytettiin prostataspesifistä antigeeniä (PSA), PSA:n kahdentumisaikaa (PSADT) (< 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavien aineiden käyttöä (kyllä tai ei).

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Satunnaistamisen aikaan mediaani-ikä oli entsalutamidiryhmässä 74 vuotta ja lumelääkeryhmässä 73 vuotta. Suurin osa tutkimuspotilaista (noin 71 %) oli valkoihoisia, 16 % oli aasialaisia ja 2 % oli mustaihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli kahdeksallakymmenellä yhdellä prosentilla (81 %) potilaista 0 ja 19 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1.

Metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) oli ensisijainen päätetapahtuma, joka oli aika satunnaistamisesta radiologiseen etenemiseen tai kuolemaan 112 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilman näyttöä radiologisesta etenemisestä. Tutkimuksessa arvioituja tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA-etenemisen alkamiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon (TTA) aloittamiseen, kokonaiselossaoloaika (OS). Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat aika ensimmäisen sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen ja kemoterapiavapaa elossaoloaika. Ks. tulokset alla (taulukko 4).

Entsalutamidihoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi (71 %) radiologisen etenemisen tai kuoleman suhteellista riskiä verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,29 (95 %:n luottamusväli: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Mediaani MFS oli entsalutamidiryhmässä 36,6 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 14,7 kuukautta (95 % CI: 14,2; 15,0). Metastaasivapaata elossaoloaikaa (MFS) koskevat tulokset olivat johdonmukaisia myös kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä, mukaan luettuina PSA:n kahdentumisaika (PSADT; < 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta), demografinen alue (Pohjois-Amerikka, Eurooppa, muu maailma), ikä (< 75 tai ≥ 75), luukudokseen vaikuttavan aineen käyttö (kyllä tai ei) (ks. kuva 5).

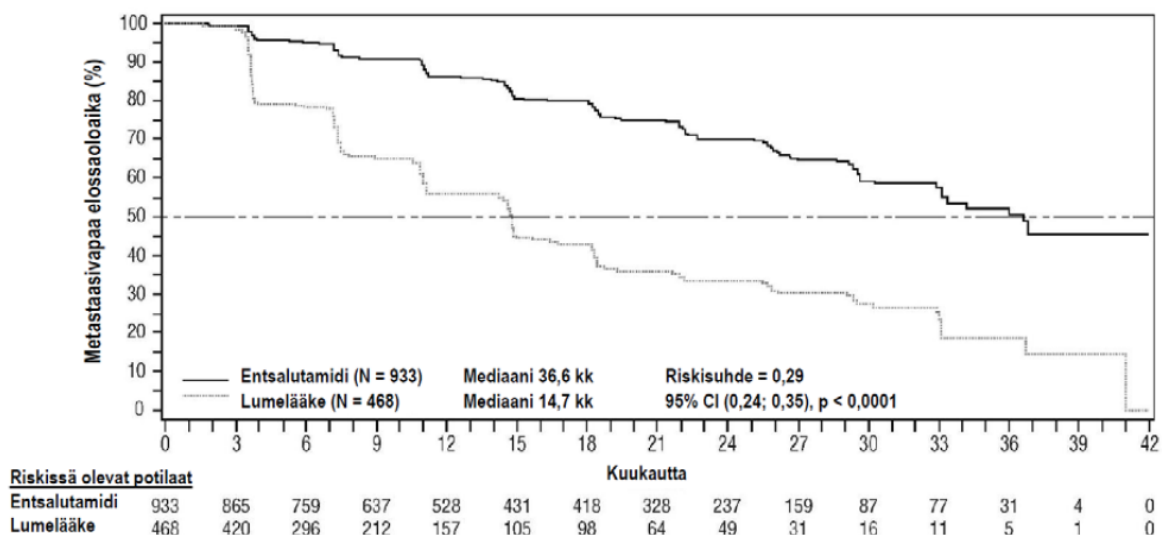
Taulukko 4: Yhteenveto PROSPER-tutkimuksen tehokkuustuloksista (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 933)	Lumelääke (N = 468)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Metastaasivapaa elossaoloaika		
Tapahtumien määrä (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-arvo ³	$p < 0,0001$	
Tärkeät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolo⁴		

Tapahtumien määrä (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-arvo ³	p = 0,0011	
Aika PSA-etenemisen alkamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-arvo ³	p < 0,0001	
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-arvo ³	p < 0,0001	

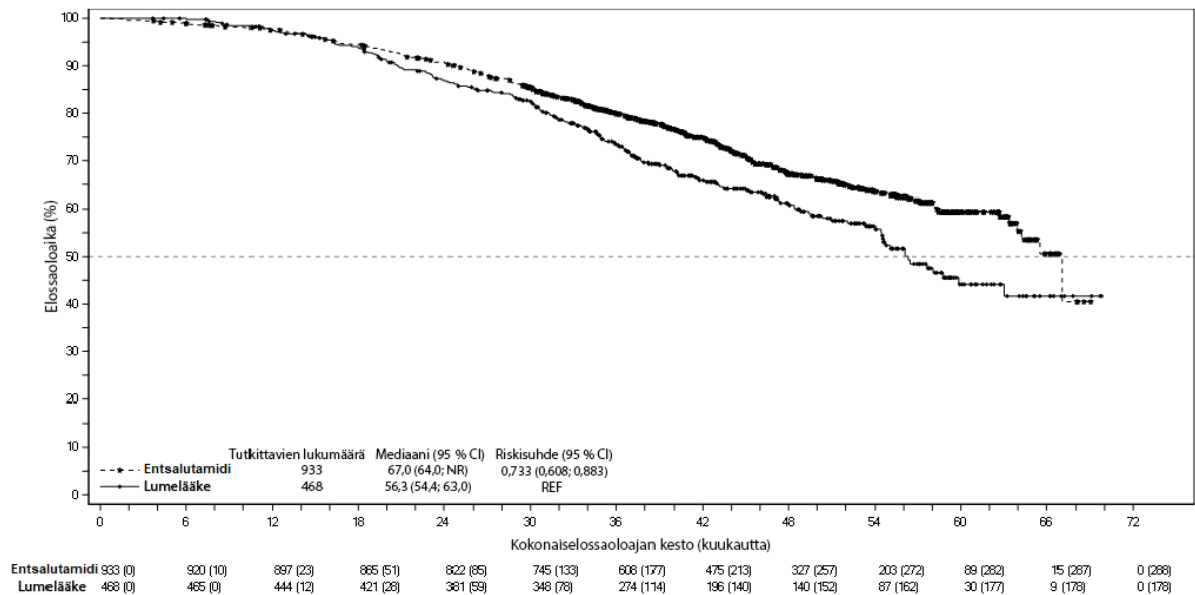
NR = Not reached (ei saavutettu).

1. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arvioitiin.
2. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin (jossa hoito on ainoa kovariaatti) stratifioituna PSA:n kahdentumisajalla ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemmalla tai samanaikaisella käytöllä. Riskisuhde suhteessa lumelääkkeeseen on < 1, mikä suosii entsalutamidia.
3. p-arvo perustuu PSA:n kahdentumisajan (< 6 kuukautta, ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemman tai samanaikaisen käytön (kyllä, ei) suhteen, stratifioituun log rank -testiin.
4. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 15. lokakuuta 2019.



Kuva 5: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaaasivapaasta elossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikien [intent-to-treat] mukainen analyysi)

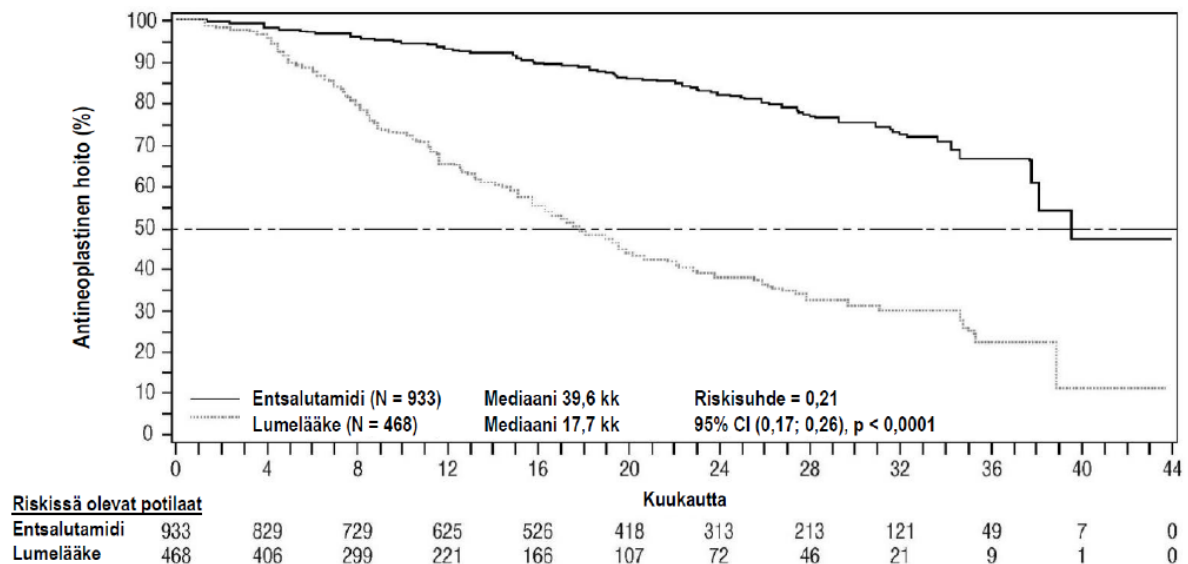
Kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 466 kuoleman toteamisen jälkeen, kokonaiselossaoloajan osoitettiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Kuolemanriski väheni 26,6 % [riskisuhde (HR) = 0,734 (95 % CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (ks. kuva 6). Seuranta-ajan mediaani oli näissä ryhmissä 48,6 kuukautta (entsalutamidiryhmä) ja vastaavasti 47,2 kuukautta (lumelääkeryhmä). 33 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 65 % lumelääkettä saaneista potilaista sai myöhemmin vähintään yhtä antineoplastista hoitoa, mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.



Kuva 6: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät kokonaiselossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (93 %) PSA-etenemisen suhteellista riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,07 (95 %:n luottamusväli: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika PSA-etenemiseen oli entsalutamidiryhmässä 37,2 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 3,9 kuukautta (95 % CI: 3,8; 4,0).

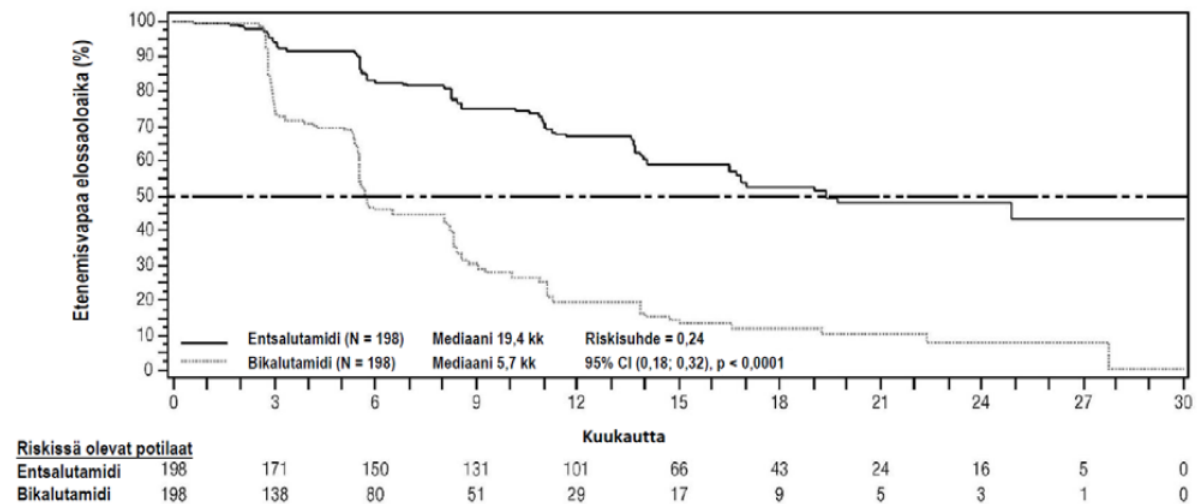
Entsalutamidi pidensi tilastollisesti merkitsevästi aikaviivettä ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,21 (95 %:n luottamusväli: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika ennen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista oli entsalutamidiryhmässä 39,6 kuukautta (95 % CI: 37,7; NR) ja lumelääkeryhmässä 17,7 kuukautta (95 % CI: 16,2; 19,7) (ks. kuva 7).



Kuva 7: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät koskien aikaa ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-09 (STRIVE) -tutkimus (potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen/ei-metastasoitunut CRPC)

STRIVE-tutkimukseen osallistui 396 ei-metastasoitunutta tai metastaattista CRPC:tä sairastavaa potilasta, joilla primääri androgeenideprivaatiohoito ei estänyt serologista tai radiologista sairauden etenemistä, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 198) tai 50 mg bikalutamidia (N = 198). Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elossaoloaika (PFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön radiologisesta etenemisestä, PSA-etenemiseen tai tutkimuksen aikaiseen kuolemaan. Mediaani PFS oli entsalutamidiryhmässä 19,4 kuukautta (95 % CI: 16,5, ei saavutettu) ja bikalutamidiryhmässä 5,7 kuukautta (95 % CI: 5,6; 8,1) [riskisuhde = 0,24 (95 %:n luottamusväli: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Entsalutamidin johdonmukainen PFS-hyöty bikalutamidiin verrattuna havaittiin kaikissa ennakoita määritetyissä potilasryhmissä. Potilasryhmässä, jossa tauti oli ei-metastasoitunut (N = 139), entsalutamidilla hoidetuista potilaista 19/70 (27,1 %) ja bikalutamidilla hoidetuista potilaista 49/69 (71,0 %) sai PFS-tapahtuman (yhteensä 68 tapahtumaa). Riskisuhde oli 0,24 (95 % CI: 0,14; 0,42), eikä mediaaniaikaa PFS-tapahtumaan saavutettu entsalutamidiryhmässä, kun taas bikalutamidiryhmässä mediaaniaika oli 8,6 kuukautta (ks. kuva 8).



Kuva 8: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät etenemisvapaasta elossaoloajasta STRIVE-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intention-to-treat] mukainen analyysi)

9785-CL-0222 (TERRAIN) -tutkimus (potilaat, joilla oli metastaattinen CRPC ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa)

TERRAIN-tutkimukseen osallistui 375 potilasta, joilla oli metastaattinen CRPC, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemo- tai antiandrogeeniterapiaa, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 184) tai 50 mg bikalutamidia (N = 191). PFS:n mediaaniarvo oli entsalutamidipotilailla 15,7 kuukautta ja bikalutamidipotilailla 5,8 kuukautta [riskisuhde = 0,44 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Tautivapaa elinaika määriteltiin päättyväksi johonkin seuraavista tapahtumista: radiologisesti määritetty taudin eteneminen, jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho, luustoon liittyvä tapahtuma, uuden antineoplastisen hoidon aloittaminen tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema. Tautivapaan elinajan piteneminen havaittiin johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä.

MDV3100-03 (PREVAIL) -tutkimus (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen CRPC)

Yhteensä 1 717 oireetonta tai lievästi oireilevaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 872) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 845). Tutkimukseen saivat osallistua myös potilaat, joilla oli viskeraalinen sairaus, potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) ja epileptisten kohtausten kynnystä alentavia lääkinnällisiä valmisteita käyttävät potilaat. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia tai joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle

altistava tila ja potilaat, joilla oli eturauhassyövästä johtuvaa kohtalaista tai vaikeaa kipua. Tutkimushoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (radiologisesti vahvistettu eteneminen, luustoon liittyvä tapahtuma tai kliininen eteneminen) ja sytotoksisen kemoterapian tai kokeiluasteella olevan lääkehoidon aloittamiseen tai kestävästi toistuvien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 42-93) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 77 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia ja 11 % muita tai rotu tuntematon. ECOG-toimintakykyluokka oli kuudellakymmenellä kahdeksalla prosentilla (68 %) potilaista 0 ja 32 %:lla vastaavasti 1.

Lähtötilanteen kipuarvio oli 0 - 1 (oireeton) 67 %:lla potilaista ja 2-3 (lievästi oireileva) 32 %:lla potilaista lyhyen BPI-lomakkeen (Brief Pain Inventory) avulla arvioituna (pahin kipu viimeisten 24 tunnin aikana asteikolla 0 - 10). Noin 45 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus tutkimuksen aloitusvaiheessa ja 12 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS). Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hoidon hyötyä arvioitiin myös seuraavien kriteerien avulla: aika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen, paras pehmytkudoksen kokonaisvaste, aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan, PSA-vaste (≥ 50 %:n lasku lähtötilanteesta), aika PSA-pitoisuuden perustuvaan etenemiseen ja aika FACT-P:n kokonaispistemäärän heikkenemiseen.

Radiologista etenemistä arvioitiin käyttämällä peräkkäisiä kuvantamistutkimuksia siten kuin on määritelty Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) -kriteereissä (luuston osalta) ja/tai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) -kriteereissä (pehmytkudoslesioiden osalta). rPFS:n analyysissä käytettiin sentraalisesti tarkistettua radiologisesti havainnoidun etenemisen arviointia.

Ennalta määrätty kokonaiselossaoloajan välianalyysi, kun kuolemantapauksia oli todettu 540, osoitti, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden. Kuolemanriski väheni 29,4 % [riskisuhde = 0,706; (95 %:n luottamusväli: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Päivitetty elinaika-analyysi tehtiin sen jälkeen, kun kuolemantapauksia oli todettu 784. Tästä analyysistä saadut tulokset vastasivat välianalyysin tuloksia (taulukko 5). Päivitettyssä analyysissä 52 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 81 % plasebolla hoidetuista potilaista oli saanut jatkohoitoa metastaattiseen kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään (CRPC), mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.

PREVAIL-tutkimuksesta 5 vuoden aikana kertyneiden tietojen lopullinen analyysi osoitti, että tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan pidentyminen säilyi entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna [riskisuhde = 0,835 (95 %:n CI: 0,75; 0,93); p -arvo = 0,0008] riippumatta siitä, että 28 % lumelääkettä saaneista potilaista siirtyi entsalutamidihoitoon. Viiden vuoden kokonaiselossaoloprosentti oli entsalutamidiryhmässä 26 % ja lumeryhmässä 21 %.

