

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XTANDI 40 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir yumuşak kapsül 40 mg enzalutamid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol 57,8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Beyaz ila hafif griye çalan beyaz renkli, bir yüzünde siyah mürekkeple yazılmış "ENZ" baskısı bulunan, boyu eninden uzun yumuşak kapsül (yaklaşık 20 mm x 9 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

- XTANDI visseral metastazı olmayan metastatik hormona duyarlı prostat kanserli (mHDPK) yetişkin erkeklerde androjen düşürme tedavisiyle kombinasyon tedavisinde endikedir.
- Enzalutamid, bazal PSA değeri 2ng/ml üzerinde olan ve **PSA ikiye katlanma zamanı 6 aydan daha kısa olan**, testosteron düzeyi 50ng/dl'nin altında olan, daha önce sitotoksik kemoterapi almamış olan, ECOG performans değeri 0 ve 1 olan, metastatik olmayan kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarının kullanımında endikedir.
- XTANDI'nin, hormonal tedaviyle ve sonrasında dosetaksel temelli kemoterapiyle progresyonun PSA ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği ve testosteron düzeyinin kastrasyon seviyesinde olduğu gösterilmiş olan, metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar kullanımı endikedir.
- XTANDI'nin kastrasyona dirençli progresyonun PSA ve görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği ve testosteron düzeyi kastrasyon düzeyinde olan (<50 ng/dl), kemoterapinin kontrendike, kemik iliği rezervi ileri derecede azalmış ve/veya diabetes mellitus tanısı olan metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar kullanımı endikedir.
- Daha önce abirateron kullanmış hastalarda XTANDI kullanımı endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, oral olarak günde bir defada tek doz olarak alınan 160 mg (dört 40 mg kapsül) enzalutamiddir.

Cerrahi olarak kastre edilmemiş hastaların tedavisi sırasında LHRH analogu ile medikal kastrasyona devam edilmelidir. Bir hasta XTANDI'yi alması gereken zamanda almayı unutursa, reçete edilen dozun ilacın alınması gereken zamanına mümkün olan en yakın sürede alınması gerekmektedir. Bir hastanın bir dozu almayı tüm gün unutması halinde, tedaviye

normal günlük doz ile bir sonraki gün bırakılan yerden devam edilmelidir.

Bir hasta Grade 3 ve üzeri toksisite veya tolere edilemez bir advers reaksiyon yaşarsa, dozlama bir hafta süreyle veya semptomlar Grade 2'ye ve/veya altına düzeline kadar durdurulmalıdır ve sonrasında aynı dozda veya uygun görülürse, azaltılmış bir dozda (120 mg veya 80 mg) kaldığı yerden devam edilmelidir.

Güçlü CYP2C8 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı

Güçlü CYP2C8 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır. Hastalara eşzamanlı güçlü bir CYP2C8 inhibitörü uygulanması zorunlu ise, enzalutamid dozu günde bir defada 80 mg olacak şekilde düşürülmelidir. Güçlü CYP2C8 inhibitörü ile eşzamanlı uygulama sonlandırıldığında, enzalutamid dozu güçlü CYP2C8 inhibitörüne başlamadan önceki doza geri döndürülmelidir (*Bkz. Bölüm 4.5*).

Uygulama şekli:

XTANDI, oral kullanım içindir. Yumuşak kapsüller çiğnenmemeli, çözülmemeli veya açılmamalıdır, su ile bütün olarak yutulmalıdır ve yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği

Hafif, orta düzeyli veya ağır karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child Pugh Sınıf A, B veya C) olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda ilacın yarı ömründe bir artış gözlenmiştir. (*Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2*).

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Ağır böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Pediyatrik popülasyon

XTANDI'nin çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur.

KDPK ve mHDPK'si olan erişkin erkeklerin tedavisi endikasyonunda, pediyatrik popülasyon için enzalutamidin ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına ihtiyaç yoktur (*Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2*).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hamile olan veya hamile kalma potansiyeli olan kadınlar (*Bkz. Bölüm 4.6*).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöbet riski

Enzalutamid kullanımı nöbetle ilişkilidir (*Bkz. Bölüm 4.8*) Nöbet geçiren hastalarda tedaviye devam kararı, her bir vaka özelinde alınmalıdır.

Posterior Tersinir Ensefalopati Sendromu

XTANDI ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak posterior tersinir ensefalopati sendromu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Posterior tersinir ensefalopati sendromu, hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği, hızla gelişen nöbet, baş ağrısı, konfüzyon, körlük ve diğer görsel ve nörolojik rahatsızlıklar gibi belirtileri içeren seyrek görülen, geri dönüşümlü, nörolojik bir bozukluktur. Posterior tersinir ensefalopati sendromunun tanısı tercihen manyetik rezonans görüntüleme ile beynin görüntülenerek doğrulama gerektirir. Posterior tersinin ensefalopati sendromu gelişen hastalarda XTANDI'nin kesilmesi önerilir.

İkinci Primer Maligniteler

Klinik çalışmalarda enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda ikinci primer malignite vakaları bildirilmiştir. Faz 3 klinik çalışmalarda, enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen ve plasebodan daha fazla olaylar; mesane kanseri (%0,3), kolon adenokarsinomu (%0,2), transizyonel hücreli karsinom (%0,2) ve transizyonel hücreli mesane karsinomuydu (%0,1).

Hastalara, enzalutamid tedavisi sırasında gastrointestinal kanama, makroskopik hematüri veya dizüri veya idrar sıkışması gibi diğer semptomlar fark ederse derhal doktorlarına başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım

Enzalutamid, güçlü bir enzim indükleyicisi olup, sıklıkla kullanılan birçok tıbbi ürünün etkinliğinin kaybolmasına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.5'te verilen örnekler). Bu nedenle enzalutamid tedavisi başlatılırken, eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir. Enzalutamidin, terapötik etkilerinin hasta için büyük önem arz etmesi ve doz ayarlamalarının kolay bir şekilde etkililiğin veya plazma konsantrasyonlarının monitorizasyonuna dayalı olarak yapılamaması halinde, çoğu metabolize edici enzim veya taşıyıcıların duyarlı substratları olan tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımından genel olarak kaçınılması gerekir (Bkz. Bölüm 4.5).

Varfarin ve kumarin benzeri antikoagülanların eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. XTANDI'nin CYP2C9 tarafından metabolize edilen bir antikoagülan (varfarin veya asenokumarol gibi) ile eşzamanlı uygulanması halinde, ilave Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) takibinin yapılması gereklidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü enzalutamid bu hasta popülasyonunda henüz incelenmemiştir.

Ağır karaciğer yetmezliği

Muhtemelen artan doku dağılımıyla bağlantılı olarak, ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda ilacın yarı ömründe bir artış gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamlılığı halen bilinmemektedir.

Bununla birlikte kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılması için gereken sürenin uzaması beklenmektedir ve yanı sıra maksimum farmakolojik etki başlangıcına ve enzim indüksiyonu düşüşüne kadar geçen süre artabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Yakın zamanda geçirilmiş kardiyovasküler hastalık

Faz 3 çalışmalarında yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (son 6 ay içerisinde) veya stabil olmayan anjinalı (son 3 ay içerisinde), sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)

≥ %45 olması dışında New York Kalp Derneği Sınıf (NYHA) III veya IV kalp yetmezliği olan, bradikardi veya kontrol edilemeyen hipertansiyon görülen hastalar hariç tutulmuşlardır. Hastalara XTANDI reçetelerken, bunun göz önünde bulundurulması gerekir.

Androjen düşürme tedavisi QT aralığını uzatabilir

QT uzamasına yönelik risk faktörleri öyküsü veya QT uzaması öyküsü olan hastalarda ve eşzamanlı olarak QT aralığını uzatabilecek tıbbi ürünleri (Bkz. Bölüm 4.5) alan hastalarda, hekimler XTANDI başlamadan önce *Torsade de pointes* potansiyeli de dahil olmak üzere yarar risk dengesini değerlendirmelidir.

Kemoterapi ile kullanımı

XTANDI'nin sitotoksik kemoterapi ile eşzamanlı kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Enzalutamid'in birlikte uygulanmasının intravenöz dosetakselin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.5); ancak, dosetaksele bağlı nötropeni oluşumunda artış olasılığı dışlanamaz.