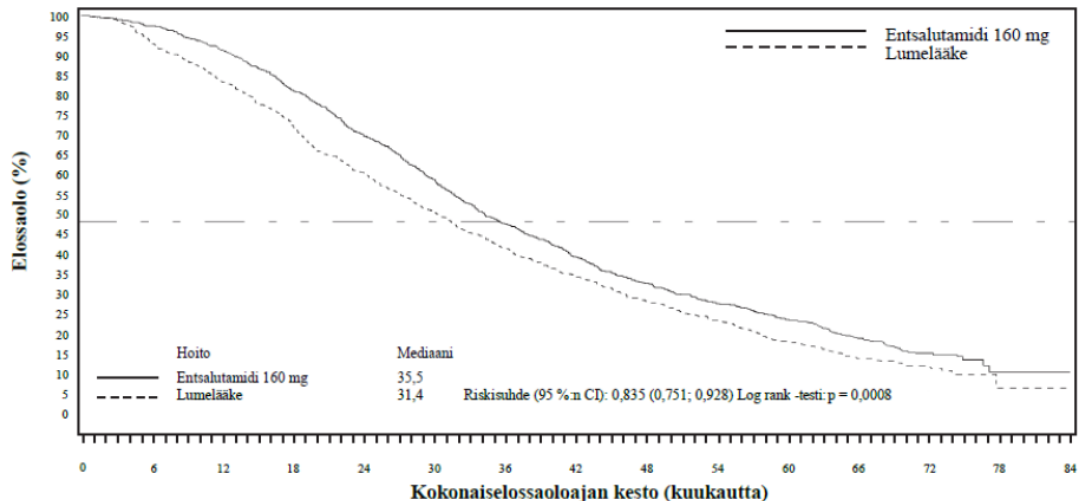
Taulukko 5: Joko entsalutamidi- tai lumelääkehoitoa PREVAIL-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (hoitoaikaan [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 872)	Lumelääke (N = 845)
Ennalta määrätty välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-arvo ¹	$p < 0,0001$	
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Päivitetty eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	368 (42,2%)	416 (49,2 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)

p-arvo ¹	p = 0,0002	
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5 vuoden eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	689 (79)	693 (82)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-arvo ¹	p = 0,0008	
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

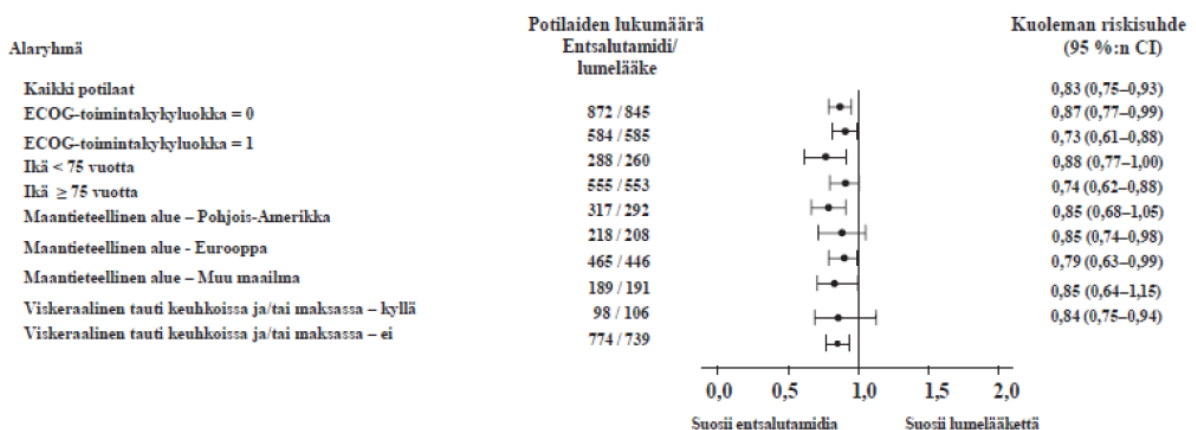
NR= Not reached (ei saavutettu)

1. p-arvo on johdettu stratifioimattomasta log rank -testistä.
2. Riskisuhde on johdettu stratifioimattomasta suhteellisen riskin mallista. Riskisuhde <1 suosii entsalutamidia.



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Entsalutamidi 160 mg:															
Riskissä olevat potilaat	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Lumelääke:															
Riskissä olevat potilaat	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

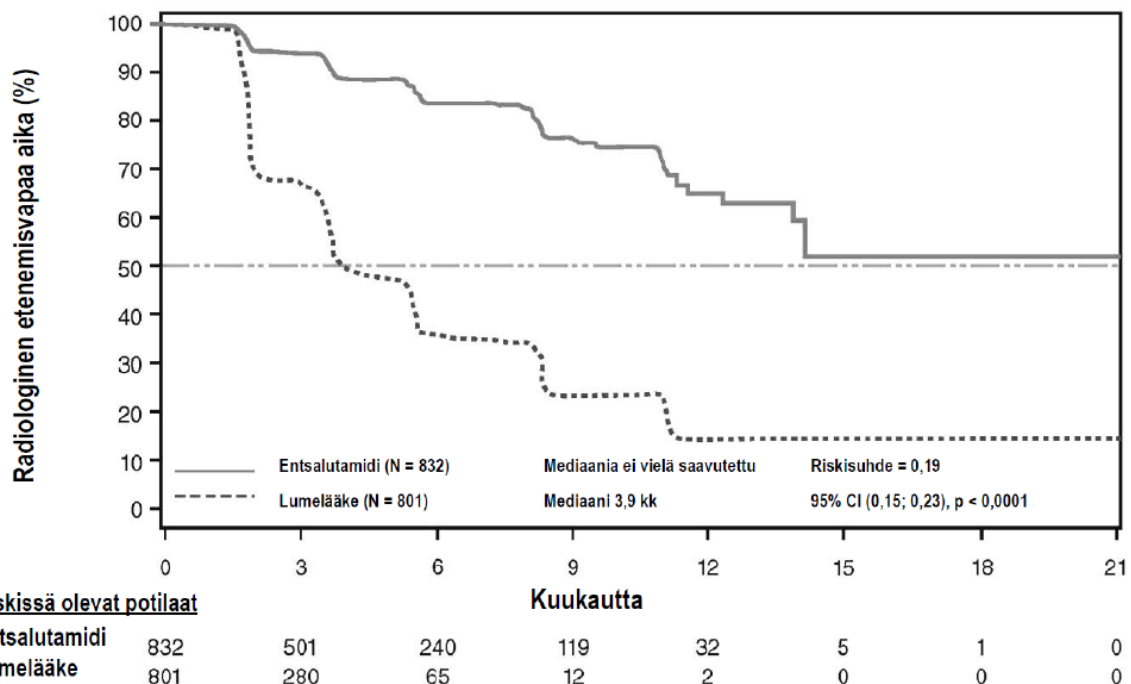
Kuva 9: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, 5 vuoden kokonaiseloonjäämisanalyysiin perustuvat käyrät kokonaiselinajalle PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 10: 5 vuoden analyysi kokonaiselossaoloajasta alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ennalta määrätty rPFS-analyysi osoitti hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää paranemista: radiologisen etenemisen tai kuoleman riski väheni 81,4 % [riskisuhde = 0,19 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Entsalutamidihoitoa saaneista potilaista 118:lla (14 %) ja lumelääkettä

saaneista 321:lla (40 %) ilmeni jokin tapahtuma. rPFS:n mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 13,8; ei saavutettu) entsalutamidihoitoa saaneessa ryhmässä ja se oli 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,7; 5,4) lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä (kuva 11). Kaikissa ennalta määrättyissä potilasaryhmissä (esim. ikä, lähtötilanteen ECOG-toimintakyky, lähtötilanteen PSA ja LDH, Gleasonin pistesumma diagnoosivaiheessa ja viskeraalinen sairaus seulontakäynnillä) havaittiin johdonmukainen rPFS-hyöty. Ennalta määrättyssä rPFS-analyysissä, joka perustui tutkijoiden suorittamaan radiologisen etenemisen arviointiin, todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista hoitoryhmien välillä: radiologisesti havaitun etenemisen tai kuoleman riski väheni 69,3 % [riskisuhde = 0,31 (95 %:n luottamusväli: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS:n mediaani oli 19,7 kuukautta entsalutamidiryhmässä ja 5,4 kuukautta lumelääkeryhmässä.



Ensisijaisen analyysin suorittamishetkellä satunnaistettuja potilaita oli 1633.

Kuva 11: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, radiologista etenemisvapaata aikaa (rPFS) kuvaavat käyrät (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ensisijaisten tehon päätetapahtumien lisäksi myös seuraavissa prospektiivisesti määritellyissä päätetapahtumissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Mediaaniaika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 28,0 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,8 kuukautta [riskisuhde = 0,35 (95 %:n luottamusväli: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Niiden entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat objektiivisen pehmytkudosvasteen, osuus oli 58,8 % (95 %:n luottamusväli: 53,8; 63,7), kun lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 5,0 % (95 %:n luottamusväli: 3,0; 7,7). Objektiivisessa pehmytkudosvasteessa havaittu absoluuttinen ero entsalutamidi- ja lumelääkehaarojen välillä oli 53,9 % (95 %:n luottamusväli: 48,5; 59,1, $p < 0,0001$). Täydellisiä vasteita raportoitiin 19,7 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 1,0 %, ja osittaisia vasteita raportoitiin 39,1 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 3,9 %.

Entsalutamidi vähensi merkitsevästi ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman riskiä 28 %:lla [riskisuhde = 0,718 (95 %:n luottamusväli: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin eturauhassyövän vuoksi tehty luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset.

Analyysiin sisältyi 587 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 389 tapahtumaa (66,3 %) liittyi luun sädehoitoon, 79 tapahtumaa (13,5 %) selkäytimen kompressioon, 70 tapahtumaa (11,9 %) patologistiin luunmurtumiin, 45 tapahtumaa (7,6 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 22 tapahtumaa (3,7 %) luukirurgiaan.

Entsalutamidia saavilla potilailla todettiin merkitsevästi korkeampi PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (joka määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaviin potilaisiin: 78,0 % vs. 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerin mukaisesti oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,8 kuukautta [riskisuhde = 0,17 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Entsalutamidihoito pienensi FACT-P:n heikkenemisen riskiä 37,5 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Mediaaniaika FACT-P:n pienenemiseen oli 11,3 kuukautta entsalutamidiryhmässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä.

CRPC2 (AFFIRM) -tutkimus (aiemmin kemoterapiaa saaneet potilaat, joilla oli metastaattinen CRPC)

Entsalutamidin tehoa ja turvallisuutta metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet dosetakselia ja käyttivät LHRH-analogia tai joille oli tehty orkiektomia, arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 1199 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 800) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa (N = 399). Potilaat saivat käyttää prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta). Kumpaan tahansa tutkimushaaraan satunnaistettujen potilaiden tuli jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee (etenemiseksi määriteltiin radiologisesti vahvistettu eteneminen tai luustoon liittyvän tapahtuman esiintyminen) ja potilaalle aloitetaan uusi systeeminen antineoplastinen hoito tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta tai potilas keskeyttää hoidon.

Seuraavat potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat hyvin samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 41–92) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 93 % valkoihoisia, 4 % mustaihoisia, 1 % aasialaisia ja 2 % muita. ECOG-toimintakykyluokka oli 91,5 %:lla potilaista 0–1 ja 8,5 %:lla potilaista 2. Potilaista 28 %:lla kipu oli BPI (Brief Pain Inventory) -asteikolla arvioituna ≥ 4 (keskiarvo potilaan ilmoittamasta pahimmasta kivusta edellisten 24 tunnin aikana laskettuna seitsemän päivän ajalta ennen satunnaistamista). Useimmilla potilaista (91 %) oli etäpesäkkeitä luustossa ja 23 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa. Tutkimuksen aloitusvaiheessa 41 %:lla satunnaistetuista potilaista taudin havaittiin edenneen pelkästään PSA-pitoisuuden perusteella ja 59 %:lla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä. Lähtötilanteessa viisikymmentäyksi prosenttia (51 %) potilaista käytti bisfosfonaatteja.

AFFIRM-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila (ks. kohta 4.8) ja lääkkeitä, jonka tiedetään alentavan kohtauskynnystä, tai kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, hiljattain esiintynyt sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris, NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei ejektiofraktio ollut ≥ 45 %), kliinisesti merkittävä ventrikulaarinen arytmia tai eteis-kammiokatkos (ilman pysyvää sydämentahdistinta).

Tutkimussuunnitelman ennalta määritetyssä välianalyysissä 520 kuolemantapauksen jälkeen todettiin, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden (taulukko 6 ja kuvat 12 ja 13).

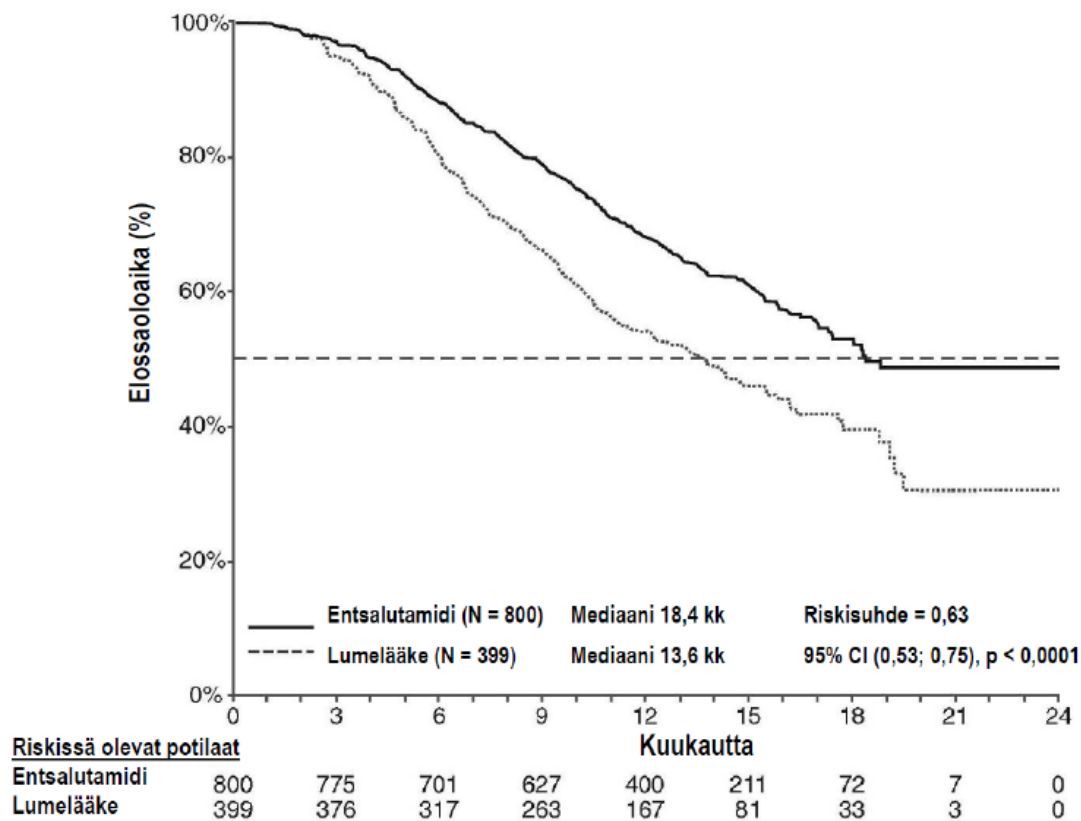
Taulukko 6: Joko entsalutamidia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 800)	Lumelääke (N = 399)
Kuolemantapauksia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)

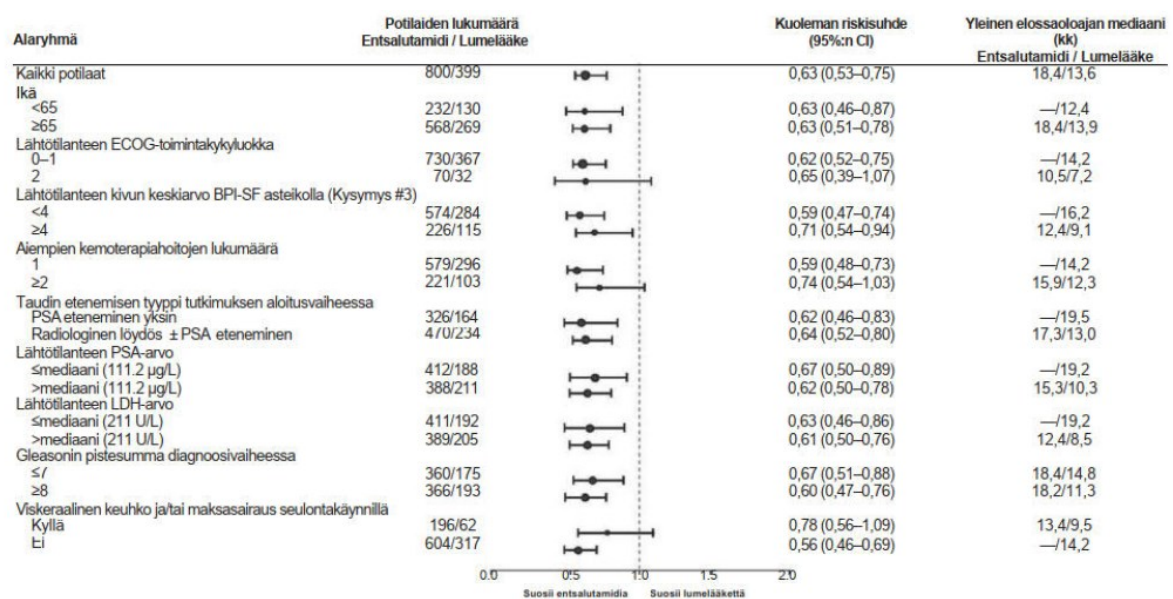
p-arvo ¹	p < 0,0001
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) ²	0,63 (0,53; 0,75)

NR = Not reached (ei saavutettu)

1. p-arvo on saatu ECOG-toimintakykyluokan (0–1 vs. 2) ja kipupisteiden keskiarvon (< 4 vs. ≥ 4) ositetusta log-rank-testistä.
2. Riskisuhde on saatu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista. Riskisuhde < 1 osoittaa entsalutamidin paremmuuden.



Kuva 12: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat käyrät AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen

Kuva 13: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin AFFIRM-tutkimuksessa - riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli

Kokonaiselossaoloajan havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella, radiologinen etenemisvapaa aika [rPFS] ja aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan) olivat entsalutamidihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen. Radiologista etenemisvapaa aikaa arvioitiin pehmytkudosmuutosten osalta RECIST v1.1 -kriteereillä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ja luuston osalta käyttäen luustokarttatutkimusta (2 tai useampia muutoksia). Entsalutamidihoitoa saaneilla radiologinen etenemisvapaa aika oli 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 2,9 kuukautta [riskisuhde = 0,40, (95 %:n luottamusväli: 0,35; 0,47); $p < 0,0001$]. Analyysiin sisältyi 216 kuolemantapausta, joihin ei liittynyt löydöstä taudin etenemisestä ja 645 kuolemantapausta, joihin liittyi löydös taudin etenemisestä. Löydöksistä 303 (47 %) oli pehmytkudosmuutoksia, 268 (42 %) luumuutoksia ja 74 (11 %) sekä pehmytkudos- että luumuutoksia.

Analyysi vahvisti, että PSA-pitoisuus pieneni 50 % tai 90 % entsalutamidia saaneilla potilailla (54 % ja 24,8 %), ja vastaavat luvut lumelääkettä saaneiden ryhmässä olivat 1,5 % ja 0,9 % ($p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuteen perustuvaan etenemiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,0 kuukautta [riskisuhde = 0,25, (95 %:n luottamusväli: 0,20; 0,30); $p < 0,0001$].

Mediaaniaika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 16,7 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 13,3 kuukautta [riskisuhde = 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,57; 0,84); $p < 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitettujen antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 448 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 277 tapahtumaa (62 %) liittyi luun sädehoitoon, 95 (21 %) selkäytimen kompressioon, 47 (10 %) patologisiin luunmurtumiin, 36 (8 %) luustokivun hoitoon tarkoitettujen antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 7 (2 %) luukirurgiaan.

9785-CL-0410-tutkimus (entsalutamidia abirateronin jälkeen potilaille, joilla on metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä)

Tutkimuksessa tutkittiin yhtä 214 potilaan ryhmää, jossa potilailla oli etenevä metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaat saivat entsalutamidia (160 mg kerran päivässä) vähintään 24 viikon abirateroniasetaatti- ja prednisonihoidon jälkeen. Tutkimukseen ensisijainen päätetapahtuma rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 6,1; 8,3). Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu. PSA-vaste (määrityksenä ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta) oli 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6). Aiemmin solunsalpaajahoitoa saaneiden 69 potilaan rPFS:n mediaani oli 7,9 kuukautta (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA-vaste oli 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9). Niillä 145 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoitoa, rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA-vaste oli 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Joillain potilailla entsalutamidihoidon vaste oli abirateronihoidon jälkeen vähäinen, mutta tämän löydöksen syy on vielä tuntematon. Tutkimussuunnitelmassa ei saatu selvitettyä todennäköisesti hyötyviä potilaita, eikä sitä, missä järjestyksessä entsalutamidia ja abirateronia olisi paras antaa.

Iäkkäät potilaat

Kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneesta 5 110:sta entsalutamidia saaneesta potilaasta 3 988 potilasta (78 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 1 703 potilasta (33 %) oli iältään 75 vuotta tai vanhempia. Yleisluonteisia tehoa ja turvallisuutta koskevia eroja ei havaittu vanhempien ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset entsalutamidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Entsalutamidi liukenee heikosti veteen. Entsalutamidin liukenemista lisäävät kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, jotka toimivat emulgaattorina/surfaktanttina. Prekliinisissä tutkimuksissa entsalutamidin imeytyminen lisääntyi, kun sitä liuotettiin kaprylokaproyyli-makrogoliglyserideihin.

Entsalutamidin farmakokineetiikkaa on tutkittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja terveillä mieshenkilöillä. Entsalutamidin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 5,8 vuorokautta (vaihteluväli 2,8–10,2 vuorokautta), ja vakaa tila saavutetaan noin kuukaudessa. Käytettäessä entsalutamidia päivittäin suun kautta se akkumuloituu noin 8,3-kertaisesti suhteessa kerta-annokseen. Plasmapitoisuuksien päivittäinen vaihtelu on vähäistä (suurimman ja pienimmän pitoisuuden [peak-to-trough] suhde on 1,25). Entsalutamidin poistuminen tapahtuu pääsääntöisesti maksan kautta metaboloitumalla. Tuloksena oleva aktiivinen metaboliitti on yhtä aktiivinen kuin entsalutamidi ja kiertäessään elimistössä pitoisuus plasmassa on suunnilleen sama kuin entsalutamidilla.

Imeytyminen

Entsalutamidin imeytymistä annettuna suun kautta kalvopäällysteisinä tabletteina arvioitiin terveillä, miespuolisilla vapaaehtoisilla yhden 160 mg:n kalvopäällysteisten entsalutamidi-tablettien annoksen jälkeen, ja farmakokineettistä mallintamista ja simulaatiota käytettiin ennustamaan farmakokineettinen profiili vakaassa tilassa. Näiden ennusteiden sekä muiden tukevien tietojen perusteella mediaaniaika siihen, että entsalutamidin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan (C_{max}), on kaksi tuntia (alue 0,5-6 tuntia). Entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia kalvopäällysteissä tableteissa ja entsalutamidi pehmeä kapseli -muodossa. Pehmeä kapseli -muodon suun kautta ottamisen jälkeen (entsalutamidi 160 mg päivittäin) potilailla, joilla on metastaatinen kastroaatioreseptentti eturauhassyöpä, entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan keskimääräiset C_{max} -arvot plasmassa ovat 16,6 µg/ml (variaatiokerroin [CV] 23 %) ja 12,7 µg/ml (CV 30 %).

Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen (mass balance study) perusteella suun kautta otetusta entsalutamidista imeytyy vähintään 84,2 %. Entsalutamidi ei ole effluksikuljettajaproteiinien (P-gp tai BCRP) substraatti.

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa entsalutamidia käytettiin ruokailusta riippumatta.

Jakautuminen

Entsalutamidin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (V/F) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 110 l (CV 29 %). Entsalutamidin jakautumistilavuus on suurempi kuin ihmisen kehossa olevan veden tilavuus, mikä osoittaa suurta ekstravaskulaarista jakautumista. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat läpäistä veri-aivoesteen.

Entsalutamidi sitoutuu plasman proteiineihin (noin 97–98 %), lähinnä albumiiniin. Aktiivinen metaboliitti sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entsalutamidin ja muiden runsaasti sitoutuvien lääkeaineiden (varfariini, ibuprofeeni ja salisyylihappo) välillä ei havaittu proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämistä *in vitro*.

Biotransformaatio

Entsalutamidi metaboloituu laajasti. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta keskeistä metaboliittia: N-desmetyyli-entsalutamidia (aktiivinen metaboliitti) ja karboksyylihapon johdannaista (inaktiivinen metaboliitti). Entsalutamidi metaboloituu CYP2C8-entsyymin ja vähäisemmässä määrin CYP3A4/5-entsyymin välityksellä (ks. kohta 4.5). Molemmat entsyymit vaikuttavat aktiivisen metaboliitin muodostumiseen. N-desmetyyli-entsalutamidi metaboloituu *in vitro* karboksyylihappometaboliitiksi

karboksiesteraasi I:n vaikutuksesta, jolla on vähäinen osuus myös entsalutamidin metaboloitumisessa karboksyylihappometaboliitiksi. N-desmetyyli-entsalutamidi ei metaboloitunut CYP-entsyymien välityksellä *in vitro*.

Kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C8:aan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entsalutamidin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,520–0,564 l/h.

Kun suun kautta annettiin ¹⁴C-entsalutamidia, enintään 77 vuorokautta annoksen ottamisesta 84,6 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan tai ulosteeseen: 71,0 % kertyi virtsaan (pääasiassa inaktiivisena metaboliittina lisäksi jäänteitä entsalutamidista ja aktiivisesta metaboliitista), ja 13,6 % kertyi ulosteeseen (0,39 % annoksesta erittyi muuttumattomana entsalutamidina).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OCT1:n substraatti ja että N-desmetyyli-entsalutamidi ei ole P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen päämetaboliitit eivät kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla estä seuraavia kuljettajaproteiineja: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 tai OAT1.

Lineaarisuus

Annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia annosalueella 40–160 mg. Entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin vakaan tilan C_{min} -arvot yksittäisillä potilailla pysyivät muuttumattomina yli vuoden jatkuneen hoidon jälkeen. Tämä osoittaa, että entsalutamidin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan nähden, kun vakaa tila on saavutettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty entsalutamidia koskevia virallisia tutkimuksia. Potilaat, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli > 177 μmol/l (2 mg/dl), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCL) on ≥ 30 ml/min (arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavan avulla). Entsalutamidin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, ja varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa. On epätodennäköistä, että entsalutamidi poistuisi merkittävästi jaksottaissa hemodialyysissä tai jatkuvassa vatsakalvodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta entsalutamidin kokonaisaltistukseen tai sen aktiivisiin metaboliitteihin. Entsalutamidin puoliintumisaika kuitenkin kaksinkertaistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (10,4 päivää vs. 4,7 päivää). Tämä liittyy mahdollisesti lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä (N = 6, Child-Pugh-luokka A), keskivaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ja 22:lla verrokkiryhmän kaltaistetulla potilaalla, joiden maksa toimi normaalisti. Suun kautta annetun entsalutamidin 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkihenkilöihin. Vastaavasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 29 % ja C_{max} -arvo laski 11 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo laski 41 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max} -arvot nousivat yhteensä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 14 % ja 19 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi yhteensä 14 % ja C_{max} -arvo laski 17 % terveisiin verrokkeihin nähden. Vaikeaa

maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi 34 % ja C_{max} -arvo laski 27 % terveisiin verrokkeihin nähden.

Rotu

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista suurin osa (> 75 %) oli valkoihoisia. Japanilaisilla ja kiinalaisilla eturauhassyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella altistuksessa ei ollut perusjoukkojen välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Mahdollisia eroja entsalutamidin farmakokinetiikassa muita rotuja edustavilla potilailla ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta entsalutamidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiineiden hiirien entsalutamidihoito lisäsi alkio-/sikiökuolemia, sekä ulkoisia ja luuston muutoksia. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty entsalutamidilla, mutta rotilla tehdyissä (4 ja 26 viikon) tutkimuksissa sekä koirilla tehdyissä (4, 13 ja 39 viikon) tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselinten atrofiaa, aspermaa/hypospermaa ja hypertrofiaa/hyperplasiaa. Tulokset olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Hiirillä (4 viikon tutkimuksissa), rotilla (4 ja 26 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (4, 13 ja 39 viikon tutkimuksissa) havaitut lisääntymiselinten muutokset, jotka liittyivät entsalutamidin käyttöön, olivat elimen painon väheneminen sekä eturauhasen ja lisäkivesten atrofia. Leydigin solujen hypertrofiaa ja/tai hyperplasiaa havaittiin hiirillä (4 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (39 viikon tutkimuksissa). Muita rotilla esiintyneitä lisääntymiselimistöön kudosten muutoksia olivat aivolisäkkeen hypertrofia/hyperplasia sekä rakkularauhasen atrofia. Muita koirilla esiintyneitä muutoksia olivat testikulaarinen hypospermaa sekä siementiehyiden degeneraatio. Rotan maitorauhasissa havaittiin sukupuolten välisiä eroja (urosrrotilla atrofia ja naarasrotilla lobulaarinen hyperplasia). Kummallakin eläinlajilla todetut muutokset lisääntymiselimissä olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Muutokset korjautuivat täysin tai osittain 8 viikon palautumisjakson jälkeen. Kummallakaan eläinlajilla ei esiintynyt kliiniseen patologiaan tai histopatologiaan liittyviä muutoksia minkään muun elinjärjestelmän, mukaan lukien maksan, alueella.

Tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat sikiöihin. Kun rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia 14. tiineyspäivänä, sikiön radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli alempi kuin emon plasmassa kudosisuhteen ollessa 0,27. Sikiön radioaktiivisuus väheni niin, että se oli 0,08 kertaa maksimipitoisuus 72 tuntia annon jälkeen.

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon. Kun imettäville rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia, maidon radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli jopa 3,54 kertaa korkeampi kuin emon plasmassa. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat rotanpoikasten kudoksiin maidon mukana ja eliminoituvat myöhemmin.

Entsalutamidi ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-vakiotestisarjassa. Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa entsalutamidilla ei havaittu karsinogeenistä potentiaalia transgeenisillä rasH2-hiirillä (ei neoplastisia löydöksiä) enintään 20 mg/kg vuorokausiannoksilla ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), mikä vastaa metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla plasman kliinistä altistusta 160 mg vuorokausiannokselle ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Kun rotille annettiin entsalutamidia päivittäin kahden vuoden ajan, neoplastisia löydöksiä ilmeni enemmän. Näihin sisältyi hyvänlaatuisen kateenkorvakasvain, fibroadenooma maitorauhasissa, hyvänlaatuiset välisolukasvaimet kiveksissä ja uroteelin papillooma sekä virtsarakon karsinoma

uroksilla; hyvänlaatuinen granuloosasolukasvain naaraiden munasarjoissa ja aivolisäkkeen distaalinen adenooma molemmilla sukupuolilla. Kateenkorvakasvaimen, aivolisäkkeen adenooman ja maitorauhasen fibroadenooman sekä uroteelin papillooman ja virtsarakon karsinooman merkitystä ihmiselle ei voida poissulkea.

Entsalutamidi ei ollut fototoksinen *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) tyyppi A (sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:tä)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste

Hypermelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 3350 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä poista happea absorboivaa säiliötä purkista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jokainen Enzalutamide Stada -pakkaus sisältää 112 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-OPA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa tai 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa alumiini-OPA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa.

Entsalutamide Stada on saatavilla myös korkeatiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistetuissa purkeissa, joissa on valkoinen, happea absorboiva polypropeeni (PP) -säiliö ja lapsiturvallinen polypropeeni (PP) -suljin, ja jotka sisältävät 112 kalvopäällysteistä tablettia.

80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jokainen Enzalutamide Stada -pakkaus sisältää 56 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-OPA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa tai 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa yksittäispakatuissa alumiini-OPA/Al/PVC-läpipainopakkauksissa.

Ensalutamide Stada on saatavilla myös korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistetuissa purkeissa, joissa on valkoinen, happea absorboiva polypropeeni (PP) -säiliö ja lapsiturvallinen polypropeeni (PP) -suljin, ja jotka sisältävät 56 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Enzalutamide Stadaa eivät saa käsitellä muut henkilöt kuin potilas tai hänen hoitajansa. Vaikutusmekanisminsa ja hiirillä todetun alkio- ja sikiötöksisuuden perusteella Enzalutamide Stada voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä. Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä rikkoutuneita tai vahingoittuneita Enzalutamide Stada -tabletteja ilman suojarusteita, esim. suojakäsineitä. Ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella, leikata eikä murskata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40 mg: 42653
80 mg: 42654

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.8.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enzalutamide STADA 40 mg filmdragerade tabletter
Enzalutamide STADA 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Enzalutamide Stada 40 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg enzalutamid.

Enzalutamide Stada 80 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg enzalutamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Enzalutamide Stada 40 mg filmdragerade tabletter
Gula, runda, filmdragerade tabletter, märkta med "40" på ena sidan, med diameter 10 mm.

Enzalutamide Stada 80 mg filmdragerade tabletter
Gula, ovala, filmdragerade tabletter, märkta med "80" på ena sidan, med måtten 17 mm x 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enzalutamide Stada är avsett:

- som monoterapi eller i kombination med androgen deprivationsterapi för behandling av högrisk biokemiskt recidiverad (BCR) icke-metastaserad hormonkänslig prostatacancer (nmHSPC) hos vuxna män som är olämpliga för salvage-strålbehandling (se avsnitt 5.1).
- i kombination med androgen deprivationsterapi för behandling av metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män (se avsnitt 5.1).
- för behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män (se avsnitt 5.1).
- för behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.1).
- för behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med enzalutamid bör påbörjas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av medicinsk behandling av prostatacancer.

Dosering

Rekommenderad dos är 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg filmdragerade tabletter eller två 80 mg filmdragerade tabletter) dagligen som en peroral engångsdos.

Medicinsk kastrering med en luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analog ska fortsätta vid behandling av patienter med CRPC eller mHSPC som inte är kirurgiskt kastrerade.

Patienter med högrisk BCR nmHSPC kan behandlas med Enzalutamide Stada med eller utan en LHRH-analog. Hos patienter som får Enzalutamide Stada med eller utan en LHRH-analog kan uppehåll göras i behandlingen om PSA är odetekterbart ($<0,2$ ng/ml) efter 36 veckors behandling. Behandlingen ska återupptas när PSA har ökat till $\geq 2,0$ ng/ml hos patienter som tidigare har genomgått radikal prostatektomi eller $\geq 5,0$ ng/ml för patienter som tidigare har fått primär strålbehandling. Om PSA är detekterbart ($\geq 2,0$ ng/ml) efter 36 veckors behandling ska behandlingen fortsätta (se avsnitt 5.1).

Om en patient missar att ta Enzalutamide Stada vid den vanliga tidpunkten, ska den förskrivna dosen tas så nära den vanliga tiden som möjligt. Om en patient missar en dos under en hel dag, ska behandlingen återupptas nästa dag med den vanliga dagliga dosen. Om en patient utvecklar toxiska symtom \geq grad 3 eller en icke tolererbar biverkning, gör ett uppehåll med doseringen i en vecka eller tills symtomen förbättrats till \leq grad 2. Återuppta sedan samma dos eller, om det är motiverat, en lägre dos (120 mg eller 80 mg).

Samtidig behandling med starka CYP2C8-hämmare

Samtidig användning av starka CYP2C8-hämmare bör om möjligt undvikas. Om patienten måste behandlas samtidigt med starka CYP2C8-hämmare, ska dosen av enzalutamid minskas till 80 mg en gång dagligen. Om samtidig behandling med starka CYP2C8-hämmare avbryts, ska enzalutamid-dosen återgå till den dos som gavs innan behandlingen med den starka CYP2C8-hämmaren påbörjades (se avsnitt 4.5).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B eller C). En ökad halveringstid av enzalutamid har dock observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet bör iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av enzalutamid för den pediatrika populationen vid indikationen CRPC, mHSPC eller högrisk BCR nmHSPC hos vuxna män.

Administreringssätt

Enzalutamide Stada är avsett för oral användning. De filmdragerade tablettorna ska inte delas, krossas eller tuggas, men ska sväljas hela med vatten och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för krampanfall

Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått enzalutamid (se avsnitt 4.8). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av enzalutamid hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas.

Sekundära maligniteter

Fall av sekundära maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlats med enzalutamid i kliniska studier. I kliniska fas 3-studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med enzalutamid, och vanligare än i placebogrupperna, cancer i urinblåsan (0,3 %), adenokarcinom i tjocktarmen (0,2 %), övergångsepitelcancer (0,2 %) och malignt melanom (0,2 %).

Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid tecken på gastrointestinal blödning, makroskopisk hematuri eller om symtom som dysuri eller urinrängningar utvecklas under behandling med enzalutamid.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Enzalutamide Stada administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare International Normalised Ratio (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5) kan öka.

Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom

Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om enzalutamid förskrivs till dessa patienter.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med enzalutamid påbörjas.

Användning med kemoterapi

Säkerheten och effekten vid samtidig användning av enzalutamid och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas.

Allvarliga hudreaktioner

Svåra kutana biverkningar (SCARs), inklusive Stevens-Johnsons syndrom, som kan vara livshotande eller dödliga har rapporterats vid behandling med enzalutamid.

Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom, samt noga följas upp med avseende på hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på en sådan reaktion uppstår ska enzalutamid sättas ut omgående och en lämplig alternativ behandling övervägas.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner manifesterade med symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8).