Hipersensitivite reaksiyonları

Enzalutamid kullanımı ile ürtiker veya yüzde, dilde, dudakta ya da farinkste ödem gibi ancak bunlarla sınırlı kalmayan semptomlarla kendini gösteren hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Enzalutamid ile şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. Reçete sırasında hastalara belirti ve semptomlar konusunda bilgi verilmeli ve cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir.

Yardımcı maddeler

XTANDI sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin enzalutamide maruziyeti etkileme potansiyeli

CYP2C8 inhibitörleri

CYP2C8, enzalutamid eliminasyonunda ve aktif metabolitinin oluşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Güçlü CYP2C8 inhibitörü gemfibrozil (günde iki defa 600 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral uygulamasını takiben, enzalutamid EAA değeri %326 oranında artış göstermiş, öte yandan enzalutamid C_{maks} değeri %18 oranında düşmüştür. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitinin toplamı bakımından, EAA %77 artış gösterirken, C_{maks} %19 düşmüştür. Enzalutamid tedavisi sırasında CYP2C8'in güçlü inhibitörlerinden (örn. gemfibrozil) kaçınılmalı veya bunların kullanımında dikkatli olunmalıdır. Hastalara güçlü bir CYP2C8 inhibitörünün eş zamanlı uygulanması zorunlu ise, enzalutamid dozu günde bir defada 80 mg olacak şekilde düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4, enzalutamid metabolizmasında minör bir rol oynamaktadır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazolün (günde bir defa 200 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral uygulamasını takiben, enzalutamid'in EAA değeri %41 artarken, C_{maks} değişmeden kalmıştır. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitinin toplamı bakımından, EAA %27 artış gösterirken, C_{maks} yine değişmeden kalmıştır. XTANDI, CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulandığında, herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

CYP2C8 ve CYP3A4 indükleyiciler

Orta düzeyli CYP2C8 ve güçlü CYP3A4 indükleyici rifampinin (günde bir kez 600 mg) sağlıklı erkek gönüllülere oral yolla uygulanmasının ardından, enzalutamid artı aktif metabolitinin EAA değeri %37 düşmüş, C_{maks} değeri ise değişmeden kalmıştır. XTANDI CYP2C8 veya CYP3A4 indükleyicilerle birlikte uygulandığında herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Enzalutamid'in diğer tıbbi ürünlere maruziyeti etkileme potansiyeli

Enzim indüksiyonu

Enzalutamid, güçlü bir enzim indükleyicisidir ve pek çok enzimin ve taşıyıcının sentezini artırır; bu nedenle, enzimleri veya taşıyıcıların substratları olan çoğu yaygın tıbbi ürünle etkileşim beklenir. Plazma konsantrasyonlarındaki azalma önemli olabilir ve klinik etkinin kaybına veya azalmasına yol açabilir. Aynı zamanda aktif metabolitlerin oluşma riskinin artması da söz konusudur. İndüklenebilen enzimler; karaciğer ve bağırsaktaki CYP3A ve CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve üridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaz'dır (UGT'ler - glukuronid konjüge edici enzimler). Taşıyıcı protein P-gp ve muhtemelen diğer taşıyıcılar da (örn. çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2), meme kanserine dirençli protein (BCRP) ve organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B1 (OATP1B1) de indüklenebilmektedir.

İn vivo çalışmalar, enzalutamidin güçlü bir CYP3A4 indükleyici olduğunu ve orta düzeyde CYP2C9 ve CYP2C19'u indüklediğini göstermiştir. Enzalutamid (günde bir defa 160 mg) ve duyarlı CYP substratlarının tek oral dozlarının prostat kanserli hastalarda eşzamanlı uygulaması, midazolamın (CYP3A4 substratı) EAA değerinde %86 düşüş, S-varfarinin (CYP2C9 substratı) EAA değerinde %56 düşüş ve omeprazolün (CYP2C19 substratı) EAA değerinde %70 düşüş ile sonuçlanmıştır. UGT1A1 de indüklenebilir. XTANDI (günde bir kez 160 mg), metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastaları ile yürütülen bir klinik çalışmada, intravenöz yolda uygulanan dosetakselin (her 3 haftada bir infüzyon yoluyla 75 mg/m²) farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir. Dosetakselin EAA değeri %12 [geometrik ortalama oranı (GMR) = 0,882 (%90 GA: 0,767, 1,02)] azalmış, C_{maks} ise %4 [GMR = 0,963 (%90 GA: 0,834, 1,11)] azalmıştır.

Metabolizma veya aktif transport yoluyla eliminasyona uğrayan belirli tıbbi ürünlerle etkileşim olması beklenir. Terapötik etkilerinin hasta için büyük önem arz etmesi ve doz ayarlamalarının etkililiğe veya plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak kolaylıkla yapılamaması halinde, bu tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılması ya da dikkatli kullanılmaları gerekir. Parasetamol uygulaması sonrasında karaciğer hasarı riskinin, enzim indükleyiciler ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda daha yüksek olduğundan şüphelenilmektedir.

Etkilenebilen tıbbi ürün grupları bu ilaçlarla sınırlı olmamakla birlikte şunlardır:

- Analjezikler (örn. fentanil, tramadol)
- Antibiyotikler (örn. klaritromisin, doksisisiklin)
- Antikanser ajanlar (örn. kabazitaksel)
- Antiepileptikler (örn. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproikasit)
- Antipsikotikler (örn. haloperidol)
- Antitrombotikler (örn. ekonokumarol, varfarin, klopidogrel)
- Beta blokörler (örn. bisoprolol, propranolol)
- Kalsiyum kanal blokörleri (örn. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Kardiyak glikozitleri (örn. digoksin)
- Kortikosteroidler (örn. deksametazon, prednizolon)
- HIV antiviralleri (örn. indinavir, ritonavir)

- Hipnotikler (örn. diazepam, midazolam, zolpidem)
- İmmunosüpresanlar (örn. takrolimus)
- Proton pompa inhibitörleri (örn. omeprazol)
- CYP3A4 ile metabolize olan statinler (örn. atorvastatin, simvastatin)
- Tiroid ajanları (örn. levotiroksin)

Her ne kadar bazı indüksiyon etkileri daha erken süreçte görülebilir olabilsede, enzalutamidin tam indüksiyon potansiyeli, kararlı-durum plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığı, tedavi başladıktan 1 ay sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 veya UGT1A1'in substratları olan tıbbi ürünleri alan hastalar, enzalutamid tedavisinin ilk ayı sırasında farmakolojik etkilerin olası kaybı (veya aktif metabolitlerin oluştuğu durumlarda etkilerde görülen artışlar) bakımından değerlendirilmeli ve uygun olduğu durumlarda doz ayarlaması düşünülmelidir. Enzalutamidin uzun yarılanma ömrü düşünüldüğünde (5,8 gün, Bkz. Bölüm 5.2), enzimler üzerindeki etkiler, enzalutamid tedavisi durdurulduktan sonra bir ay veya daha uzun süreyle devamlılık gösterebilir. Enzalutamid tedavisi durdurulduğu zaman, eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünün dozunda kademeli olarak bir azaltma yapılmasına ihtiyaç duyulabilir.

CYP1A2 ve CYP2C8 substratları

Enzalutamid (günde bir defada 160 mg), pioglitazonun (CYP2C8 substratı) EAA veya kafeinin (CYP1A2 substratı) C_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir değişime neden olmamıştır. Pioglitazonun EAA değeri %20 artış gösterirken, C_{maks} değeri %18 azalmıştır. Kafeinin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %11 ve %4 azalmıştır. Bir CYP1A2 ya da CYP2C8 substratı XTANDI ile eşzamanlı uygulandığında, herhangi bir doz ayarlaması endike değildir.

P-gp substratları

In vitro veriler, enzalutamidin dışa atım pompası P-gp'nin bir inhibitörü olabileceğine işaret etmektedir. Enzalutamidin P-gp substratları üzerindeki etkisi *in vivo* değerlendirilmemiştir, ancak klinik kullanım koşulları altında, enzalutamid nükleer pregnan reseptörü (PXR) aktivasyonu aracılığıyla bir P-gp indükleyicisi olabilir. P-gp substratı olan dar terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler (örn. kolşisin, dabigatran eteksilat, digoksin), XTANDI ile eşzamanlı uygulama halinde dikkatli kullanılmalıdır ve ideal plazma konsantrasyonlarının korunması için doz ayarlaması gerektirebilirler.