Enzalutamide Stada som monoterapi hos patienter med högrisk BCR nmHSPC

Resultat från EMBARK-studien tyder på att enzalutamid som monoterapi och i kombination med androgen deprivationsterapi inte är likvärdiga behandlingsalternativ hos patienter med högrisk BCR nmHSPC (se avsnitt 4.8 och 5.1). Enzalutamide Stada i kombination med androgen deprivationsterapi anses vara det bästa behandlingsalternativet förutom i fall där tillägg av androgen deprivationsterapi kan leda till oacceptabel toxicitet eller risk.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka enzalutamidexponeringen

CYP2C8-hämmare

CYP2C8 spelar en viktig roll vid elimineringen av enzalutamid och vid bildandet av dess aktiva metabolit. Efter peroral tillförsel av den starka CYP2C8-hämmaren gemfibrozil (600 mg två gånger dagligen) till friska män, ökade AUC för enzalutamid med 326 %, medan C_{max} för enzalutamid minskade med 18 %. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten, ökade AUC med 77 % medan C_{max} minskade med 19 %. Starka hämmare (t.ex. gemfibrozil) av CYP2C8 ska undvikas eller användas med försiktighet vid behandling med enzalutamid. Om patienter måste behandlas samtidigt med en stark CYP2C8-hämmare, ska enzalutamiddosen minskas till 80 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-hämmare

CYP3A4 spelar en mindre roll i metabolismen av enzalutamid. Efter peroral tillförsel av den starka CYP3A4-hämmaren itraconazol (200 mg en gång dagligen) till friska män, ökade AUC för enzalutamid med 41 % medan C_{max} förblev oförändrat. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten, ökade AUC med 27 % medan C_{max} återigen förblev oförändrat. Ingen dosjustering är nödvändig när enzalutamid ges tillsammans med CYP3A4-hämmare.

CYP2C8- och CYP3A4-inducerare

Efter oral administrering av den måttliga CYP2C8-induceraren och starka CYP3A4-induceraren rifampin (600 mg en gång dagligen) till friska män minskade AUC av enzalutamid plus den aktiva metaboliten med 37 % medan C_{max} förblev oförändrat. Ingen dosjustering krävs när enzalutamid administreras samtidigt med inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4.

Enzalutamids potential att påverka exponeringen för andra läkemedel

Enzyminduktion

Enzalutamid är en potent enzyminducerare och ökar syntesen av många enzymer och transportörer. Interaktion med många vanliga läkemedel som utgör substrat för enzymer eller transportörer kan därför förväntas. Minskningen av plasmakoncentrationer kan vara betydande, och leda till utebliven eller reducerad klinisk effekt. Det finns också en risk för ökad bildning av aktiva metaboliter. Enzymer som kan induceras inkluderar CYP3A i lever och tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 och uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferas (UGTs - glukoronidkonjugerande enzymer). Vissa transportörer kan också induceras, t.ex. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) och den organiska anjontransporterande polypeptiden 1B1 (OATP1B1).

In vivo-studier har visat att enzalutamid är en stark inducerare av CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP2C9 och CYP2C19. Samtidig administrering av enzalutamid (160 mg en gång dagligen) med enstaka perorala doser av känsliga CYP-substrat till patienter med prostatacancer, resulterade i en minskning av midazolams AUC med 86 % (CYP3A4-substrat), en minskning av S-warfarins AUC med 56 % (CYP2C9-substrat) och en minskning av AUC för omeprazol med 70 % (CYP2C19-substrat). UGT1A1 kan också ha blivit inducerat. I en klinisk studie på patienter med metastaserande CRPC hade enzalutamid (160 mg en gång dagligen) ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst administrerat docetaxel (75 mg/m² med infusion var 3:e vecka). AUC för docetaxel minskade med 12 % [geometriskt medelvärde (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767; 1,02)] medan C_{max} minskade med 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834; 1,11)].

Interaktioner förväntas med vissa läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv transport. Om deras terapeutiska effekt är av stor betydelse för patienten och dosjustering inte kan utföras baserat på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer, ska dessa läkemedel undvikas eller användas med försiktighet. Risken för leverskada efter administrering av paracetamol misstänks vara högre för patienter som samtidigt behandlas med enzyminducerare.

Läkemedelsgrupper som kan påverkas inkluderar, men är inte begränsat till:

- Analgetika (t.ex. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (t.ex. klaritromycin, doxycyklin)
- Cytostatika (t.ex. kabazitaxel)
- Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyra)
- Antipsykotika (t.ex. haloperidol)
- Antitrombotiska läkemedel (t.ex. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
- Betablockerare (t.ex. bisoprolol, propranolol)
- Kalciumantagonister (t.ex. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjärtglykosider (t.ex. digoxin)
- Kortikosteroider (t.ex. dexametason, prednisolon)
- Hiv-antivirala medel (t.ex. indinavir, ritonavir)
- Sömnmedel (t.ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunhämmande läkemedel (t.ex. takrolimus)
- Protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol)
- Statiner metaboliserade via CYP3A4 (t.ex. atorvastatin, simvastatin)
- Sköldkörtelmedel (t.ex. levotyroxin).

Enzalutamids fullständiga induktionspotential kan först efter ungefär 1 månad efter behandlingsstart visa sig, när steady state plasmakoncentrationer för enzalutamid har uppnåtts. Viss induktionseffekt kan dock visa sig tidigare. Patienter som tar läkemedel som är substrat till CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1 ska utvärderas för eventuell förlust av farmakologiska effekter (eller effekttökning i de fall aktiva metaboliter bildas) under den första månaden med enzalutamidbehandling och dosjusteringar bör övervägas när så är lämpligt. Med hänsyn till den långa halveringstiden för enzalutamid (5,8 dagar, se avsnitt 5.2), kan effekterna på enzymer kvarstå i en månad eller längre efter avslutad enzalutamidbehandling. En gradvis dosminskning av det läkemedel som tas samtidigt kan vara nödvändig när behandlingen med enzalutamid avslutas.

CYP1A2- och CYP2C8-substrat

Enzalutamid (160 mg en gång dagligen) förorsakade inte någon kliniskt relevant förändring i AUC eller C_{\max} för koffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC för pioglitazon ökade med 20 % medan C_{\max} minskade med 18 %. AUC och C_{\max} för koffein minskade med 11 % respektive 4 %. Ingen dosjustering är indicerad när CYP1A2- eller CYP2C8-substrat ges samtidigt med enzalutamid.

P-gp-substrat

In vitro-data tyder på att enzalutamid kan vara en hämmare av transportproteinet P-gp. En mild hämmande effekt av enzalutamid på P-gp vid steady state observerades i en studie på patienter med prostatacancer som fick en peroral singeldos av P-gp-substratet digoxin före och samtidigt som enzalutamid (samtidig administrering följde efter minst 55 dagar med 160 mg enzalutamid en gång dagligen). AUC och C_{\max} för digoxin ökade med 33 % respektive 17 %. Läkemedel med ett smalt terapeutiskt intervall och som är P-gp-substrat (t.ex. kolkicin, dabigatranetexilat, digoxin) ska användas med försiktighet när de ges samtidigt med enzalutamid vilket kan kräva en dosjustering för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

BCRP-substrat

Vid steady state orsakade enzalutamid inte någon klinisk relevant förändring av exponeringen för substratet för det bröstcancerresistenta proteinet (BCRP) rosuvastatin hos patienter med prostatacancer som fick en peroral singeldos rosuvastatin före och samtidigt som enzalutamid (samtidig administrering följde efter minst 55 dagar med 160 mg enzalutamid en gång dagligen). AUC för rosuvastatin minskade med 14 % medan C_{\max} ökade med 6 %. Ingen dosjustering krävs när ett BCRP-substrat administreras samtidigt som enzalutamid.

MRP2-, OAT3- och OCT1-substrat

Baserat på *in vitro*-data, kan inhibering av MRP2 (i tarmarna), liksom organiska anjontransportören 3 (OAT3) och organiska katjontransportören 1 (OCT1) (systemiskt) inte uteslutas. Teoretiskt kan induktion av dessa transportörer också vara möjlig och nettoeffekten är för närvarande okänd.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av enzalutamid med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, mofloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

Effekten av mat på exponering för enzalutamid

Mat har inte någon klinisk signifikant effekt på omfattningen av exponeringen för enzalutamid. Enzalutamid gavs utan hänsyn till mat i de kliniska prövningarna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga humandata för användning av enzalutamid vid graviditet och detta läkemedel ska inte användas av fertila kvinnor. Det här läkemedlet kan orsaka skada på det ofödda barnet eller potentiellt orsaka spontanabort om det tas av gravida kvinnor (se avsnitt 4.3, 5.3 och 6.6).

Preventivmedel för män och kvinnor

Det är inte känt huruvida enzalutamid eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Kondom krävs under behandling och i 3 månader efter behandling med enzalutamid om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten har samlag med en fertil kvinna måste kondom och annan form av preventivmedel användas under behandling och i 3 månader efter behandling. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Enzalutamid är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.3, 5.3 och 6.6).

Amning

Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Det är inte känt huruvida enzalutamid återfinns i bröstmjolk. Enzalutamid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Djurstudier visade att enzalutamid påverkade reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enzalutamid kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom psykiatriska och neurologiska biverkningar, inkluderande krampanfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter bör upplysas om den potentiella risken för att psykiatriska eller neurologiska händelser inträffar när de kör bil eller framför fordon. Inga studier har utförts för att utvärdera enzalutamids effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, hypertoni, frakturer och fall. Andra viktiga biverkningar omfattar ischemisk hjärtsjukdom och krampanfall.

Krampanfall inträffade hos 0,6 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna.

Sällsynta fall med posterioert reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4).

Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats vid behandling med enzalutamid (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: leukopeni, neutropeni Ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiatriska tillstånd	Vanliga: ångest Mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, rastlösa ben-syndrom, kognitiv störning Mindre vanliga: krampanfall [†] Ingen känd frekvens*: posterioert reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	Vanliga: ischemisk hjärtsjukdom [†] Ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni

Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Lever och gallvägar	Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: torr hud, klåda Ingen känd frekvens*: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga: frakturer [‡] Ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga: gynekomasti, smärta i bröstvårtorna [#] , ömhet i bröstet [#]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

‡ Utvärderade genom avgränsade SMQs (Standardised MedDRA Queries) med "konvulsioner", inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade genom avgränsade SMQs med "hjärtinfarkt" och "andra ischemiska hjärtsjukdomar", inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlssyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna.

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet "fraktur" av skelettet.

Biverkningar för enzalutamid som monoterapi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Krampanfall

I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 31 av 5 110 patienter (0,6 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan fyra patienter (0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bicalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall.

I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader.

Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen.

Ischemisk hjärtsjukdom

I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 3,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 2 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Fjorton (0,4 %) patienter behandlade med enzalutamid plus ADT och 3 (0,1 %) patienter behandlade med placebo plus ADT fick ischemisk hjärtsjukdom med dödlig utgång.

I EMBARK-studien förekom ischemisk hjärtsjukdom hos 5,4 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus leuprorelin och hos 9 % av patienterna behandlade med enzalutamid som monoterapi. Inga patienter behandlade med enzalutamid plus leuprorelin och en (0,3 %) patient behandlad med enzalutamid som monoterapi fick ischemisk hjärtsjukdom med dödlig utgång.

Gynekomasti

I EMBARK-studien observerades gynekomasti (alla grader) hos 29 av 353 patienter (8,2 %) behandlade med enzalutamid plus leuprorelin och hos 159 av 354 patienter (44,9 %) behandlade med enzalutamid som monoterapi. Gynekomasti av grad 3 eller högre observerades inte hos någon patient behandlad med enzalutamid plus leuprorelin, men hos 3 patienter (0,8 %) behandlade med enzalutamid som monoterapi.

Smärta i bröstvårtorna

I EMBARK-studien observerades smärta i bröstvårtorna (alla grader) hos 11 av 353 patienter (3,1 %) behandlade med enzalutamid plus leuprorelin och hos 54 av 354 patienter (15,3 %) behandlade med enzalutamid som monoterapi. Smärta i bröstvårtorna av grad 3 eller högre observerades inte hos någon patient behandlad med enzalutamid plus leuprorelin eller med enzalutamid som monoterapi.

Ömhet i bröstet

I EMBARK-studien observerades ömhet i bröstet (alla grader) hos 5 av 353 patienter (1,4 %) behandlade med enzalutamid plus leuprorelin och hos 51 av 354 patienter (14,4 %) behandlade med enzalutamid som monoterapi. Ömhet i bröstet av grad 3 eller högre observerades inte hos någon patient behandlad med enzalutamid plus leuprorelin eller med enzalutamid som monoterapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen antidot mot enzalutamid. I händelse av en överdos, avsluta behandlingen med enzalutamid och initiera allmänna understödande åtgärder där hänsyn tas till att halveringstiden är 5,8 dagar. Patienter kan ha en ökad risk för krampanfall efter en överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihormoner och relaterade medel, antiandrogener, ATC-kod: L02BB04.

Verkningsmekanism

Prostatacancer är känd för att vara androgenkänslig och svarar på hämning av androgenreceptorsignalering. Trots låga eller till och med odetekterbara nivåer av serumandrogen fortsätter androgenreceptorsignaleringen att främja sjukdomsprogressionen. Stimulering av tumörcellstillväxt via androgenreceptorn kräver cellkärnelokalisering och DNA-bindning. Enzalutamid är en potent androgenreceptorsignalhämmare som blockerar flera steg i androgenreceptorsignaleringens väg. Enzalutamid hämmar androgenbindningen till androgenreceptorer kompetitivt och hämmar därmed translokering till kärnan för aktiverade receptorer och hämmar föreningen av den aktiverade androgenreceptorn med DNA. Detta sker även vid överuttryck av androgenreceptorn och i prostatacancer celler som är resistenta mot antiandrogener. Enzalutamidbehandling minskar tillväxten av prostatacancer celler och kan inducera cancer celldöd och tumör regression. I prekliniska studier saknar enzalutamid agonistisk aktivitet på androgenreceptorn.

Farmakodynamisk effekt

I en fas 3 klinisk prövning (AFFIRM) på patienter som fallerat tidigare cytotostatikabehandling med docetaxel fick 54 % av patienterna som behandlats med enzalutamid och 1,5 % av patienterna som fick placebo minst en 50 % minskning av PSA-värdet jämfört med baseline-värdet.

I en annan fas 3 klinisk prövning (PREVAIL) på kemo-naiva patienter uppvisade patienter som fick enzalutamid en signifikant högre total PSA-svarsfrekvens (definierad som en ≥ 50 % minskning från baseline-värdet) jämfört med patienter som fick placebo, 78,0 % jämfört med 3,5 % (skillnad = 74,5 %, $p < 0,0001$).

I en fas 2 klinisk prövning (TERRAIN) på kemo-naiva patienter uppvisade patienter som fick enzalutamid en signifikant högre total PSA-svarsfrekvens (definierad som en ≥ 50 % minskning från baseline-värdet) jämfört med patienter som fick bicalutamid, 82,1 % jämfört med 20,9 % (skillnad = 61,2 %, $p < 0,0001$).

I en enarmad prövning (9785-CL-0410) på patienter tidigare behandlade med abirateron (plus prednison) i minst 24 veckor hade 22,4 % en ≥ 50 % minskning av PSA-värdet jämfört med baseline-värdet. I beaktande av tidigare kemoterapihistorik var andelen patienter med en ≥ 50 % minskning av PSA-värdet 22,1 % och 23,2 % för patientgrupper med ingen tidigare kemoterapi respektive tidigare kemoterapi.

I den kliniska prövningen MDV3100-09 (STRIVE) med icke-metastaserad och metastaserad CRPC, uppvisade patienter som fick enzalutamid en signifikant högre total bekräftad svarsfrekvens av PSA (definierad som ≥ 50 % minskning från baseline) jämfört med patienter som fick bicalutamid, 81,3 % kontra 31,3 % (skillnad = 50,0 %, $p < 0,0001$).

I den kliniska prövningen MDV3100-14 (PROSPER) med icke-metastaserad CRPC uppvisade patienter som fick enzalutamid en signifikant högre bekräftad svarsfrekvens av PSA (definierad som ≥ 50 % minskning från baseline) jämfört med patienter som fick placebo, 76,3 % kontra 2,4 % (skillnad = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinisk effekt och säkerhet

Enzalutamids effekt fastställdes i tre randomiserade placebokontrollerade, multicenterstudier i fas 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] på patienter med progressiv prostatacancer med sjukdomsprogression vid androgen deprivationsbehandling [LHRH-analog eller efter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studien rekryterade kemoterapi-naiva patienter med metastaserad CRPC, medan AFFIRM-studien rekryterade patienter med metastaserad CRPC som tidigare fått docetaxel. PROSPER-studien rekryterade patienter med icke-metastaserad CRPC. Effekten för patienter med mHSPC fastställdes i en randomiserad, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie i fas 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. I en annan randomiserad, placebokontrollerad, klinisk multicenterstudie i fas 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] fastställdes effekten hos patienter med högrisk BCR nmHSPC. Alla patienter var behandlade med en LHRH-analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi, om inget annat anges.

I de aktiva behandlingsarmarna administrerades enzalutamid oralt med en dos om 160 mg dagligen. I de fem kliniska studierna (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM och PREVAIL) fick patienterna placebo i kontrollarmen och patienterna behövde inte ta prednison.

Förändringar av serumkoncentrationen av PSA enbart, förutsäger inte alltid klinisk nytta. I de fem studierna rekommenderades patienterna därför att stå kvar på sina studieläkemedel tills uppehålls- eller avbrottskriterierna för respektive studie var uppfyllda enligt specifikationerna nedan.

Studie MDV3100-13 (EMBARC) (patienter med högrisk BCR icke-metastaserad HSPC)

EMBARC-studien omfattade 1 068 patienter med högrisk BCR nmHSPC som randomiserades 1:1:1 till att få behandling med enzalutamid oralt i en dos om 160 mg en gång dagligen tillsammans med ADT (N = 355), enzalutamid oralt i en dos om 160 mg en gång dagligen som öppen monoterapi

(N = 355) eller placebo oralt en gång dagligen tillsammans med ADT (N = 358) (ADT definierades som leuprorelin). Alla patienter hade tidigare fått definitiv behandling med radikal prostatektomi eller strålbehandling (inklusive brakyterapi) eller båda, i kurativt syfte. Det krävdes att patienterna hade fått icke-metastaserad sjukdom bekräftad genom blindad oberoende central granskning (BICR) och hög risk för biokemiskt återfall (definierat som en fördubblingstid av PSA på ≤ 9 månader). Det krävdes även att patienterna hade PSA-värden på ≥ 1 ng/ml om de tidigare hade genomgått radikal prostatektomi (med eller utan strålbehandling) som primär behandling för prostatacancer eller PSA-värden på minst 2 ng/ml över nadir om de tidigare hade fått endast strålbehandling. Patienter som hade genomgått prostatektomi och enligt prövarens bedömning var lämpliga kandidater för salvage-strålbehandling exkluderades från studien.

Patienterna stratifierades efter PSA vid screening (≤ 10 ng/ml jämfört med >10 ng/ml), PSA-fördubblingstid (≤ 3 månader jämfört med >3 månader till ≤ 9 månader) och tidigare hormonbehandling (tidigare hormonbehandling jämfört med ingen tidigare hormonbehandling). För patienter vars PSA-värden var odetekterbara ($<0,2$ ng/ml) i vecka 36 avbröts behandlingen i vecka 37 och återupptogs när PSA-värdena hade ökat till $\geq 2,0$ ng/ml för patienter som tidigare hade genomgått prostatektomi eller $\geq 5,0$ ng/ml för patienter utan tidigare prostatektomi. För patienter vars PSA-värden var detekterbara i vecka 36 ($\geq 0,2$ ng/ml) fortsatte behandlingen utan uppehåll tills kriterierna för permanent behandlingsavbrott uppfylldes. Behandlingen sattes ut permanent när utveckling av radiografisk progression bekräftades genom central granskning efter den inledande lokala avläsningen.

Demografi och egenskaper vid baseline var välbalanserade mellan de tre behandlingsgrupperna. Den totala medianåldern vid randomiseringen var 69 år (intervall: 49,0–93,0). De flesta patienterna i den totala populationen var kaukasier (83,2 %), 7,3 % var asiater och 4,4 % var svarta. Mediantiden för PSA-fördubbling var 4,9 månader. Sjuttiofyra procent av patienterna hade tidigare fått definitiv behandling med radikal prostatektomi, 75 % av patienterna hade tidigare fått strålbehandling (inklusive brakyterapi) och 49 % hade fått båda. Trettiofyra procent av patienterna hade en Gleason-poäng på ≥ 8 . ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus var 0 för 92 % av patienterna och 1 för 8 % av patienterna vid studiestart.

Metastasfri överlevnad (MFS) hos patienter som randomiserades till att få enzalutamid plus ADT jämfört med patienter som randomiserades till att få placebo plus ADT var primär endpoint. Metastasfri överlevnad definierades som tid från randomisering till radiografisk progression eller dödsfall i studien, beroende på vilket som inträffade först.

Multiplicitetstestade sekundära endpoints som utvärderades var tid till PSA-progression, tid till första användning av antineoplastisk behandling och total överlevnad. En annan multiplicitetstestad sekundär endpoint var MFS hos patienter som randomiserats till att få enzalutamid som monoterapi jämfört med patienter som randomiserats till att få placebo plus ADT.

Enzalutamid plus ADT och som monoterapi uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av MFS jämfört med placebo plus ADT. Viktiga effektresultat visas i tabell 2.

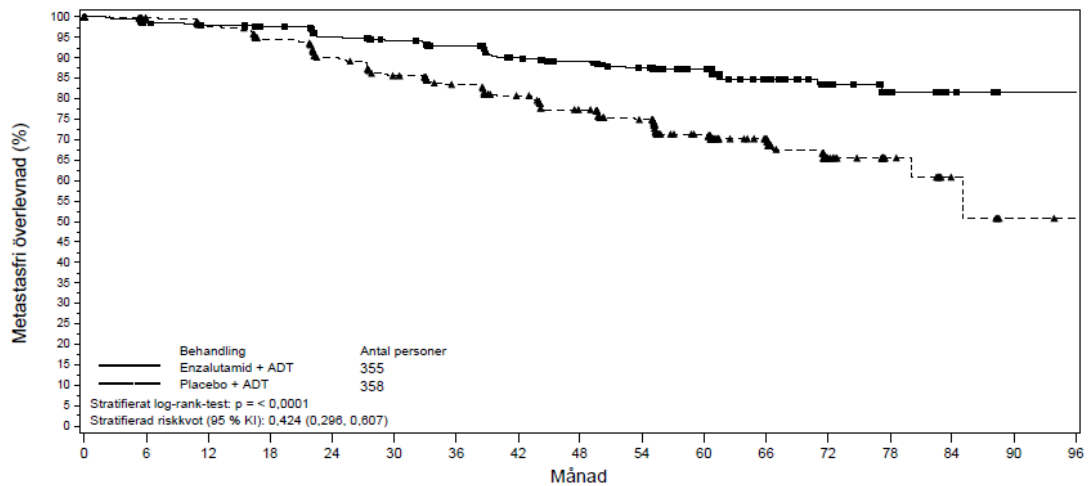
Tabell 2: Sammanfattning av effekt hos patienter som behandlats med antingen enzalutamid plus ADT, placebo plus ADT eller enzalutamid som monoterapi i EMBARK-studien (intent-to-treat-analys)

	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamid som monoterapi (N = 355)
Metastasfri överlevnad¹			
Antal händelser (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Median, månader (95% KI) ³	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)

Risikkvot i förhållande till placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p-värde för jämförelse med placebo plus ADT ⁵	p <0,0001	--	p = 0,0049
Tid till PSA-progression⁶			
Antal händelser (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Median, månader (95% KI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Risikkvot i förhållande till placebo plus ADT (95% KI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p-värde för jämförelse med placebo plus ADT ⁵	p <0,0001	--	p <0,0001
Tid till första användning av ny antineoplastisk behandling			
Antal händelser (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Median, månader (95% KI) ³	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Risikkvot i förhållande till placebo plus ADT (95% KI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p-värde för jämförelse med placebo plus ADT ⁵	p <0,0001	--	p <0,0001
Total överlevnad⁸			
Antal händelser (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Median, månader (95% KI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Risikkvot i förhållande till placebo plus ADT (95% KI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p-värde för jämförelse med placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

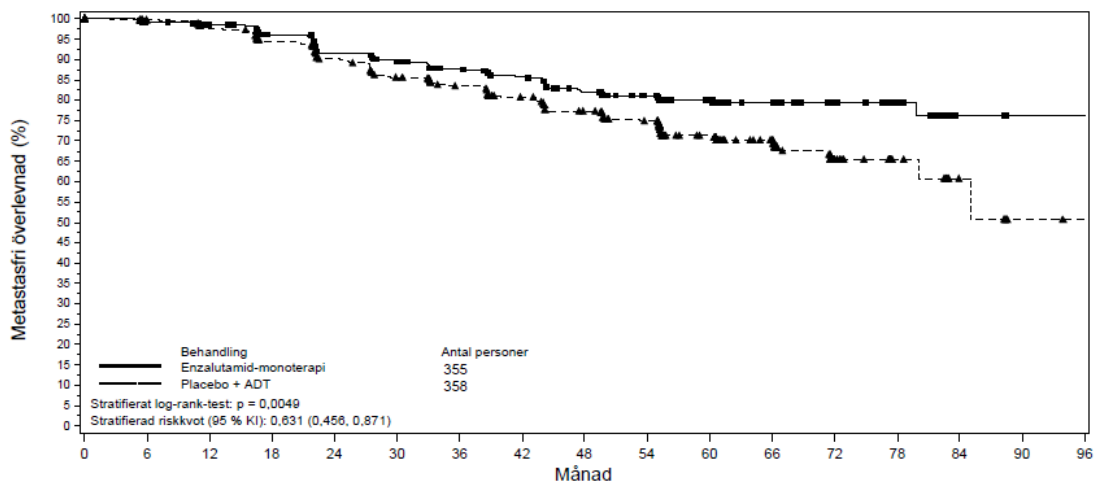
NR = ej uppnått.

1. Mediantid för uppföljning på 61 månader.
2. Baserat på den tidigaste bidragande händelsen (radiografisk progression eller dödsfall).
3. Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.
4. Risikkvoten baseras på en Cox-regressionsmodell stratifierad efter PSA vid screening, PSA-fördubblingstid och tidigare hormonbehandling.
5. Tvåsidigt p-värde är baserat på ett stratifierat log-rank-test efter PSA vid screening, PSA-fördubblingstid och tidigare hormonbehandling.
6. Baserat på PSA-progression i enlighet med kriterier från Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Baserat på första användningen av antineoplastisk behandling för prostatacancer efter baseline.
8. Baserat på en förspecificerad interimanalys med brytdatum för data 31 januari 2023 och en mediantid för uppföljning på 65 månader.
9. Resultaten uppnådde inte den förspecificerade tvåsidiga signifikansnivån $p \leq 0,0001$.



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

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för MFS i armen som fick enzalutamid plus ADT jämfört med armen som fick placebo plus ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analys)



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

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för MFS i armen som fick enzalutamid som monoterapi jämfört med armen som fick placebo plus ADT i EMBARK-studien (intent-to-treat-analys)

Efter administrering av ADT som enzalutamid plus ADT eller placebo plus ADT minskade testosteronnivåerna snabbt till kastratnivå och förblev låga fram till behandlingsavbrottet efter 37 veckor. Efter avbrottet ökade testosteronnivåerna gradvis till nivåer nära baseline-nivån. När behandlingen återupptogs minskade de igen till kastratnivå. I armen som fick enzalutamid som monoterapi ökade testosteronnivåerna efter påbörjad behandling och återgick mot baseline-nivåerna när behandlingen avbröts. De ökade återigen när behandlingen med enzalutamid återupptogs.

9785-CL-0335 (ARCHES) -studien (patienter med metastaserad HSPC)

ARCHES-studien inkluderade 1 150 patienter med mHSPC som randomiserades 1:1 till behandling med enzalutamid plus ADT eller placebo plus ADT (ADT definierades som LHRH-analog eller

bilateral orkiektomi). Patienterna fick 160 mg enzalutamid en gång dagligen (N = 574) eller placebo (N = 576).

Patienter med metastaserad prostatacancer dokumenterad med positiv bescanning (för skelettsjukdom) eller lesioner på datortomografi- eller MRT-scanning (för mjukvävnad) tydande på metastaser, var lämpliga för inklusion i studien. Patienter vars sjukdomsspridning var begränsad till lokala lymfkörtlar i bäckenet var inte lämpliga. Patienterna kunde ha fått upp till 6 cykler med docetaxelbehandling med slutlig behandling administrerad inom 2 månader från dag 1 och inga tecken på sjukdomsprogression under eller efter den avslutade docetaxelbehandlingen. Patienter med känd eller misstänkt hjärnmetastas eller aktiv leptomeningeal sjukdom, eller med krampanfall i anamnesen eller med tillstånd som kan predisponera för krampanfall, exkluderades.

Demografi och egenskaper vid baseline var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Medianåldern vid randomisering var 70 år i båda behandlingsgrupperna. De flesta patienterna i den totala populationen var kaukasier (80,5 %), 13,5 % var asiater och 1,4 % var svarta. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus var 0 för 78 % av patienterna och 1 för 22 % av patienterna vid studiestart. Patienter stratifierades efter låg kontra hög sjukdomsvolym och tidigare docetaxelbehandling för prostatacancer. Trettiosju procent av patienterna hade en låg sjukdomsvolym och 63 % av patienterna hade en hög sjukdomsvolym. Åttiotvå procent av patienterna hade inte fått en tidigare docetaxelbehandling, 2 % hade tidigare fått 1-5 cykler och 16 % hade fått 6 cykler. Behandling med samtidig docetaxel var inte tillåten.

Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS), baserad på oberoende central granskning, var primär endpoint som definierades som tiden från randomisering till det första objektiva tecknet på radiografisk sjukdomsprogression eller dödsfall (oavsett anledning från tidpunkten för randomisering upp till 24 veckor från det att patienten slutade ta studieläkemedlet), beroende på vilket som inträffade först.

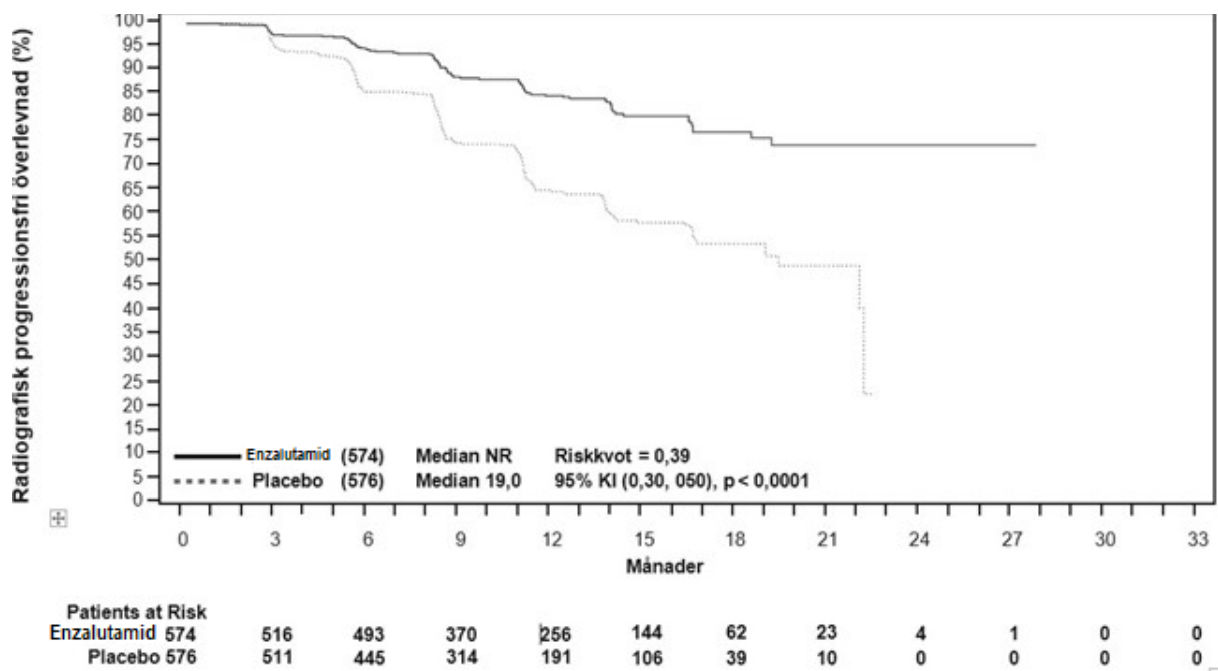
Enzalutamid visade en statistiskt signifikant minskning på 61 % av risken för en rPFS-händelse jämfört med placebo [HR = 0,39 (95 % KI: 0,30, 0,50), $p < 0,0001$]. Överensstämmande rPFS-resultat observerades hos patienter med hög eller låg sjukdomsvolym och hos patienter med eller utan tidigare docetaxelbehandling. Mediantiden till en rPFS-händelse uppnåddes inte i enzalutamidgruppen och var 19,0 månader (95 % KI: 16,6, 22,2) i placebogrupperna.

Tabell 3: Sammanfattning av effektresultat hos patienter som behandlades med antingen enzalutamid eller placebo i ARCHES-studien (intent-to-treat-analys)

	Enzalutamid plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Radiografisk progressionsfri överlevnad		
Antal händelser (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, månader (95% KI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Risikkvot (95% KI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-värde ²	$p < 0,0001$	

NR = Ej uppnått.

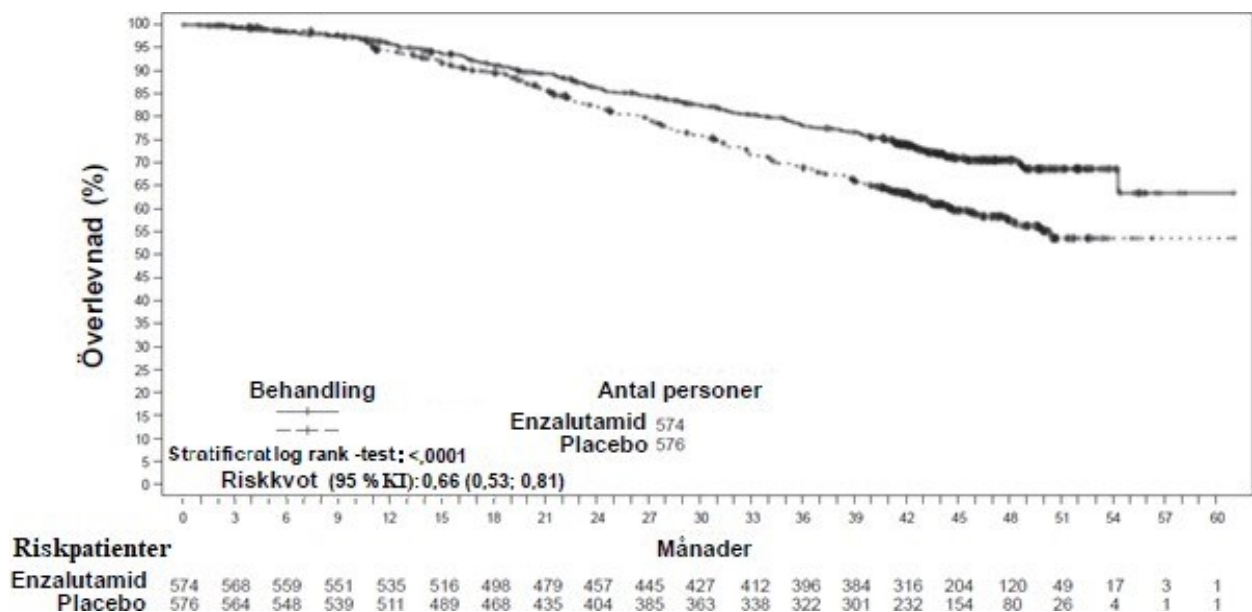
1. Beräknat med hjälp av Brookmeyer och Crowley-metoden.
2. Stratifierad efter sjukdomsvolym (låg eller hög) och tidigare behandling med docetaxel (ja eller nej).



Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor för rPFS i ARCHES-studien (intent-to-treat-analys)

Viktiga sekundära endpoints som utvärderades i studien omfattade tid till PSA-progression, tid till första användning av ny antineoplastisk behandling, icke påvisbar PSA-halt (minskning till < 0,2 µg/l) och objektiv svarsfrekvens (RECIST 1.1 baserat på oberoende granskning). Statistiskt signifikanta förbättringar hos patienter som behandlats med enzalutamid jämfört med placebo visades för alla dessa sekundära endpoints.

En annan viktig sekundär endpoint som utvärderades i studien var total överlevnad. Vid den förspecificerade slutliga analysen av total överlevnad, som utfördes när 356 dödsfall hade observerats, visades en statistiskt signifikant minskning av risken för dödsfall med 34 % i gruppen som randomiserats till att få enzalutamid jämfört med gruppen som randomiserats till att få placebo [HR = 0,66, (95 % KI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Mediantiden för total överlevnad uppnåddes inte i någon av behandlingsgrupperna. Den uppskattade mediantiden för uppföljning av alla patienter var 44,6 månader (se figur 4).



Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i ARCHES-studien (intent-to-treat-analys)

MDV3100-14 (PROSPER) -studien (patienter med icke-metastaserad CRPC)

PROSPER-studien inkluderade 1 401 patienter med asymtomatisk, högrisk icke-metastaserad CRPC som fortsatte med androgen deprivationsbehandling (ADT; definierad som LHRH-analog eller tidigare bilateral orkiektomi). Det krävdes att patienterna hade en fördubblingstid av PSA \leq 10 månader, PSA \geq 2 ng/ml och icke-metastaserande sjukdom bekräftad genom blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR).

Patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt (NYHA-klass I eller II) i anamnesen, och patienter som tog läkemedel förknippade med sänkning av tröskeln för krampanfall inkluderades. Patienter med ett tidigare krampanfall i anamnesen, ett tillstånd som kan predisponera för krampanfall eller vissa tidigare prostatacancerbehandlingar (d.v.s. kemoterapi, ketokonazol, abirateronacetat, aminoglutetimid och/eller enzalutamid) exkluderades.

Patienterna randomiserades 2:1 antingen till en dos av 160 mg enzalutamid en gång dagligen (N = 933) eller placebo (N = 468). Patienterna stratifierades efter fördubblingstid av PSA (PSADT) (< 6 månader eller \geq 6 månader) och användning av medel med skelettpåverkan (ja eller nej).

Demografi och egenskaper vid baseline var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Medianåldern vid randomisering var 74 år i enzalutamidgruppen och 73 år i placebogruppen. De flesta (ca 71 %) patienterna i studien var kaukasier, 16 % var asiater och 2 % var svarta. Åttioen procent (81 %) av patienterna hade en ECOG funktionsstatus på 0 och 19 % av patienterna hade en ECOG funktionsstatus på 1.

Metastasfri överlevnad (MFS) var primär endpoint och definierades som tid från randomisering till radiografisk progression eller dödsfall inom 112 dagar efter avslutad behandling utan tecken på radiografisk progression, beroende på vilket som inträffade först. Viktigaste sekundära endpoints som utvärderades i studien var tid till PSA-progression, tid till första användning av ny antineoplastisk behandling (TTA), total överlevnad (OS). Ytterligare sekundära endpoints inkluderade tid till första användning av cytotoxisk kemoterapi och kemoterapifri överlevnad. Se nedan resultat (tabell 4).

Enzalutamid visade en statistiskt signifikant minskning på 71 % av den relativa risken för radiografisk progression eller dödsfall jämfört med placebo [HR = 0,29 (95 % KI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Medianvärdet för MFS var 36,6 månader (95 % KI: 33,1; NR) i enzalutamidgruppen jämfört med 14,7 månader (95 % KI: 14,2; 15,0) i placebogruppen. Konsekventa MFS-resultat observerades också i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive PSADT (< 6 månader eller \geq 6 månader), demografisk region (Nordamerika, Europa, resten av världen), ålder (< 75 eller \geq 75), användning av ett tidigare medel med skelettpåverkan (ja eller nej) (se figur 5).

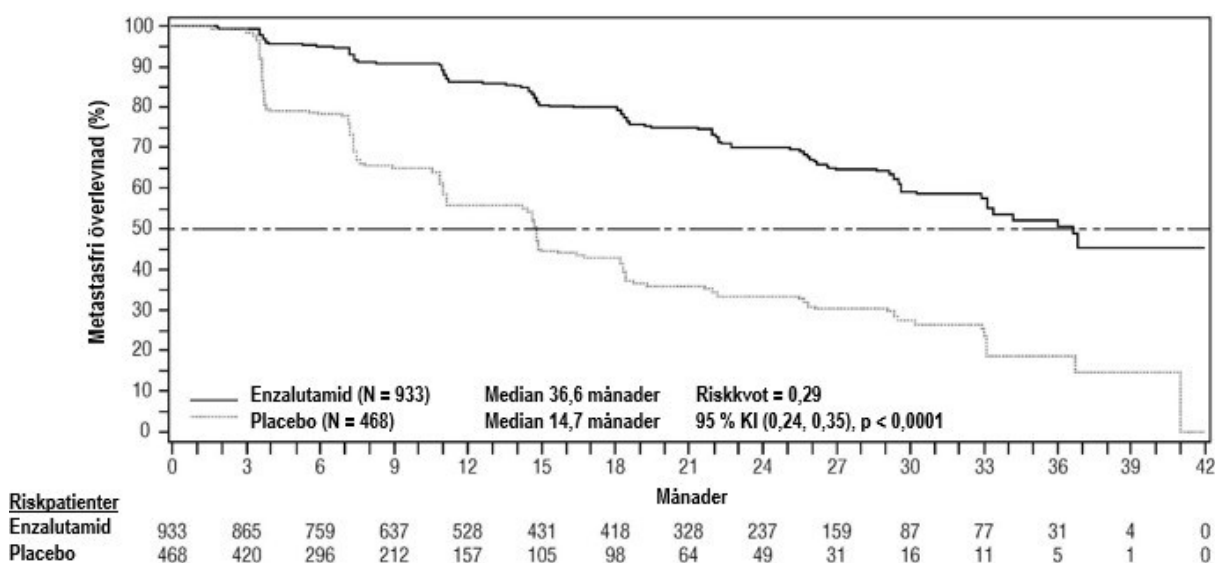
Tabell 4: Sammanfattning av effektresultat i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primär endpoint		
Metastasfri överlevnad		
Antal händelser (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, månader (95 % KI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-värde ³	p < 0,0001	
Viktigaste sekundära endpoints för effekt		
Total överlevnad⁴		
Antal händelser (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, månader (95 % KI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-värde ³	p = 0,0011	
Tid till PSA-progression		

Antal händelser (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, månader (95 % KI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-värde ³	p < 0,0001	
Tid till första användning av ny antineoplastisk behandling		
Antal händelser (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, månader (95 % KI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Risikkvot (95 % KI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-värde ³	p < 0,0001	

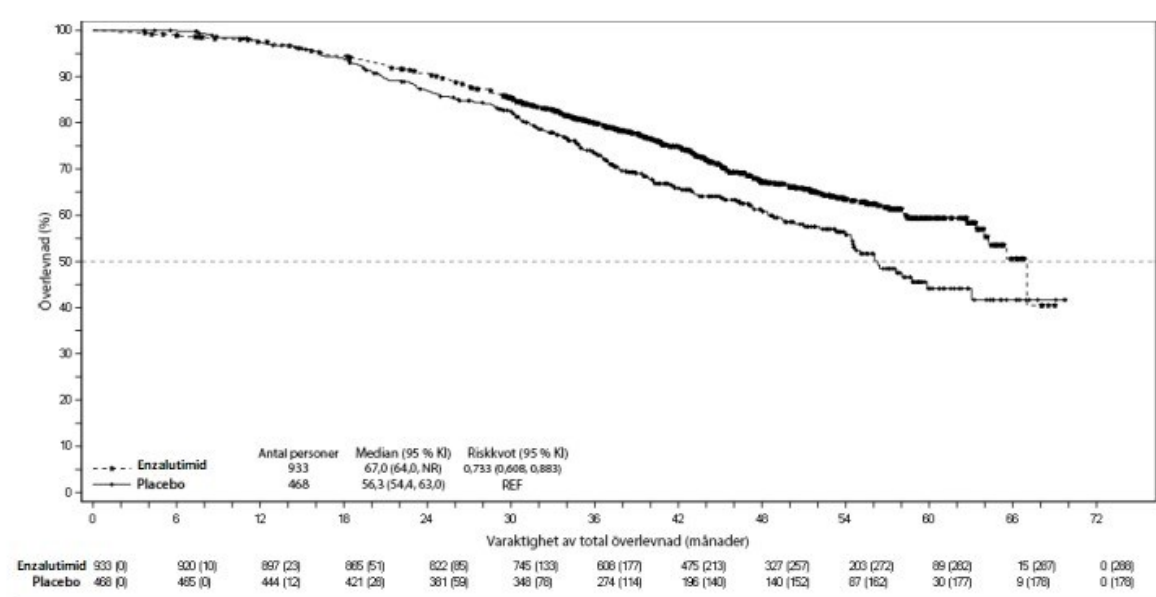
NR = Ej uppnått.

1. Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.
2. Risikkvot (HR) baseras på en Cox-regressionsmodell (med behandling som enda kovariat), stratifierad efter fördubblingstid av PSA och tidigare eller samtidig användning av ett medel avsett för ben. HR är relativt till placebo där < 1 förespråkar enzalutamid.
3. p-värdet är baserat på ett stratifierat log-rank-test av PSA-fördubblingstid (< 6 månader, ≥ 6 månader) samt tidigare eller samtidig användning av ett medel med skelettpåverkan (ja, nej).
4. Baserat på en förspecificerad interimanalys med brytdatum för data 15 okt 2019.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurvor för metastasfri överlevnad i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

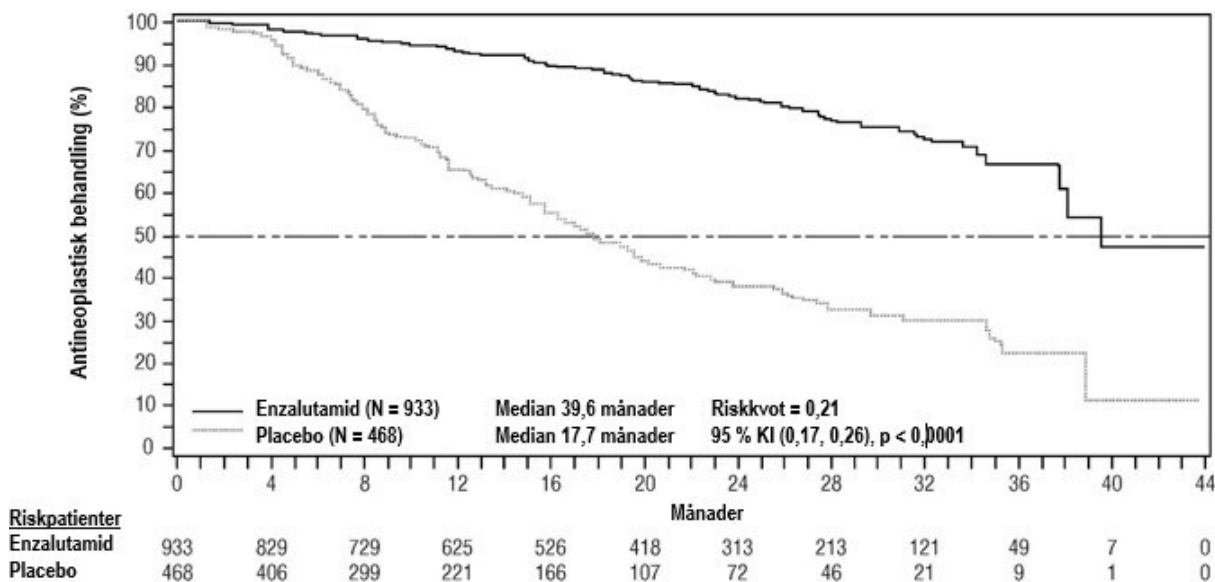
Vid den slutliga analysen av total överlevnad, vilken utfördes när 466 dödsfall observerades, visades en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad hos patienter som randomiserats till att få enzalutamid jämfört med patienter som randomiserats till att få placebo, med en minskning i risk för dödsfall med 26,6 % [riskkvot (HR) = 0,734 (95 % KI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (se figur 6). Medianvärdet för uppföljningstid var 48,6 månader i enzalutamidgruppen och 47,2 månader i placebogruppen. Trettio tre procent av enzalutamidbehandlade och 65 % av placebobehandlade patienter fick minst en efterföljande antineoplastisk behandling som kan förlänga den totala överlevnaden.



Figur 6: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

Enzalutamid visade en statistiskt signifikant minskning på 93 % av den relativa risken för PSA-progression jämfört med placebo [HR = 0,07 (95 % KI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediantid till PSA-progression var 37,2 månader (95 % KI: 33,1; NR) i enzalutamidgruppen jämfört med 3,9 månader (95 % KI: 3,8; 4,0) i placebogruppen.

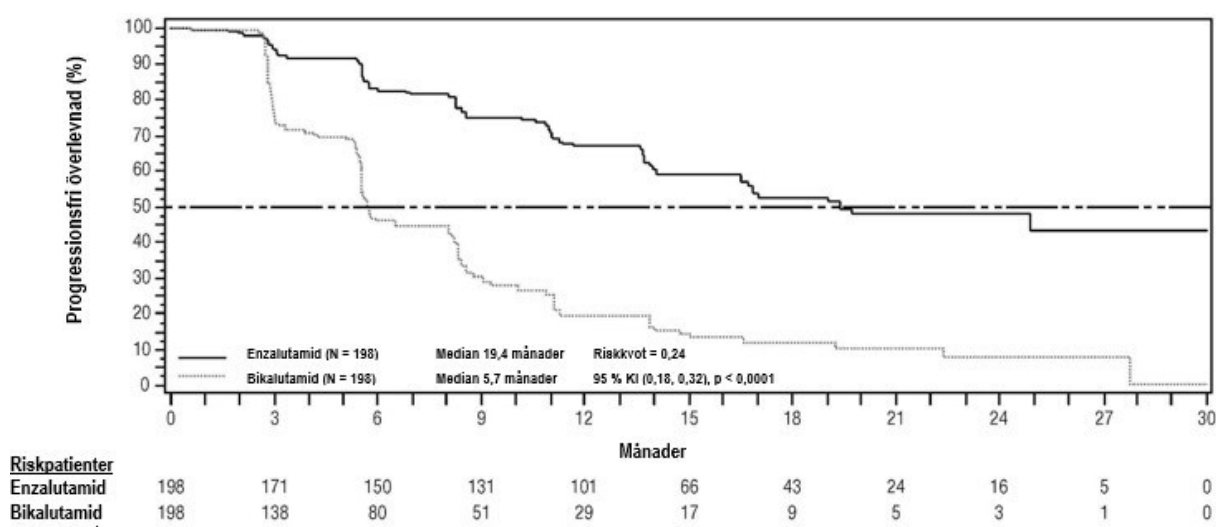
Enzalutamid visade en statistiskt signifikant fördröjning av tiden till den första användningen av ny antineoplastisk behandling jämfört med placebo [HR: 0,21 (95 % KI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medianvärdet för tid till första användning av ny antineoplastisk behandling var 39,6 månader (95 % KI: 37,7; NR) i enzalutamidgruppen jämfört med 17,7 månader (95 % KI: 16,2; 19,7) i placebogruppen (se figur 7).



Figur 7: Kaplan-Meier-kurvor för tid till första användning av antineoplastisk behandling i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

MDV3100-09 (STRIVE) -studien (kemoterapinaiva patienter med icke-metastaserad/metastaserad CRPC)

STRIVE-studien inkluderade 396 patienter med icke-metastaserad eller metastaserad CRPC med serologisk eller radiografisk sjukdomsprogression trots primär androgendepriverande behandling, vilka randomiserades till antingen en dos om 160 mg enzalutamid en gång dagligen (N = 198) eller en dos om 50 mg bicalutamid en gång dagligen (N = 198). PFS var primär endpoint definierad som tid från randomisering till tidigaste objektiva tecken på radiografisk progression, PSA-progression eller dödsfall i studien. Median-PFS var 19,4 månader (95 % KI: 16,5, ej uppnått) i enzalutamidgruppen jämfört med 5,7 månader (95 % KI: 5,6; 8,1) i bicalutamidgruppen [HR = 0,24 (95 % KI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Konsistent nytta av enzalutamid jämfört med bicalutamid för PFS observerades i samtliga förspecifierade subgrupper av patienter. I den icke-metastaserade subgruppen (N = 139) förekom PFS-händelser hos totalt 19 av 70 (27,1%) patienter som behandlades med enzalutamid, och 49 av 69 (71,0 %) patienter som behandlades med bicalutamid (totalt 68 händelser). Riskkvoten var 0,24 (95 % KI: 0,14; 0,42) och mediantiden till PFS-händelse uppnåddes inte i enzalutamidgruppen jämfört med 8,6 månader i bicalutamidgruppen (se figur 8).



Figur 8: Kaplan-Meier-kurvor med progressionsfri överlevnad i STRIVE-studien (intent-to-treat-analys)

9785-CL-0222 (TERRAIN) -studien (kemoterapinaiva patienter med metastaserad CRPC)

TERRAIN studien inkluderade 375 kemo- och antiandrogenbehandlingsnaiva patienter med metastaserad CRPC, som randomiserats antingen till en dos om 160 mg enzalutamid en gång dagligen (N = 184) eller 50 mg bicalutamid en gång dagligen (N = 191). Median-PFS var 15,7 månader för patienter på enzalutamid jämfört med 5,8 månader för patienter på bicalutamid [HR = 0,44 (95 % KI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Progressionsfri överlevnad definierades som objektiva belägg för radiografisk sjukdomsprogression av oberoende central granskning, skelettrelaterade händelser, initiering av ny antioplastisk terapi eller dödsfall av någon orsak, vilket som inträffade först. Konsekvent PFS-nytta observerades i alla fördefinierade subgrupper av patienter.

MDV3100-03 (PREVAIL) -studien (kemoterapinaiva patienter med metastaserad CRPC)

Totalt 1 717 asymtomatiska eller lätt symtomatiska kemoterapinaiva patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen enzalutamid oralt vid en dos om 160 mg en gång dagligen (N = 872) eller placebo oralt en gång dagligen (N = 845). Patienter med visceral sjukdom, patienter med en anamnes på lätt till måttlig hjärtsvikt (NYHA-klass I eller II) och patienter som tar läkemedel som förknippas med sänkning av tröskeln för krampanfall inkluderades. Patienter med en tidigare anamnes på krampanfall eller ett tillstånd som kan predisponera för krampanfall och patienter med måttlig till svår smärta av prostatacancer exkluderades. Studiebehandling pågick till sjukdomsprogression (tecken på radiografisk progression, en skelettrelaterad händelse eller klinisk progression) och insättandet av

antingen en cytotoxisk kemoterapibehandling eller ett prövningsläkemedel eller till oacceptabel toxicitet.

Patientdemografi och sjukdomskaraktäristiska vid baseline balanserades mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 71 år (intervall 42-93) och den etniska fördelningen var 77 % kaukasier, 10 % asiater, 2 % svarta och 11 % annat eller av okänt etniskt ursprung. Sextioåtta procent (68 %) av patienterna hade ECOG funktionsstatus 0 och 32 % av patienterna hade en ECOG funktionsstatus på 1.

Smärtbedömning vid baseline var 0-1 (asymtomatisk) hos 67 % av patienterna och 2-3 (lätt symtomatisk) hos 32 % av patienterna enligt definition på skalan Brief Pain Inventory Short Form (värsta smärta under de senaste 24 timmarna på en skala från 0 till 10). Cirka 45 % av patienterna hade mätbar mjukvävnadssjukdom vid studiestart och 12 % av patienterna hade visceral (lungor och/eller lever) metastaser.

Co-primära endpoints var total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Förutom co-primära endpoints bedömdes nyttan också med hjälp av tid till insättning av cytotoxisk kemoterapi, bästa totalt mjukvävnadssvar, tid till första skelettrelaterad händelse, PSA-svar (≥ 50 % minskning från baseline), tid till PSA-progression och tid till degradering av FACT-P totalpoäng.

Radiografisk progression bedömdes med sekventiella bildstudier definierade i kriterierna från Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (för skelettlesjoner) och/eller kriterierna från Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (för mjukvävnadslesjoner). rPFS analyserades med hjälp av centralt granskad radiografisk bedömning av progression.