BCRP, MRP2, OAT3 ve OCT1 substratları

In vitro verilere dayanarak, hem BCRP ve MRP2'nin (bağırsakta), hem de organik anyon taşıyıcısı 3 (OAT3) ve organik katyon taşıyıcısı 1'in (OCT1) (sistemik olarak) inhibisyonu ekarte edilemez. Teorik olarak, söz konusu taşıyıcıların indüksiyonu da mümkündür ve net etki şu an için bilinmemektedir.

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler

Androjen düşürme tedavisi QT aralığını uzatabileceğinden, XTANDI'nin QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik tıbbi ürünler, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler, vb. gibi *Torsade de pointes*'i indüklemeye kapasitesi olan tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Enzalutamid maruziyetinde gıda etkisi

Yiyeceklerin, enzalutamide maruziyet miktarında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda, XTANDI yiyecekler dikkate alınmaksızın uygulanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Enzalutamid gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (*Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3*).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

XTANDI gebe olan ya da gebe olma ihtimali olan kadınlarda kontrendikedir.

XTANDI'nin hamilelikte kullanımını üzerine herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır ve bu tıbbi ürün çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Bu ilaç hamile kadınlar tarafından alındığında, doğmamış çocuğa zarar verebilir ya da potansiyel gebelik kaybına sebep olabilir (*Bkz. Bölüm 5.3 ve Bölüm 6.6*). Enzalutamidin hamilelik sırasında kullanılması durumunda ciddi doğum kusurlarına neden olduğundan şüphelenilmektedir.

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon enzalutamidin veya metabolitlerinin spermde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkin bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Hastanın hamile bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi halinde, enzalutamid tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 3 ay boyunca kondom kullanılması gerekir. Hastanın hamile kalma olasılığı olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi halinde ise, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 ay boyunca kondom veya başka bir doğum kontrol yönteminin kullanılması gerekir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, üreme toksisitesini göstermiştir (*Bkz. Bölüm 5.3*).

Gebelik dönemi

Enzalutamid kadınlarda kullanıma yönelik değildir.

XTANDI gebelik dönemi boyunca kontrendikedir (*Bkz. Bölüm 4.3, 5.3 ve 6.6*).

Laktasyon dönemi

Enzalutamid kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Enzalutamidin insan sütüyle atılıp, atılmadığı bilinmemektedir. Enzalutamid ve/veya metabolitleri sıçan sütü ile atılmaktadır (*Bkz. Bölüm 5.3*).

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları, enzalutamidin erkek sıçanlarda ve köpeklerde üreme sistemini etkilediğini göstermiştir (*Bkz. Bölüm 5.3*).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nöbeti de içeren psikiyatrik ve nörolojik olayların bildirilmiş olması nedeniyle (*Bkz. Bölüm 4.8*), XTANDI'nin araç veya makine kullanma yeteneği üzerine orta derecede etkisi olabilir.

Hastalar araç veya makine kullanımı sırasında potansiyel olarak psikiyatrik ve nörolojik olay yaşama risklerden haberdar edilmelidir. Enzalutamidin araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar asteni/bitkinlik, sıcak basması, hipertansiyon, kırıklar ve düşmedir. Diğer önemli advers reaksiyonlar arasında bilişsel bozukluk ve nötropeni yer almaktadır.

Enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde ve bikatulamid ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde nöbet görülmüştür.

Enzalutamid ile tedavi edilen vakalarda seyrek olarak posterior tersinir ensefalopati sendromu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yan etkilerin tablo halinde özeti

Klinik çalışmalar sırasında gözlenen yan etkiler sıklık kategorisine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni

Bilinmiyor*: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor*: Yüzde ödem, dilde ödem, dudakta ödem, farinkste ödem

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete

Yaygın olmayan: Görsel halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, hafıza bozukluğu, amnezi, dikkat bozukluğu, disguzi, huzursuz bacak sendromu

Yaygın olmayan: Bilişsel bozukluk, nöbet[¶]

Bilinmiyor*: Posterior tersinir ensefalopati sendromu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: İskemik kalp hastalığı[°]

Bilinmiyor*: QT-uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması, hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor*: Bulantı, kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kuru cilt, pruritus
Bilinmiyor*: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kırıklar **

Bilinmiyor*: Miyalji, kas spazmları, kas zayıflığı, sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni/yorgunluk

Yaralanma ve zehirlenme

Çok yaygın: Düşme

* Pazarlama sonrası deneyimden spontan bildirimler

** Kemiklerde “kırık” terimi tercih edilen tüm olayları kapsar

°Plasebo kontrollü randomize faz 3 çalışmasında en az iki hastada, kısa Standardize MedRA sorguları ile değerlendirilmiş “Miyokard Enfarktüsü” ve “Diğer İskemik Kalp Hastalıkları” terimleri ile birlikte, anjina pectoris, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, stabil olmayan anjina, miyokardiyal iskemi ve koroner arterde ateroskleroz gözlemlenmiştir.

¥ Kısa standardize MedRA sorguları ile değerlendirilmiş “Konvülsiyon”, konvülsiyon, grand mal nöbeti, kompleks parsiyel nöbetler, parsiyel nöbetler ve status epileptikustur. Bu durum, seyrek olarak ölüme yol açabilecek komplikasyonlu nöbet vakalarını içermektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarının tarifi

Nöbet

Kontrollü klinik çalışmalarda, 160 mg enzalutamid günlük dozu ile tedavi edilen 4168 hastadan 22'sinde (%0,5) bir kez nöbet yaşarken, plasebo alan hastaların (%0,1) üçünde ve bikatulamid alan hastaların (%0,3) birinde nöbet yaşanmıştır. Dozun, prelinik verilerle ve bir doz-arttırma çalışmasından elde edilen verilerle yansıtıldığı üzere nöbet riskine yönelik önemli bir tahmin faktörü olduğu görülmektedir. Her iki faz 3 çalışmasında da, önceden nöbet geçirmiş veya nöbet için risk faktörü taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Nöbet için predispozan faktörlere sahip hastalarda (%1,6'sında nöbet öyküsü olan) nöbet insidansını değerlendirmek için yapılan tek-kollu 9785-CL-0403 (UPWARD) çalışmasında, enzalutamid ile tedavi edilen 366 hastadan 8'i (%2,2) nöbet geçirmiştir. Medyan tedavi süresi 9,3 aydır.

Enzalutamidin hangi mekanizma ile nöbet eşliğini düşürebileceği bilinmemektedir; ancak enzalutamidin ve aktif metabolitinin GABA kapılı klor kanalına bağlandığı ve söz konusu kanalın aktivitesini inhibe edebildiğini gösteren *in vitro* çalışmalardan edinilen verilerle ilişkili olabilir.

İskemik Kalp Hastalığı

Randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, enzalutamid + ADT ile tedavi edilen hastaların %3,7 'sine karşılık plasebo+ ADT ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde iskemik kalp hastalığı oluşmuştur. Enzalutamid ile tedavi edilen on beş (%0,4) hastada ve plasebo ile tedavi edilen 2 (%0,1) hastada ölüme yol açan bir iskemik kalp hastalığı olayı görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Enzalutamidin antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, enzalutamid tedavisi durdurulmalı ve 5,8 gün yarılanma ömrü de dikkate alınarak genel destekleyici önlemlerin başlatılması gerekmektedir. Doz aşımını takiben hastalar artmış nöbet riski taşıyor olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hormon antagonistleri ve benzerleri, anti-androjenler
ATC kodu: L02BB04

Etki mekanizması

Prostat kanserinin androjene duyarlı olduğu ve androjen reseptör sinyalinin inhibisyonuna yanıt verdiği bilinmektedir. Düşük veya tespit edilemeyen serum androjen düzeylerine rağmen, androjen reseptör sinyalizasyonu hastalık progresyonunu arttırmaya devam etmektedir. Tümör hücre büyümesinin androjen reseptörü üzerinden uyarılması, nükleer lokalizasyonu ve DNA'ya bağlanmayı gerektirmektedir. Enzalutamid androjen reseptör sinyalizasyon yolağında pek çok basamağı bloke eden, potent bir androjen reseptör sinyalizasyon inhibitörüdür. Enzalutamid, yarışmalı olarak androjen reseptörlerine androjen bağlanmasını ve sonuç olarak, aktive olmuş reseptörlerin nükleusa translokasyonunu ve androjen reseptörünün aşırı eksprese olduğu ve antiandrojenlere prostat tümör hücrelerinin dirençli olduğu durumlarda bile akvite olmuş androjen reseptörünün DNA ile birleşmesini inhibe eder. Enzalutamid tedavisi, prostat kanseri hücrelerinin büyümesini azaltır ve kanser hücresinin ölümünü ve tümör regresyonunu indükleyebilir. Preklinik çalışmalarda, enzalutamid, androjen reseptörüne agonist etki göstermemiştir.