Vid den förspecificerade interimanalysen av total överlevnad, där 540 dödsfall observerades, visade behandling med enzalutamid en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med placebobehandling med en minskning i risk för dödsfall med 29,4 % [HR = 0,706 (95 % KI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. En uppdaterad överlevnadsanalys utfördes när 784 dödsfall observerades. Resultaten från denna analys överensstämde med interimanalysen (tabell 5). Vid den uppdaterade analysen hade 52 % av enzalutamidbehandlade och 81 % av placebobehandlade patienter mottagit efterföljande behandlingar mot metastatisk CRPC som kan förlänga den totala överlevnaden.

En slutlig analys av 5-årsdata från PREVAIL visade att en statistiskt signifikant ökning av den totala överlevnaden upprätthölls hos patienter som behandlades med enzalutamid jämfört med placebo [HR = 0,835 (95 % KI: 0,75; 0,93), p -värde = 0,0008] trots att 28 % av patienterna på placebo bytte till enzalutamid. Den totala 5-årsöverlevnaden var 26 % i enzalutamidgruppen jämfört med 21 % i placebogruppen.

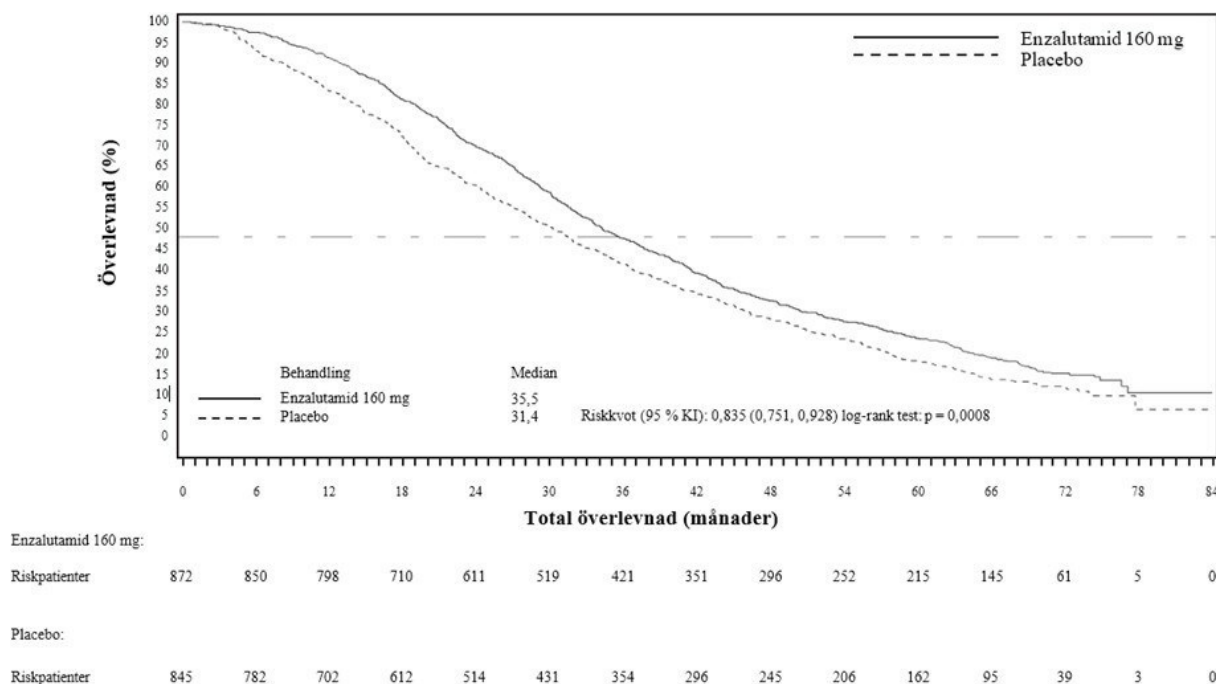
Tabell 5: Total överlevnad hos patienter behandlade med antingen enzalutamid eller placebo i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analys)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Förspecificerad interimanalys		
Antal dödsfall (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-värde ¹	p < 0,0001	
Risikkvot (95 % KI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Antal dödsfall (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-värde ¹	p = 0,0002	
Risikkvot (95 % KI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-års överlevnadsanalys		
Antal dödsfall (%)	689 (79)	693 (82)
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-värde ¹	p = 0,0008	

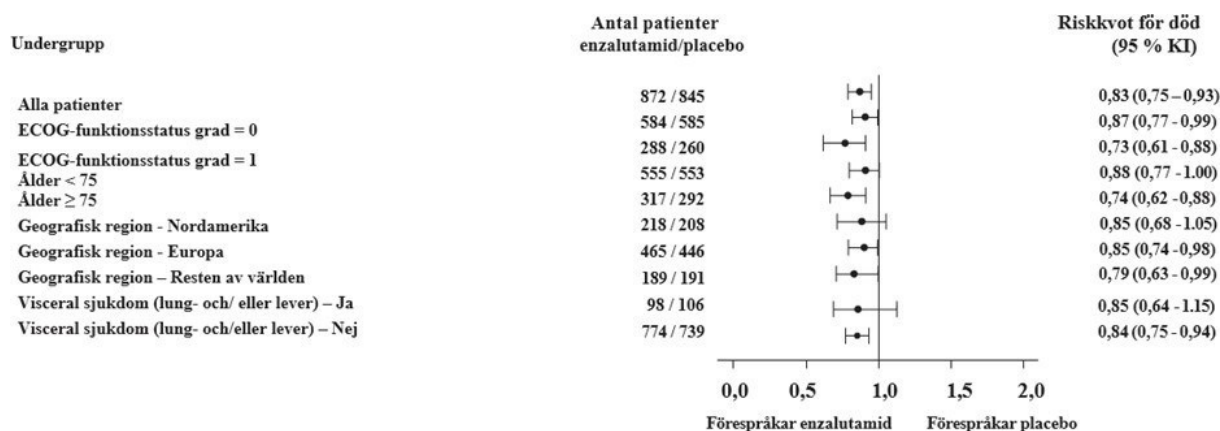
Risikkvot (95 %KI) ²	0,835 (0,75; 0,93)
---------------------------------	--------------------

NR = Ej uppnått.

1. p-värde hämtat från ett icke-stratifierat log-rank-test.
2. Risikkvot hämtad från en icke-stratifierad proportionell riskmodell. Risikkvot < 1 förespråkar enzalutamid.

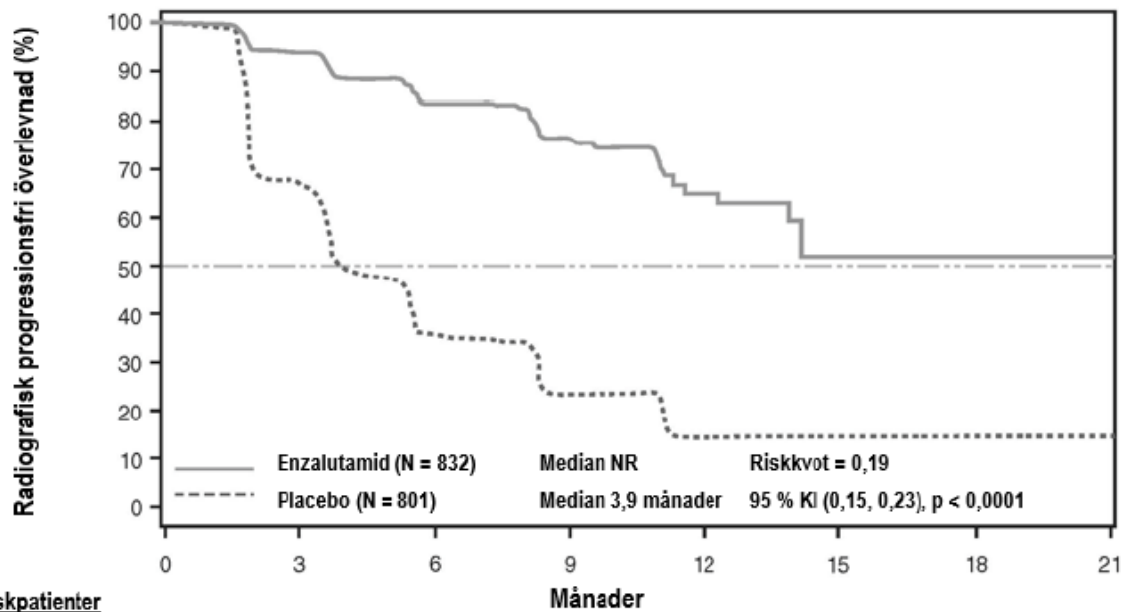


Figur 9: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor baserat på en 5-års överlevnadsanalys i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analys)



Figur 10: 5-års total överlevnadsanalys per subgrupp: risikkvot och 95 % konfidensintervall i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analys)

Vid den förspecificerade rPFS-analysen sågs en statistiskt signifikant förbättring mellan behandlingsgrupperna med en minskning på 81,4 % av risk för radiografisk progression eller dödsfall [HR = 0,19 (95 % KI: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Ethundraarton (14 %) enzalutamidbehandlade och 321 (40 %) placebobehandlade patienter drabbades av en händelse. Median-rPFS nåddes inte (95 % KI: 13,8; nåddes inte) i den enzalutamidbehandlade gruppen och var 3,9 månader (95 % KI: 3,7; 5,4) i den placebobehandlade gruppen (Figur 11). Konsekvent rPFS-nytta observerades för alla förspecificerade patientsubgrupper (t.ex. ålder, ECOG funktionsstatus vid baseline, PSA och LDH vid baseline, Gleason-poäng vid diagnos och visceral sjukdom vid screening). En förspecificerad uppföljningsanalys av rPFS baserad på provarens bedömning av radiografisk progression visade en statistiskt signifikant förbättring mellan behandlingsgrupperna med en minskning på 69,3 % av risk för radiografisk progression eller dödsfall [HR = 0,31 (95 % KI: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. Median-rPFS var 19,7 månader i enzalutamidgruppen och 5,4 månader i placebogruppen.



Vid tidpunkten för den primära analysen var 1 633 patienter randomiserade.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurvor för radiografisk progressionsfri överlevnad i PREVAIL-studien (intent-to-treat-analys)

Utöver de co-primära endpoints för effekt, sågs även statistiskt signifikanta förbättringar av följande prospektivt definierade endpoints.

Mediantiden till insättning av cytotoxisk kemoterapi var 28,0 månader för patienter som fick enzalutamid och 10,8 månader för patienter som fick placebo [HR = 0,35 (95 % KI: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Andelen enzalutamidbehandlade patienter med mätbar sjukdom vid baseline som hade ett objektivat svar var 58,8 % (95 % KI: 53,8; 63,7) jämfört med 5,0 % (95 % KI: 3,0; 7,7) av patienterna som fick placebo. Den absoluta skillnaden i objektivat mjukvävnadssvar mellan enzalutamid- och placeboarmarna var [53,9 % (95 % KI: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Fullständiga svar rapporterades hos 19,7 % av de enzalutamidbehandlade patienterna jämfört med 1,0 % av de placebobehandlade patienterna och partiellt svar rapporterades hos 39,1 % av de enzalutamidbehandlade patienterna jämfört med 3,9 % av de placebobehandlade patienterna.

Enzalutamid minskade signifikant risken för en första skelettrelaterad händelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % KI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. En skelettrelaterad händelse definierades som strålbehandling eller skelettkirurgi vid prostatacancer, patologisk skelettfraktur, ryggmärgskompression eller ändring av antineoplastisk behandling för att behandla skelettsmärta. Analysen omfattade 587 skelettrelaterade händelser, av vilka 389 händelser (66,3 %) var skelettstrålning, 79 händelser (13,5 %) var ryggmärgskompression, 70 händelser (11,9 %) var patologisk skelettfraktur, 45 händelser (7,6 %) var förändring av antineoplastisk behandling för att behandla skelettsmärta och 22 händelser (3,7 %) var skelettkirurgi.

Patienter som fick enzalutamid visade en signifikant högre svarsfrekvens för total-PSA (definierat som en minskning på ≥ 50 % från baseline) jämfört med patienter som fick placebo, 78,0 % jämfört med 3,5 % (skillnad = 74,5 %, $p < 0,0001$). Mediantiden till PSA-progression enligt PCWG2-kriterierna var 11,2 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 2,8 månader för patienter som fick placebo [HR = 0,17 (95 % KI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Behandling med enzalutamid minskade risken för degradering av FACT-P med 37,5 % jämfört med placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden till degradering av FACT-P var 11,3 månader i enzalutamidgruppen och 5,6 månader i placebogruppen.

CRPC2 (AFFIRM) -studien (patienter med metastaserad CRPC som tidigare fått kemoterapi)

Enzalutamids effekt och säkerhet hos patienter med metastaserad CRPC, som hade fått docetaxel och använde en LHRH-analog eller hade genomgått orkidektomi, utvärderades i en randomiserad, placebokontrollerad, multicenter fas 3 klinisk prövning. Totalt 1199 patienter randomiserades 2:1 till behandlingen med antingen enzalutamid 160 mg givet peroralt en gång dagligen ($N = 800$) eller placebo en gång dagligen ($N = 399$). Det var tillåtet men inget krav för patienterna att ta prednison (maximal tillåten daglig dos var 10 mg prednison eller motsvarande). Patienterna som randomiserats till endera arm skulle fortsätta behandlingen tills sjukdomsprogression (definierad som en bekräftad radiografisk progression eller förekomst av en skelettrelaterad händelse) och initiering av en ny systemisk antineoplastisk behandling, oacceptabel toxicitet eller tillbakadragande från studien.

Följande demografiska patientdata och sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan behandlingsarmarna vid studiestarten. Medianåldern var 69 år (intervall 41-92) och spridningen i etnisk härkomst var 93 % kaukasier, 4 % svarta, 1 % asiater och 2 % övriga. Prestationspoängen från ECOG var 0-1 hos 91,5 % av patienterna och 2 hos 8,5 % av patienterna; 28 % hade ett medelvärde för Brief Pain Inventory score på ≥ 4 (medelvärde för patienternas rapporterade värsta smärta under de senaste 24 timmarna, beräknat under sju dagar innan randomiseringen). De flesta patienterna (91 %) hade benmetastaser och 23 % hade också invärtes lung- och/eller leverpåverkan. Vid studiestart hade 41 % av de randomiserade patienterna endast PSA-progression, medan 59 % av patienterna hade radiografisk progression. Femtio procent (51 %) av patienterna tog bisfosfonater vid studiestarten.

AFFIRM-studien exkluderade patienter med ett hälsotillstånd som kunde predisponera dem för krampanfall (se avsnitt 4.8) och sådana som tog läkemedel kända för att sänka tröskeln för krampanfall. Detta gällde också för patienter som hade en kliniskt signifikant kardiovaskulär sjukdom såsom okontrollerat högt blodtryck, historia om nyligen inträffad hjärtinfarkt eller instabil angina, hjärtsvikt enligt New York Heart Association klass III eller IV (om inte ejektionsfraktionen var ≥ 45 %), kliniskt signifikanta kammararytmier eller AV-blockad (utan permanent pacemaker).

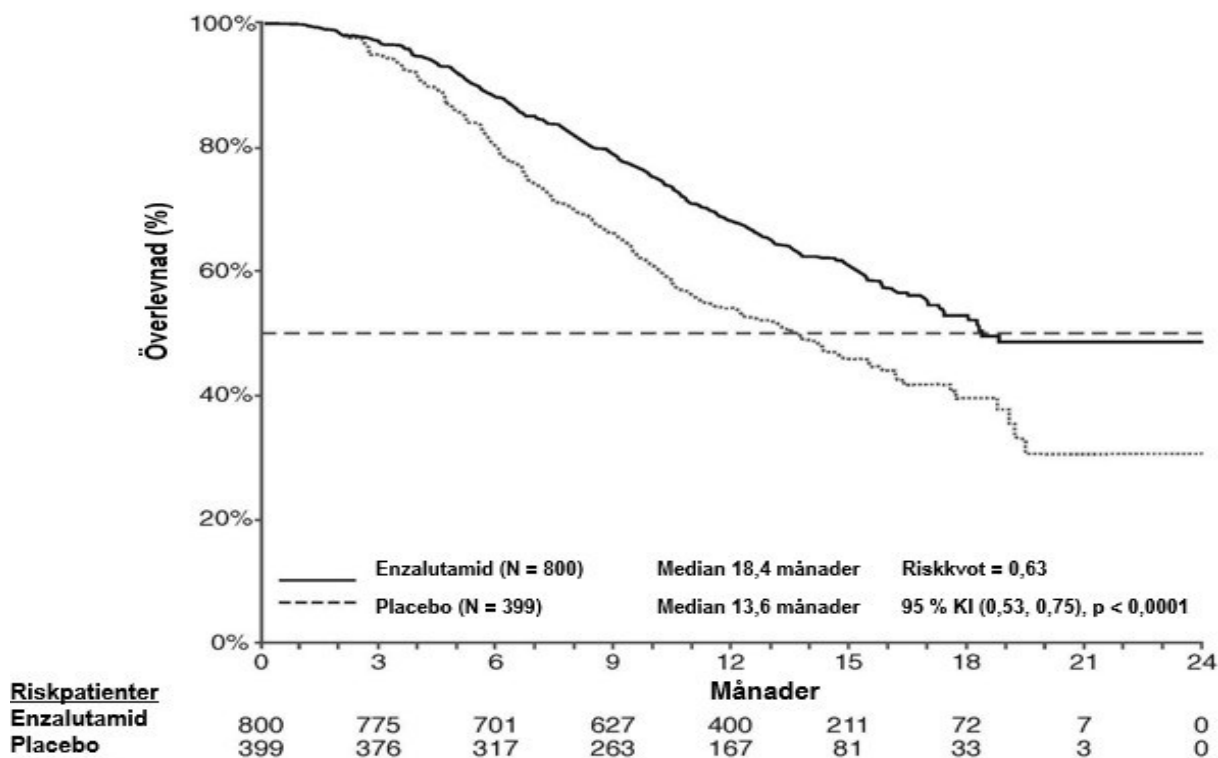
Den i protokollet förspecifierade interimanalysen efter 520 dödsfall visade en statistiskt signifikant överlägsenhet i total överlevnad för patienter behandlade med enzalutamid jämfört med placebo (tabell 6 och figur 12 och 13).