Farmakodinamik etkiler

Öncesinde dosetaksel ile kemoterapinin başarısız olduğu hastalarda yapılan bir faz 3 klinik çalışmada (AFFIRM), plasebo alan hastaların %1,5'ine karşılık, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %54'ünde PSA düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre en az %50 azalma görülmüştür.

Daha önce kemoterapi almamış hastalarda yapılan başka bir faz 3 klinik çalışmasında (PREVAIL), enzalutamid kullanan hastalar plasebo alan hastalarla kıyaslandığında, %78'e karşı %3,5 oranında anlamlı ölçüde daha yüksek total PSA yanıt oranı (başlangıç değerinden \geq %50 azalma olarak tanımlanmıştır) elde edilmiştir (fark =%74,5, p <0,0001).

Daha önce kemoterapi almamış hastalarda yapılan faz 2 klinik çalışmasında (TERRAIN), enzalutamid alan hastalar bikalutamid alan hastalarla kıyaslandığında, %82,1'e karşı %20,9 oranında anlamlı ölçüde daha yüksek total PSA yanıt oranı (başlangıç değerinden \geq % 50 azalma olarak tanımlanmıştır) göstermiştir (fark =%61,2, p <0,0001).

Daha önce en az 24 haftalık abirateron (artı prednizon) ile tedavi edilen hastaların dahil olduğu tek kollu çalışmada (9785 - CL - 0410), hastaların % 22,4'ünün PSA düzeylerinde başlangıca göre \geq %50'lik bir azalma olmuştur. Daha önceki kemoterapi geçmişine göre PSA düzeylerinde \geq %50 azalma olan hastaların sonuç oranı, daha önce kemoterapi almamış ve kemoterapi almış hasta gruplar için sırasıyla %22,1 ve %23,2 idi.

Metastatik ve metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanserinde yapılmış MDV3100-09 (STRIVE) klinik çalışmasında, enzalutamid kullanan hastalarda bikalutamid kullanan hastalara kıyasla %81,3'e karşılık % 31,3 (fark: %50, p<0.0001) oranında anlamlı derecede daha yüksek konfirme edilmiş PSA yanıt oranları (başlangıç değerine göre \geq %50 azalma) elde edilmiştir.

Metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri de MDV3100-14 (PROSPER) klinik çalışmasında, enzalutamid alan hastalar plasebo alan hastalarla kıyasla %76,3'e karşılık %2,4 (fark = %73,9, p <0,0001) anlamlı düzeyde daha yüksek konfirme PSA yanıt oranları (başlangıç değerine göre \geq %50 azalma) elde edilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Enzalutamidin etkililiği androjen düşürme tedavisi [Luteinleştirici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu veya bilateral orşiektomi sonrasında] altında progrese olmuş prostat kanseri olan hastalarda yapılmış üç randomize, plasebo-kontrollü çok merkezli faz 3 klinik çalışmada belirlenmiştir [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)]. PREVAIL çalışmasına daha öncesinde kemoterapi almamış, metastatik KDPK hastaları dahil edilirken, AFFIRM çalışmasına öncesinde dosetaksel almış metastatik KDPK ve PROSPER çalışmasına ise, metastatik olmayan KDPK hastaları dahil edilmiştir. Ek olarak mHDPK'li hastalarda etkililik randomize, plasebo kontrollü çok merkezli bir faz 3 klinik çalışmasında da araştırılmıştır [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Tüm hastalar LHRH analogu almaya devam etmiş ya da bu hastalarda öncesinde bilateral orşiektomi yapılmıştır.

Aktif tedavi kolunda, XTANDI günde 160 mg dozda ağızdan uygulanmıştır. Dört klinik araştırmada (ARCHES, PROSPER, AFFIRM ve PREVAIL) hastalar kontrol kolunda plasebo almış ve hastalara prednizon alma olanağı tanınmakla birlikte bu uygulama şart koşulmamıştır (izin verilen maksimum günlük doz 10 mg prednizon veya eşdeğeri).

PSA serum konsantrasyonundaki değişimler ile ayrı olarak her zaman klinik yarar öngörülmemektedir. Bu nedenle her bir çalışmaya yönelik aşağıda belirtilen tedaviyi bırakma kriterleri karşılanana kadar, her dört çalışmada da hastaların kendi çalışma tedavilerine devam etmeleri tavsiye edilmiştir.

9785-CL-0335 (ARCHES) Çalışması (metastatik HDPK olan hastalar)

ARCHES çalışmasına, enzalutamid + ADT ile veya plasebo + ADT ile (ADT LHRH analogu veya bilateral orşiektomi olarak tanımlandı) tedavi almak üzere 1:1 randomize edilen 1150 mHDPK hastası dahil edilmiştir. Hastalar günde bir kez 160 mg enzalutamid (N=574) veya plasebo (N=576) almıştır.

Pozitif kemik taraması (kemik hastalığı için) ile belgelenmiş metastatik prostat kanseri veya bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (yumuşak doku için) metastatik lezyonları olan hastalar çalışmaya dahil olmak için uygundu. Hastalık yayılımı bölgesel pelvik lenf nodlarıyla sınırlı olan hastalar uygun değildi. Hastaların, 1. günden itibaren 2 ay içinde son tedavi uygulamasının tamamlanması ve dosetaksel tedavisi sırasında veya tamamlandıktan sonra hastalık progresyonuna dair hiçbir kanıt olmaması halinde 6 sıklusa kadar dosetaksel tedavisi almalarına izin verilmiştir. Bilinen veya şüphelenilen beyin metastazı veya aktif leptomeningeal hastalığı olan veya nöbet öyküsü veya nöbete katkı sağlayabilecek herhangi bir durumu olan hastalar hariç tutulmuştur.

Demografik ve başlangıç özellikleri iki tedavi grubu arasında iyi dengelenmiştir. Her iki tedavi grubunda da randomizasyonda medyan yaş 70 idi. Toplam popülasyondaki hastaların çoğu beyaz ırktan (%80,5); %13,5'i Asya ırkından ve %1,4'ü siyah ırktan idi. Doğu İş birliği Onkoloji Grubu Performans Durumu (ECOG PS) skoru çalışmaya girişte hastaların %78'inde 0 ve hastaların % 22'sinde 1 idi. Hastalar, düşük ve yüksek hastalık hacmi ve prostat kanseri için önceki dosetaksel tedavisine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %37'sinde düşük hastalık hacmi, hastaların %63'ünde yüksek hastalık hacmi mevcuttu. Hastaların %82'si daha önce dosetaksel tedavisi almamıştı, daha önce %2'si 1-5 siklus ve %16'sı 6 siklus almıştı. Eşzamanlı dosetaksel ile tedaviye izin verilmemiştir.

Bağımsız merkezi incelemeye dayanan radyolojik progresyonsuz sağkalım (rPFS), randomizasyondan itibaren ilk objektif radyografik hastalık progresyonu veya ölüm (randomizasyon anından ilaç tedavisinin kesilmesinden sonraki 24 haftaya kadar herhangi bir nedenden dolayı) kanıtına (hangisi önce gerçekleşirse) kadar geçen süre olarak tanımlanmış birincil sonlanım noktasıydı.

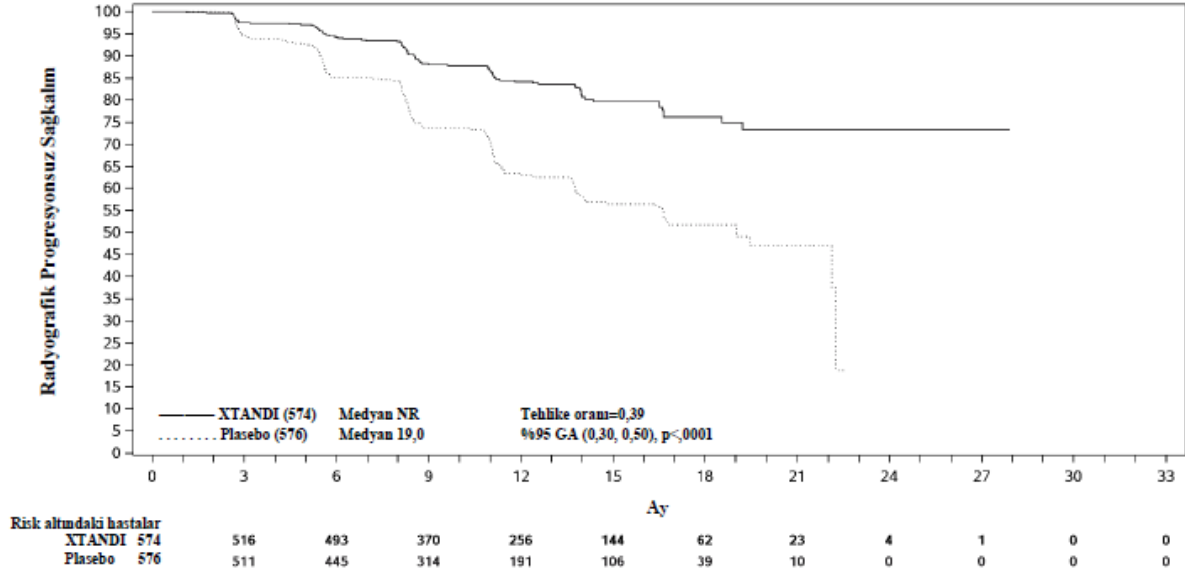
Enzalutamid, bir rPFS olay riskinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı %61 oranında bir azalma göstermiştir [HR = 0,39 (%95 GA: 0,3, 0,5); p<0,0001]. Yüksek veya düşük hacimli hastalığı olan hastalarda ve önceden dosetaksel tedavisi almış ve almamış hastalarda tutarlı rPFS sonuçları gözlemlenmiştir. Bir rPFS olayına kadar geçen medyan zamana enzalutamid kolunda ulaşılmadı ve plasebo kolunda 19,0 ay (%95 GA: 16,6 ay, 22,2 ay) olarak bulunmuştur.

Tablo 1. ARCHES çalışmasında enzalutamid veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda etkililiközeti (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

	Enzalutamid + ADT (N = 574)	Plasebo + ADT (N=576)
Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım		
Olay sayısı (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medyan, ay (%95 GA) ¹	NR	19, (16,6, 22,2)
Tehlike oranı (%95 GA) ²	0,39 (0,3, 0,5)	
P-değeri ²	p < 0,0001	

NR = Ulaşılmadı

1. Brookmeyer ve Crowley yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.
2. Hastalık hacmi (düşük ve yüksek) ve önceki dosetaksel kullanımına göre (var veya yok) tabakalandırılmıştır.



Şekil 1. ARCHES çalışmasındaki rPFS'nin Kaplan-Meier eğrisi (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

Çalışmada değerlendirilen temel sekonder etkililik sonlanım noktaları, PSA progresyonuna kadar geçen süre, yeni antineoplastik tedavinin başlamasına kadar geçen süre, saptanamayan PSA oran (<0,2 µg/L'ye kadar azalma) ve objektif yanıt oranıdır (bağımsız incelemeye dayalı RECIST 1.1). Plaseboya kıyasla enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler tüm bu sekonder sonlanım noktaları için gösterilmiştir.

Genel sağkalım için önceden belirlenmiş ilk ara analiz rPFS analizi sırasında gerçekleştirilmiştir. İlk ara analiz sırasında, genel sağkalım verileri olgun değildi ve enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir [HR = 0,81 (%95 GA: 0,53, 1,25), p=0,3361].

MDV3100-14 (PROSPER) çalışması (metastatik olmayan KDPK hastaları)

PROSPER çalışmasına, androjen deprivasyon tedavisi devam eden (ADT; LHRH analogu ya da bilateral orşitektomi olarak tanımlanır) asemptomatik, yüksek riskli metastatik olmayan, 1401 KDPK hastası dahil edilmiştir. Hastaların, PSA ikilenme zamanının ≤ 10 ay olması, PSA ≥ 2 ng/mL ve körülenmiş, bağımsız merkezi değerlendirme ile hastalığın metastaz yapmamış olmasının konfirmasyonu gerekiyordu.

Hafif ve orta derecede kalp yetmezliği hikayesi olan hastalar (NYHA Sınıf I veya II) ve nöbet eşliğini düşürme ile ilgili ilaçlar kullanmalarına izin verildi. Daha önce nöbet hikayesi olan, nöbet geçirmeye yatkın olmasını sağlayan bir duruma sahip olan ve prostat kanseri için kesin ön tedaviler (örn. kemoterapi, ketokonazol, abirateron asetat, aminoglutemid ve/veya enzalutamid) almış olan hastalar dahil edilmedi.

Hastalar, günde bir kez 160 mg enzalutamid (N=933) alanlar veya plasebo alanlar (N=468) şeklinde 2:1 olarak randomize edildi. Hastalar, Prostat Spesifik Antijen (PSA) ikilenme zamanı (PSADT) (<6 ay veya ≥ 6 ay) ve kemik hedefli ajanların kullanımı (var/yok) olarak sınıflandırıldı.

İki tedavi kolu arasındaki demografik ve başlangıç özellikleri, iyi dengelenmiştir. Enzalutamid kolunda, randomizasyon zamanındaki medyan yaş 74 ve plasebo kolunda ise, medyan yaş 73 idi. Çalışmadaki hastaların çoğu (%71) beyaz ırktan; %16'sı Asya kökenli ve %2'si siyah ırktandı. Hastaların %81'inin ECOG performans skoru 0 iken, %19'unun ECOG performans skoru 1' idi.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası metastazsız sağkalımdı (MFS). MFS, randomizasyondan radyolojik progresyona ya da radyolojik progresyona dair bir kanıt—olmadan tedavinin sonlandırılmasından sonraki 112 gün içinde ölüme (hangisi önce olursa) kadar olan zaman olarak tanımlanmıştı. Çalışmada değerlendirilen, kilit ikincil sonlanım noktaları şunlardır; PSA progresyonuna kadar geçen zaman, yeni bir antineoplastik tedavinin ilk kullanıma kadar geçen zaman genel sağkalım (OS). Ek ikincil sonlanım noktaları sitotoksik tedavinin ilk kullanımına kadar geçen süre ve kemoterapisiz sağkalım süresiydi. Sonuçlara için aşağıdaki tabloya bakınız (Tablo 2).

Plaseboya kıyasla [HR = 0,29 (% 95 GA: 0,24, 0,35), p <0,0001], enzalutamid ölüm veya radyolojik progresyonun rölatif riskinde istatistiki olarak anlamlı %71 azalma göstermektedir. Medyan MFS'nin 36,6 ay (%95GA: 33,1, NR) olduğu enzalutamid koluna kıyasla plasebo kolunda 14,7 aydır (%95 GA: 14,2, 15,0). PSADT (< 6 ay ya da ≥ 6 ay), demografik bölgeler (Kuzey Amerika, Avrupa, dünyanın kalan bölgeleri), yaş (< 75 yaş ya da ≥ 75 yaş), öncesinde kemik hedefli ajan kullanımı (var/yok) olarak önceden belirlenmiş tüm hasta alt gruplarında MFS sonuçlarının tutarlı olduğu gözlenmiştir (Bakınız Şekil 4).