Tabell 6: Total överlevnad för patienter behandlade med antingen enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analys)

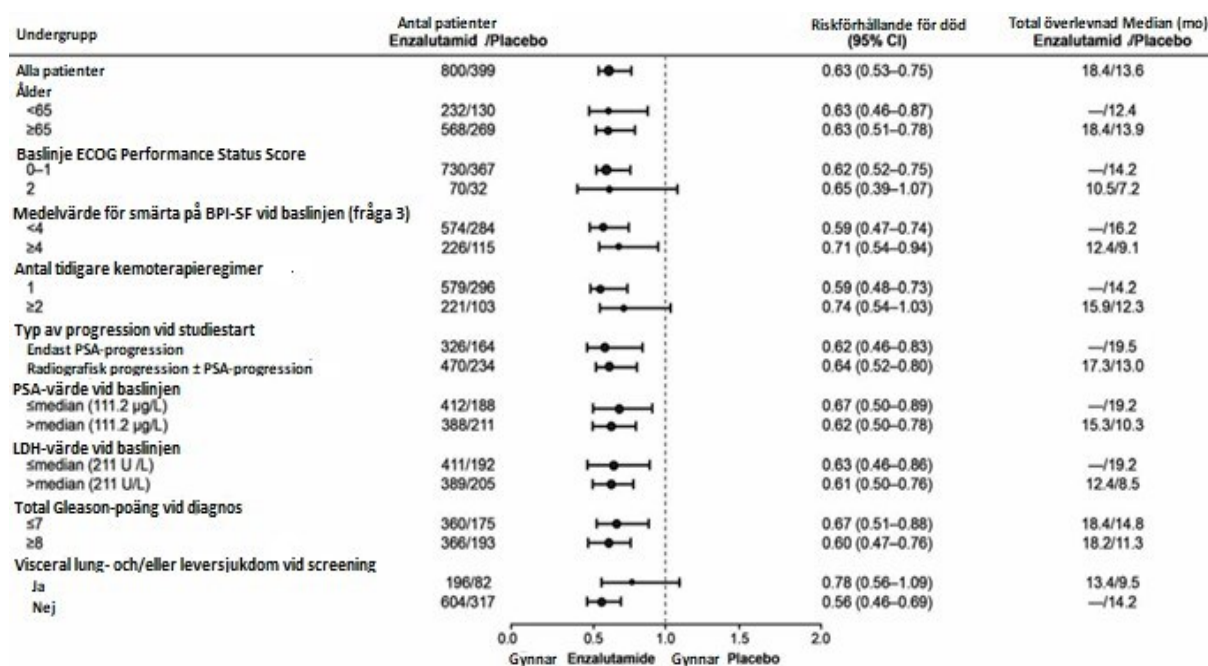
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Dödsfall (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % KI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-värde ¹	$p < 0,0001$	
Riskkvot (95 % KI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = Ej uppnått.

1. p-värdet härrör från ett log-rank test stratifierat efter ECOG-funktionsstatus (0-1 vs. 2) och medelsmärtpoäng (< 4 vs. ≥ 4).
2. Riskkvot härrör från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot < 1 förespråkar enzalutamid.



Figur 12: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor i AFFIRM-studien (intent-to-treat-analysis)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen

Figur 13: Total överlevnad per subgrupp i AFFIRM-studien – riskkvot och 95 % konfidsintervall

Utöver den observerade förbättringen i total överlevnad, visade analysen av de viktigaste sekundära endpointen (PSA-progression, radiografisk progressionsfri överlevnad och tiden till första skelettrelaterade händelse) att enzalutamid var bättre. Skillnaden var statistiskt signifikant efter justering för multipla test. Radiografisk progressionsfri överlevnad bedömdes av prövaren genom användandet av RECIST v1.1. för mjukdelsvävnad och uppkomst av två eller flera sjukliga förändringar i ben bedömdes med benscanning. Resultatet visade på 8,3 månader för patienter

behandlade med enzalutamid och 2,9 månaders för patienter som fick placebo [HR = 0,40 (95 % KI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analysen innefattade 216 dödsfall utan dokumenterad progression och 645 dokumenterade progressionshändelser, av vilka 303 (47 %) berodde på mjukdelsprogression, 268 (42 %) berodde på sjukliga förändringar i ben och 74 (11 %) berodde både på försämringar i mjukdelsvävnad och sjukliga förändringar i ben.

Bekräftad PSA-minskning på 50 % eller 90 % var 54,0 % respektive 24,8 % för patienter behandlade med enzalutamid och 1,5 % respektive 0,9 % för patienter som fick placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden till PSA-progression var 8,3 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 3,0 månader för patienter som fick placebo [HR = 0,25 (95 % KI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Mediantiden till första skelettrelaterade händelse var 16,7 månader för patienter behandlade med enzalutamid och 13,3 månader för patienter som fick placebo [HR = 0,69 (95 % KI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. En skelettrelaterad händelse definierades som strålbehandling eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad, patologisk benfraktur, ryggradskompression eller förändring av antineoplastiskbehandling för att behandla skelettmärta. Analysen innefattade 448 skelettrelaterade händelser, av vilka 277 händelser (62 %) var strålning av ben, 95 händelser (21 %) var ryggradskompression, 47 händelser (10 %) var patologiska benfrakturer, 36 händelser (8 %) var förändringar i antineoplastiskbehandling för att behandla skelettmärta och 7 händelser (2 %) var kirurgiskt ingrepp i benvävnad.

9785-CL-0410-studien (enzalutamid efter abirateron på patienter med metastatisk CRPC)

Studien var en enarmad studie på 214 patienter med progressiv metastatisk CRPC som fick enzalutamid (160 mg en gång dagligen) efter minst 24 veckors behandling med abirateronacetat plus prednison. Median rPFS (radiologisk progressionsfri överlevnad, studiens primära effektmått) var 8,1 månader (95 % KI: 6,1; 8,3). Medianvärdet för total överlevnad nåddes inte. PSA-svarsfrekvensen (definierade som ≥ 50 % minskning från baseline-värdet) var 22,4 % (95 % KI: 17,0; 28,6). För de 69 patienter som tidigare fått kemoterapi var median rPFS 7,9 månader (95 % KI: 5,5; 10,8). PSA-svarsfrekvensen var 23,2 % (95 % KI: 13,9; 34,9). För de 145 patienter som inte fått tidigare kemoterapi var medianvärdet för rPFS 8,1 månader (95 % KI: 5,7; 8,3). PSA-svarsfrekvensen var 22,1 % (95 % KI: 15,6; 29,7).

Även om det var ett begränsat svar hos vissa patienter av behandling med enzalutamid efter abirateron är orsaken till detta fynd för närvarande okänd. Studiedesignen kunde vare sig identifiera de patienter som sannolikt skulle ha nytta av behandlingen eller den ordning i vilken enzalutamid och abirateron optimalt skulle administreras.

Äldre

Av de 5 110 patienterna i de kontrollerade kliniska studierna som fick enzalutamid var 3 988 patienter (78 %) 65 år och äldre och 1 703 patienter (33 %) var 75 år och äldre. Inga totala skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan dessa äldre patienter och yngre patienter.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller enzalutamid för alla grupper av den pediatrika populationen för prostatacancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enzalutamid är dåligt vattenlöslig. Lösligheten av enzalutamid ökas med emulgeringsmedlet kaprylokaproylmakroglycid /ytaktivt medel. I prekliniska studier ökade absorptionen av enzalutamid när det löstes i kaprylokaproylmakroglycid.

Farmakokinetiken för enzalutamid har utvärderats hos prostatacancerpatienter och friska män. Den genomsnittliga terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för enzalutamid hos patienter efter en peroral singeldos är 5,8 dagar (intervall 2,8 till 10,2 dagar) och steady state uppnås efter ungefär en månad. Vid daglig peroral administrering ackumuleras enzalutamid ungefär 8,3 gånger jämfört med en singeldos. Dagliga

fluktuationer i plasmakoncentration är låga (topp-till-botten-kvoten är 1,25). Enzalutamids clearance sker primärt via levermetabolism, vilket ger en aktiv metabolit som är lika aktiv som enzalutamid och som föreligger i ungefär samma plasmakoncentration som enzalutamid.

Absorption

Oral absorption av filmdragerade enzalutamidtabletter utvärderades hos friska frivilliga män efter en singeldos av 160 mg enzalutamid filmdragerade tabletter och farmakokinetisk modellering och simulering användes för att förutsäga den farmakokinetiska profilen vid steady state. Baserat på dessa förutsägelser, liksom andra stödande data, är mediantiden till att uppnå maximala plasmakoncentrationer av enzalutamid (C_{max}) 2 timmar (intervall 0,5 till 6 timmar) och de farmakokinetiska profilerna för enzalutamid och dess aktiva metabolit vid steady state är samma för formuleringen med filmdragerade tabletter som för formuleringen med enzalutamid mjuka kapslar. Efter oral administrering av formuleringen med mjuka kapslar (enzalutamid 160 mg dagligen) till patienter med metastatisk CRPC är genomsnittliga C_{max} -värden för enzalutamid och dess aktiva metabolit i plasma vid steady state 16,6 µg/ml (23 % variationskoefficient [CV]) respektive 12,7 µg/ml (30 % CV).

Baserat på en massbalansstudie hos människa uppskattas den perorala absorptionen av enzalutamid vara minst 84,2 %. Enzalutamid är inte ett substrat till transportproteinerna P-gp eller BCRP.

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionens omfattning. I kliniska prövningar administrerades enzalutamid utan hänsyn till mat.

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen (V/F) för enzalutamid hos patienter är 110 liter (29 % CV) efter en peroral singeldos. Distributionsvolymen av enzalutamid är större än kroppens totala vattenvolym, vilket indikerar en omfattande extravaskulär distribution. Studier på gnagare indikerar att enzalutamid och dess aktiva metabolit kan passera blod-hjärnbarriären.

Enzalutamid är 97 % till 98 % bundet till plasmaproteiner, främst albumin. Den aktiva metaboliten är till 95 % bunden till plasmaproteiner. Ingen förskjutning av proteinbindning sågs mellan enzalutamid och andra starkt bundna läkemedel (warfarin, ibuprofen och salicylsyra) *in vitro*.

Metabolism

Enzalutamid genomgår en omfattande metabolisering. Det finns två huvudmetaboliter i human plasma:

N-desmetylenzalutamid (aktiv) och ett karboxylsyra derivat (inaktivt). Enzalutamid metaboliseras av CYP2C8 och i mindre utsträckning av CYP3A4/5 (se avsnitt 4.5), vilka båda spelar en roll i bildningen av den aktiva metaboliten. *In vitro* metaboliseras N-desmetylenzalutamid till karboxylsyrametaboliten av karboxylesteras 1, som också har en mindre betydelse för metabolismen av enzalutamid till karboxylsyrametaboliten. N-desmetylenzalutamid metaboliserades inte av CYP *in vitro*.

Vid kliniskt bruk är enzalutamid en stark inducerare av CYP3A4, en måttlig inducerare av CYP2C9 och CYP2C19, och har ingen klinisk relevant effekt på CYP2C8 (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Genomsnittligt skenbart clearance (CL/F) för enzalutamid hos patienter varierar mellan 0,520 och 0,564 l/h.

Efter peroral administrering av ¹⁴C-enzalutamid återfinns 84,6 % av radioaktiviteten 77 dagar efter dosering: 71,0 % återfinns i urinen (huvudsakligen som inaktiv metabolit, med spårmängder av enzalutamid och den aktiva metaboliten), och 13,6 % återfinns i avföringen (0,39 % av dosen som oförändrad enzalutamid).

In vitro-data indikerar att enzalutamid inte utgör substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1 och N-desmetylenzalutamid är inte ett substrat för P-gp eller BCRP.

In vitro-data indikerar att enzalutamid och dess huvudmetaboliter inte hämmar följande transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linjäritet

Inga större avvikelser från dosproportionalitet har setts inom dosintervallet 40 till 160 mg. C_{\min} -värdena vid steady state för enzalutamid och den aktiva metaboliten hos enskilda patienter förblev konstant under mer än ett år vid kronisk behandling, vilket påvisar en farmakokinetik som var linjär över tiden efter att steady state hade uppnåtts.

Nedsatt njurfunktion

Ingen formell studie har genomförts med enzalutamid vid nedsatt njurfunktion. Patienter med serumkreatinin $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) exkluderades från de kliniska studierna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys är dosjustering inte nödvändig för patienter med beräknade kreatininclearancevärden (CrCL) på $\geq 30 \text{ ml/min}$ (uppskattade med Cockcroft och Gault-formeln). Enzalutamid har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) eller terminal njursjukdom. Försiktighet bör iaktas vid behandling av dessa patienter. Det är osannolikt att enzalutamid kan avlägsnas väsentligt genom intermitterande hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hade inte en uttalad effekt på den totala exponeringen av enzalutamid eller dess aktiva metabolit. Halveringstiden för enzalutamid fördubblades dock hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med friska kontrollpersoner (10,4 dagar jämfört med 4,7 dagar), möjligen relaterat till en ökad vävnadsdistribution.

Farmakokinetiken för enzalutamid undersöktes hos personer med lätt (N = 6), måttligt (N = 8) eller kraftigt (N = 8) nedsatt leverfunktion vid baseline (Child-Pugh klass A, B eller C) och hos 22 matchade kontrollpersoner med normal leverfunktion. Efter en peroral singeldos på 160 mg av enzalutamid ökade AUC och C_{\max} för enzalutamid med 5 % respektive 24 % hos personer med lätt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{\max} för enzalutamid ökade med 29 % respektive minskade med 11 % hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{\max} för enzalutamid ökade med 5 % respektive minskade med 41 % hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner. För summan av obunden enzalutamid plus den obundna aktiva metaboliten ökade AUC och C_{\max} med 14 % respektive 19 % hos personer med lätt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{\max} ökade med 14 % respektive minskade med 17 % hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion, och AUC och C_{\max} ökade med 34 % respektive minskade med 27 % hos personer med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska kontrollpersoner.

Etnisk härkomst

De flesta patienter i de kontrollerade kliniska studierna ($>75\%$) var kaukasier. Baserat på farmakokinetiska data från studier på japanska och kinesiska patienter med prostatacancer, sågs inga kliniskt relevanta skillnader i exponering mellan populationerna. Det saknas data för att bedöma eventuella skillnader i farmakokinetiken för enzalutamid hos patienter med andra etniska härkomster.

Äldre

Ingen klinisk relevant ålderseffekt på enzalutamids farmakokinetik kunde ses i de farmakokinetiska populationsanalyserna för äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Enzalutamidbehandling av dräktiga möss ledde till en ökad incidens av embryofetal död och externa förändringar samt skelettförändringar. Fertilitetsstudier har inte utförts med enzalutamid, men i studier på råttor (4 och 26 veckor) och på hundar (4, 13 och 39 veckor) noterades atrofi, aspermi/hypospermi, och hypertrofi/hyperplasi i reproduktionssystemet, vilket är i överensstämmelse med enzalutamids farmakologiska aktivitet. I studier på möss (4 veckor), råttor (4 och 26 veckor) och på hundar (4, 13 och 39 veckor) noterades förändringar i reproduktionsorganen, förknippade med

enzalutamidbehandling, såsom minskning i organvikt med atrofi av prostata och bitestiklarna. Hypertrofi och/eller hyperplasi i Leydigceller observerades på möss (4 veckor) och hundar (39 veckor). Ytterligare förändringar i reproduktionsvävnaden inkluderade hypertrofi/hyperplasi i hypofysen och atrofi i sädesblåsorna i råttor samt testikelhypospermi och seminifer tubulidegeneration hos hundar. Skillnader i kön noterades i bröstkörtlarna på råttor (atrofi i hanar och lobulär hyperplasi i honor). Förändringar i reproduktionsorganen hos bägge arterna överensstämde med enzalutamids farmakologiska aktivitet och återställdes helt eller delvis efter en 8 veckor lång återhämningsperiod. Det fanns inga andra viktiga förändringar i den kliniska patologin eller histopatologin i något annat organsystem, inklusive lever, hos någon art.

Studier på dräktiga råttor har visat att enzalutamid och/eller dess metaboliter överförs till foster. Efter oral administrering av radiomärkt ^{14}C -enzalutamid till råttor på dag 14 av dräktigheten, i en dos på 30 mg/kg (~ 1,9 gånger den maximala dosen rekommenderad till människa), uppnåddes den maximala radioaktiviteten i fostret 4 timmar efter administrering och var lägre än den i moderplasma med en vävnad/plasma-ratio på 0,27. Radioaktiviteten i fostret minskade till 0,08 gånger den maximala koncentrationen vid 72 timmar efter administrering.

Studier på lakterande råttor har visat att enzalutamid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor. Efter oral administrering av radiomärkt ^{14}C -enzalutamid till lakterande råttor, i en dos på 30 mg/kg (~ 1,9 gånger den maximala dosen rekommenderad till människa), uppnåddes den maximala radioaktiviteten i mjölken 4 timmar efter administrering och var upp till 3,54 gånger högre än den i moderplasma. Studieresultat har också visat att enzalutamid och/eller dess metaboliter överförs till nyfödda råttors vävnader via mjölk och elimineras därefter.

Enzalutamid var negativt i en standarduppsättning av genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*. I en 6-månaders studie på transgena rasH2-möss visade enzalutamid ingen karcinogen potential (avsaknad av neoplastiska fynd) i doser på upp till 20 mg/kg per dag ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), vilket ledde till exponeringsnivåer i plasma som liknade den kliniska exponeringen ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) hos mCRPC-patienter som fick 160 mg en gång dagligen.

Daglig dosering till råttor med enzalutamid i två år gav en ökad förekomst av neoplastiska fynd. Dessa innefattade benigna tumörer, fibroadenom i bröstkörtlarna, benigna Leydig-tumörceller i testiklarna, och uroteliala papillom och karcinom i urinblåsan hos hannar, benigna granulosa celltumörer i äggstockarna hos honor, samt adenom i hypofysen pars distalis hos båda könen. Det kan inte uteslutas att fynd av tumörer, hypofysadenom och fibroadenom i bröstkörtlarna, samt uroteliala papillom och karcinom i urinblåsan, är relevanta för människa.

Enzalutamid var inte fototoxiskt *in vitro*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1) Typ A (innehåller natriumlaurilsulfat och polysorbat 80)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellose 2910 (E464)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ta inte bort den syreabsorberande behållaren från burkarna.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning med Enzalutamide Stada innehåller 112 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC-blister, eller 112 x 1 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC perforerade endosblister.

Enzalutamide Stada tillhandahålls också i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med vit polypropen (PP) syreabsorberande behållare, försluten med en barnskyddande polypropylen (PP) förslutning, innehållande 112 filmdragerade tabletter.

80 mg filmdragerade tabletter

Varje förpackning med Enzalutamide Stada innehåller 56 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC-blister, eller 56 x 1 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC perforerade endosblister.

Enzalutamide Stada tillhandahålls också i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med vit polypropen (PP) syreabsorberande behållare, försluten med en barnskyddande polypropylen (PP) förslutning, innehållande 56 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Enzalutamide Stada ska inte hanteras av någon annan än patienten eller dennes vårdgivare. Baserat på dess verkningsmekanism och embryofetal toxicitet som har observerats hos möss kan Enzalutamide Stada orsaka skador under fosterutvecklingen. Kvinnor som är eller kan bli gravida ska inte hantera trasiga eller skadade Enzalutamide Stada-tabletter utan skydd, t.ex. handskar. Se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter. De filmdragerade tabletterna ska inte tuggas, lösas upp eller krossas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 42653

80 mg: 42654

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.8.2024