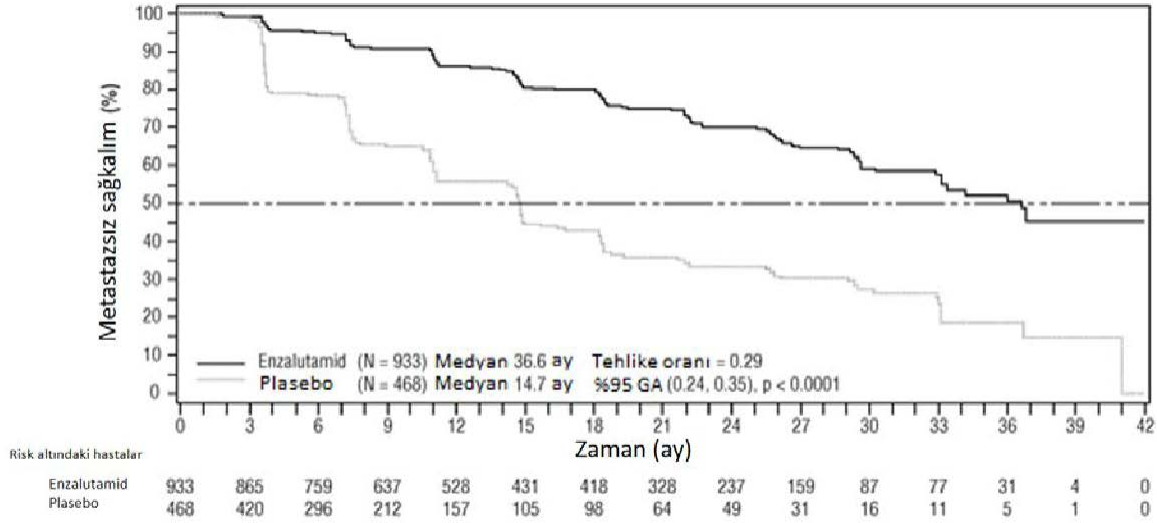
Tablo 2: PROSPER çalışmasının etkililik sonuçlarının özeti (Tedaviye Niyetlenilen Hasta)

	Enzalutamide N = 933	Plasebo N = 468
Primer Sonlanım		
Metastazsız sağ kalım		
Olay Sayısı (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medyan, ay (%95 GA) ¹	36,6 (33,1, ulaşılmamış)	14,7 (14,2, 15)
Tehlike Oranı (%95 GA) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
P-değeri ³	p < 0,0001	
Kilit İkincil Etkililik Sonlanım Noktaları		
Genel Sağkalım⁴		
Olay Sayısı (%)	288 (30,9)	178 (38)
Medyan, ay (%95 GA)	67,0 (64, NR)	56,3 (54,4, 63)
Tehlike Oranı (%95 GA)	0,734 (0,608, 0,885)	
P-değeri ³	p = 0,0011	
PSA progresyonuna kadar geçen zaman		
Olay Sayısı (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medyan, ay (%95 GA) ¹	37,2 (33,1, ulaşılmamış)	3,9 (3,8, 4,0)
Tehlike Oranı (%95 GA) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
P-değeri ³	p < 0,0001	
İlk antineoplastik tedavi kullanımına kadar geçen zaman		
Olay Sayısı (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medyan, ay (95% GA) ¹	39,6 (37,7, ulaşılmamış)	17,7 (16,2, 19,7)
Tehlike Oranı (95% GA) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
P-değeri ³	p < 0,0001	

NR: Ulaşılamadı.

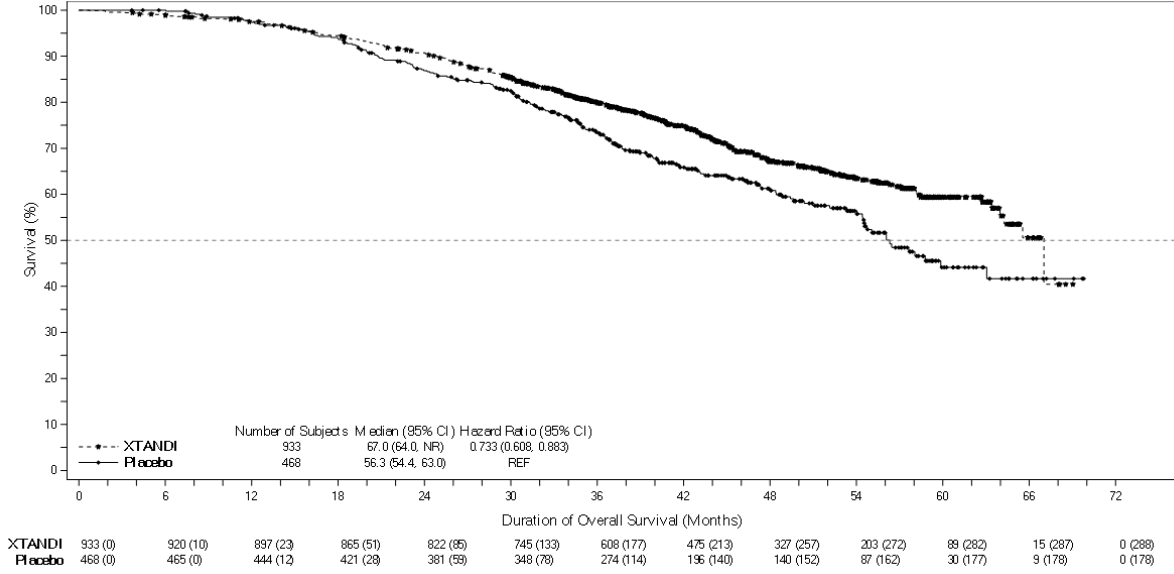
1. Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır.
2. Tehlike oranı, Cox regresyon modeline dayanmaktadır (tedavi tek değişken olarak) PSA ikilenme zamanı ve tedavi öncesinde veya tedavi ile birlikte kemik hedefli ajan alınmasına göre sınıflandırılır. Tehlike oranı plaseboya kıyasla < 1 olduğunda enzalutamide lehinedir.
3. P-değeri, öncesinde ya da birlikte kemik hedefli ajan kullanımı (var/yok) ve PSA ikilenme zamanına (< 6 ay, ≥ 6 ay) göre tabakalanmış log sıra-analizine dayanmaktadır.

Önceden belirlenmiş ara analiz tamamlanma tarihi olan 15 Ekim 2019 tarihi baz alınarak



Şekil 2 : PROSPER çalışmasında Metastazsız sağ kalım için Kaplan-Meier Eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi-ITT Analizi)

466 ölüm gözlemlendikten sonra yapılan final genel sağkalım analizinde, enzalutamid almak üzere randomize edilmiş hastalar, plasebo almak üzere randomize edilen hastalara kıyasla genel sağkalım için ölüm riskinde %26,6 azalma [tehlike oranı (HR) = 0,734, (95% GA: 0,608; 0,885), p = 0,0011] ile istatistiksel olarak anlamlı gelişme göstermiştir (Bakınız Şekil 3). Medyan takip süresi sırasıyla enzalutamid kolu için 48,6, plasebo kolu için 47,2 ay idi. Enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %33'ü ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %65'i, tedavi sonrasında genel sağkalımını uzatabilecek en az bir antineoplastik tedavi almışlardır.

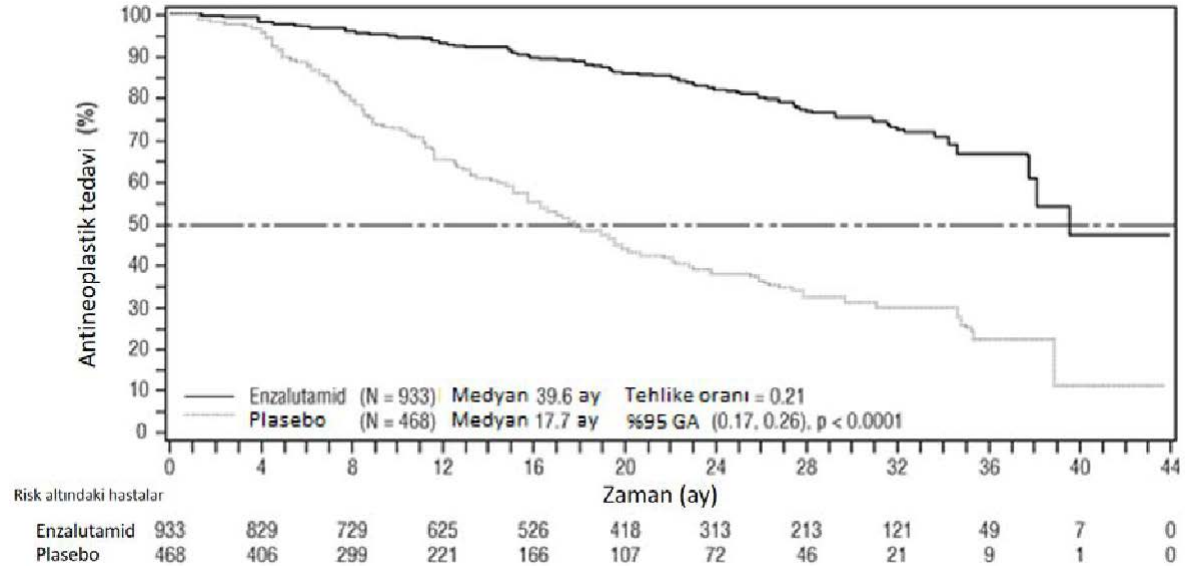


Şekil 3: PROSPER çalışmasında genel sağkalım için Kaplan-Meier Eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun analizi)

Enzalutamid, plaseyo göre, PSA progresyonunun rölatif riskinde istatistiksel olarak anlamlı %93 oranında azalma sağlamıştır [HR = 0,07 (%95 GA: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Enzalutamid kolunda PSA progresyonuna kadar geçen medyan zaman 37,2 ay iken (%95 GA: 33,1 ulaşılammış), plasebo kolunda 3,9 aydır (%95 GA: 3,8, 4).

Enzalutamid, plaseboya göre yeni bir anti neoplastik tedaviye ilk başlangıç zamanını istatistiksel olarak anlamlı şekilde geciktirmiştir [HR = 0,21 (%95 GA: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$].

Yeni bir antineoplastik tedavinin kullanımına kadar geçen medyan zamanı enzalutamid kolunda 39,6 ay iken (%95% GA: 37,7, ulaşılammış), plasebo kolunda 17,7 ay olmuştur (% 95 GA: 16,2, 19,7) (Bakınız Şekil 4).

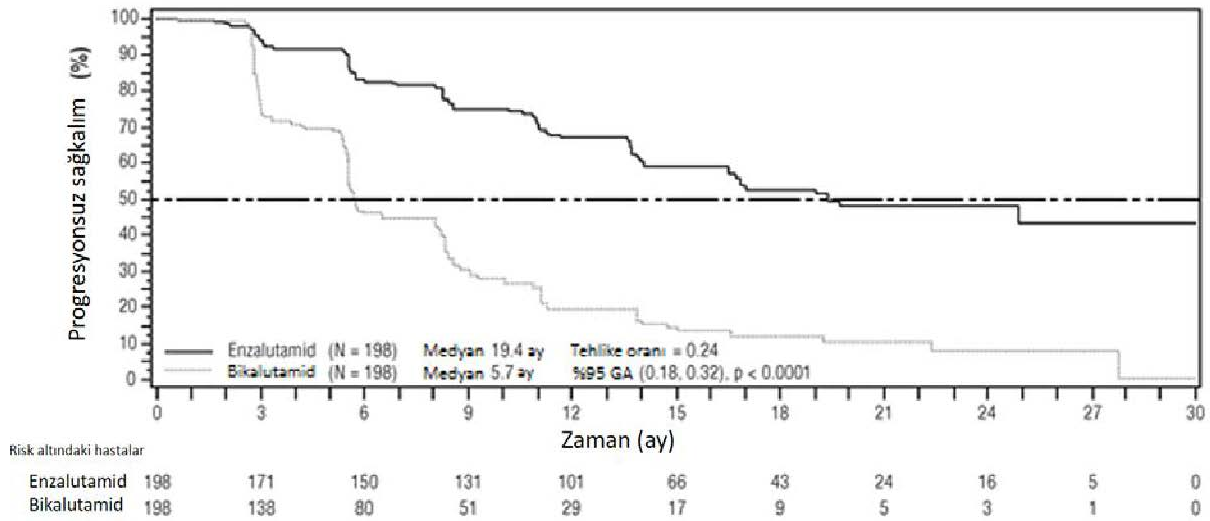


Şekil 4: PROSPER çalışmasında ilk kez yeni bir antineoplastik tedavi-kullanımına kadar geçen zamanı Kaplan-Meier eğrisi (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi-ITT Analizi)

MDV3100-09 (STRIVE) çalışması (kemoterapi almamış metastatik olmayan / metastatik KDPK hastaları)

Primer androjen deprivasyon tedavisine rağmen serolojik veya radyolojik progresyonları olan 396 metastatik olmayan veya metastatik KDPK hastası, günde tek doz 160 mg enzalutamid (N=198) ya da günde tek doz 50 mg bikalutamid (N=198) alacak şekilde randomize edilerek, STRIVE çalışmasına dahil edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım primer sonlanım noktasıdır ve randomizasyondan, radyolojik progresyonun en erken objektif kanıtına kadar geçen zaman, PSA progresyonu ya da çalışmada iken ölüm olarak tanımlanmıştır.

Enzalutamid kolunda 19,4 ay (%95 GA: 16,5, ulaşamadı) olan medyan progresyonsuz sağkalım süresi bikalutamid kolunda 5,7 aydır (%95 GA: 5,6, 8,1) [HR = 0,24 (%95 GA: 0,18, 0,32), p <0,0001]. Enzalutamidin bikalutamide göre progresyonsuz sağkalım faydası önceden belirlenmiş hasta alt gruplarının hepsinde tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir. Metastaz olmayan (N = 139) alt grupta enzalutamid ile tedavi 70 hastadan 19'unda (%27,1) ve bikalutamid ile tedavi edilen 69 hastadan 49'unda (%71) progresyonsuz sağkalım olayı mevcuttu. (Toplam 68 olay). Tehlike oranı 0,24 (%95 GA: 0,14, 0,42) ve bir progresyonsuz sağkalım olayına kadar geçen medyan zamana enzalutamid kolunda ulaşılmazken, bikalutamid kolunda bu süre 8,6 ay olmuştur (Bakınız Şekil 5).



Şekil 5: STRIVE çalışmasında progresyonsuz sağ kalım için Kaplan-Meier eğrileri (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi-ITT Analizi)

9785-CL-0222 (TERRAIN) çalışması (Kemoterapi almamış metastatik KDPK hastalar)

TERRAIN çalışmasına, günde 160 mg enzalutamid (N = 184) veya günde 50 mg bikalutamid (N = 191) almak üzere randomize edilmiş, 375 kemoterapi ve antiandrojen tedavisi almamış metastatik KDPK hastaları dahil edilmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım süresi, enzalutamid alan hastalarda 15,7 ay iken-bikalutamid alan hastalarda 5,8 aydır [HR = 0,44 (%95 GA: 0,34, 0,57), p <0,0001].

Progresyonsuz sağkalım, hangisi önce olursa, bağımsız merkezi inceleme ile radyolojik hastalık progresyonunun objektif kanıtı, iskeletle ilişkili olaylar, yeni bir antineoplastik tedavinin başlanması veya herhangi bir nedenden ölüm olarak tanımlanmıştır. Tutarlı progresyonsuz sağkalım faydası, önceden belirlenmiş hasta altgruplarının hepsinde gözlenmiştir.

MDV3100-03 (PREVAIL) çalışması (Metastatik KDPK olan ve daha öncesinde kemoterapi almamış hastalar)

Daha önce kemoterapi almamış asemptomatik veya hafif semptomatik toplam 1717 hasta, yada gün de bir kez ağızdan 160 mg enzalutamid (N = 872) veya günde bir kez ağızdan plasebo (N = 845) almak üzere 1:1 randomize edildi. Viseral hastalığı olan hastalar, hafif-orta derece kalp yetmezliği olan hastalar (NYHA Sınıf I veya II) ve nöbet eşiğinin düşürülmesi ile ilişkili tıbbi ürün tedavilerini alan hastalara izin verildi. Önceden nöbet öyküsü veya nöbete yatkınlığı arttırabilecek bir durumu olan hastalar ve prostat kanserinden kaynaklanan orta veya şiddetli ağrısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalık progresyonuna (radyolojik progresyon, iskelet ile ilgili bir olay veya klinik progresyon kanıtı) ve sitotoksik bir kemoterapinin ya da bir araştırma ajanının başlatılmasına kadar veya kabul edilemez toksisite gözlenene kadar çalışma tedavisine devam edildi.

Hastaların demografik ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeliydi. Medyan yaş 71 (aralık 42-93) ve ırksal dağılım %77 beyaz, %10 Asyalı, %2 siyahi ve %11 diğer veya bilinmeyen ırklar şeklindeydi. Hastaların %68'nin ECOG performans skoru 0; hastaların %32'sinin ise, ECOG performans skoru 1'di. Başlangıç ağrı değerlendirilmesi, Kısa Ağrı Envanteri Kısa Formunda tanımına uygun olarak (0 ila 10 ölçeğinde son 24 saat süresince en kötü ağrı), hastaların %67'sinde 0-1 (asemptomatik) ve hastaların %32'sinde 2-3 (hafif semptomatik) şeklindeydi. Hastaların yaklaşık %45'inde çalışmaya girerken ölçülebilir yumuşak doku hastalığı ve hastaların %12'sinde ise, viseral (akciğer ve/veya karaciğer) metastazlar vardı.

Ortak primer etkililik sonlanım noktaları genel sağkalım ve radyolojik progresyonsuz sağkalımdı (rPFS). Ortak primer sonlanım noktalarına ek olarak, sitotoksik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen süre, en iyi genel yumuşak doku yanıtı, ilk iskelet ile ilgili olaya kadar geçen süre, PSA yanıtı (başlangıç değerinden \geq %50 azalma), PSA progresyonuna kadar geçen zaman ve FACT-P toplam skoru düşüşüne kadar geçen zaman kullanılarak da fayda değerlendirilmiştir.

Radyolojik progresyon, Prostat Kanseri Klinik Çalışmaları Çalışma Grubu 2 (PCWG2) kriterleri (kemik lezyonlarına yönelik) ve/veya Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1) (yumuşak doku lezyonlarına yönelik) kullanılarak değerlendirilmiştir. rPFS analizinde, progresyonun radyolojik değerlendirilmesinde merkezi inceleme kullanılmıştır.

540 ölüm gözleendiğinde, genel sağkalım için önceden belirlenmiş ara analizde, enzalutamid tedavisi plasebo tedavisine kıyasla genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır ve ölüm riskinde %29,4 azalma elde edilmiştir [HR=0,706, (%95 GA: 0,6; 0,84), p <0,0001]. 784 ölüm vakası gözleendiğinde, güncellenmiş bir sağkalım analizi yürütülmüştür. Bu analizin sonuçları ara analiz ile tutarlı idi (Tablo 3, Şekil 6). Güncellenmiş analiz sırasında, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %52'si ve plasebo tedavi edilen hastaların %81'i metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde genel sağkalımı uzatabilen ardışık tedavileri almıştır.

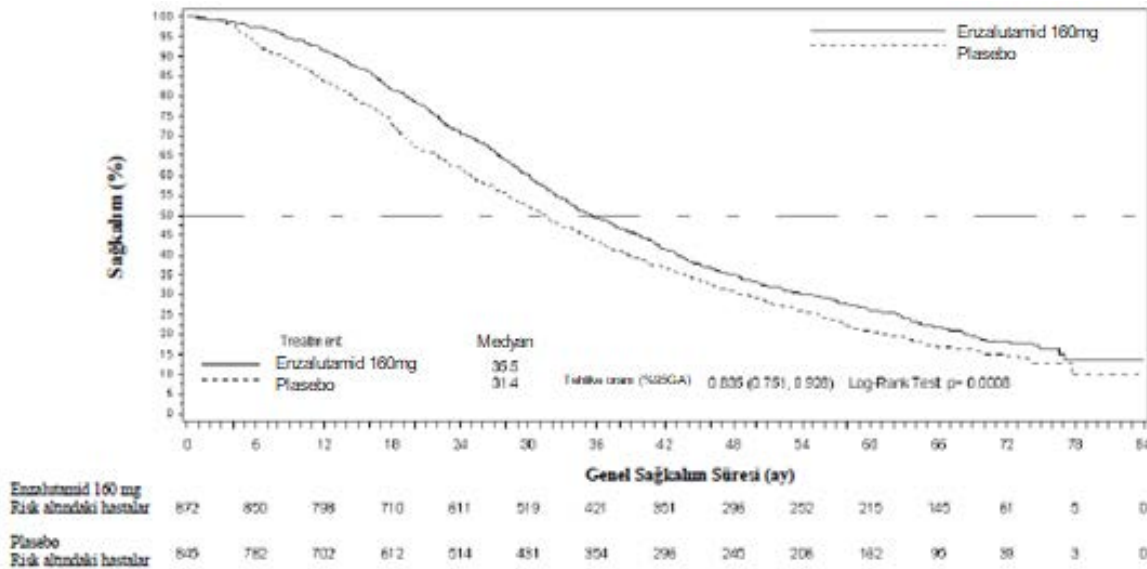
Enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu gösteren 5 yıllık PREVAIL verilerinin final analizi, plasebo alan hastaların %28'i enzalutamide geçmesine rağmen devam ettirilmiştir [HR = 0,835, (%95 GA: 0,75, 0,93); p değeri = 0,0008]. 5 yıllık OS oranı, plasebo kolu için %21'e kıyasla enzalutamid kolu için %26 idi.

Tablo 3 : PREVAIL Çalışmasında Enzalutamid veya Plasebo ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Sağkalımı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

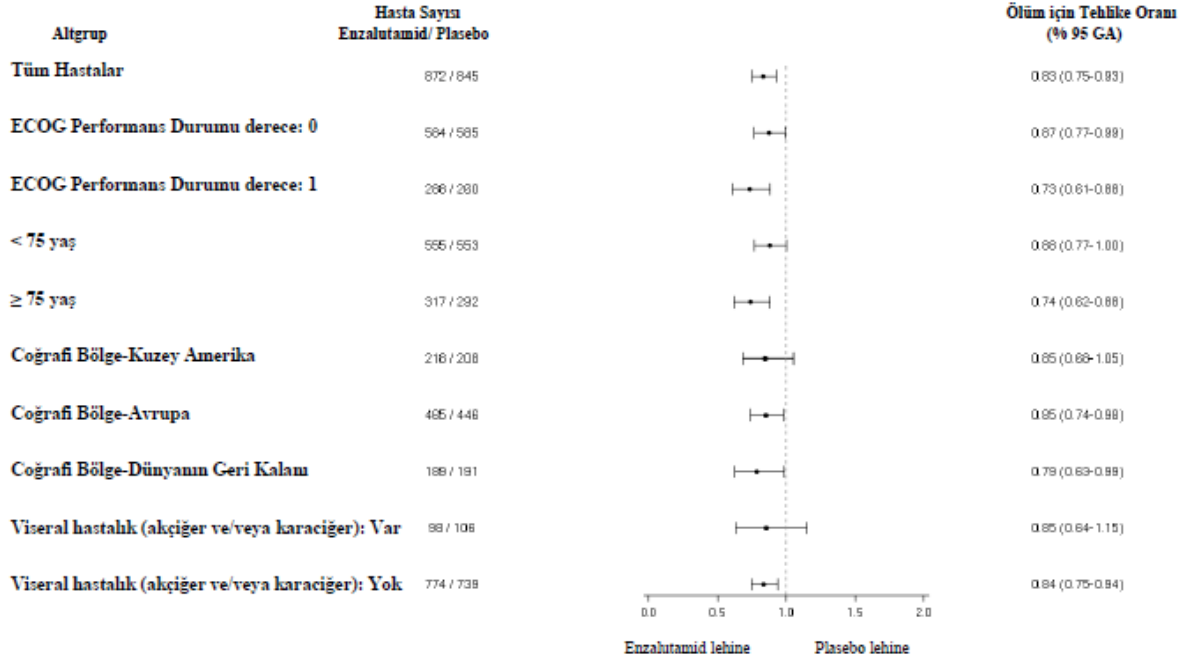
	Enzalutamid (N = 872)	Plasebo (N = 845)
Onceden belirlenmiş ara analiz		
Ölüm vakalarının sayısı (%)	241 (%27,6)	299 (%35,4)
Medyan sağkalım, ay (%95 GA)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28, NR)
P-değeri ^a	p < 0,0001	
Tehlike oranı (%95 GA) ²	0,71 (0,6, 084)	
Güncellenmiş sağkalım analizi		
Ölüm vakalarının sayısı (%)	368 (%42,2)	416 (%49,2)
Medyan sağkalım, ay (%95 GA)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (288, 34,2)
P-değeri ^a	p = 0,0002	
Tehlike oranı (%95 GA) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
5 yıllık sağkalım analizi		
Ölüm vakalarının sayısı (%)	689 (79)	693 (82)
Medyan sağkalım, ay (%95 GA)	35,5 (33,5, 38)	31,4 (28,9, 33,8)
P-değeri ¹	p = 0,0008	
Tehlike Oranı (%95 GA) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

NR = Ulaşılamadı.

1. P-değeri tabakalandırılmamış bir log sıra testinden elde edilmiştir.
2. Tehlike Oranı, tabakalanmış bir orantısal riskler modelinden elde edilmiştir. Tehlike oranı < 1 enzalutamid lehinedir.

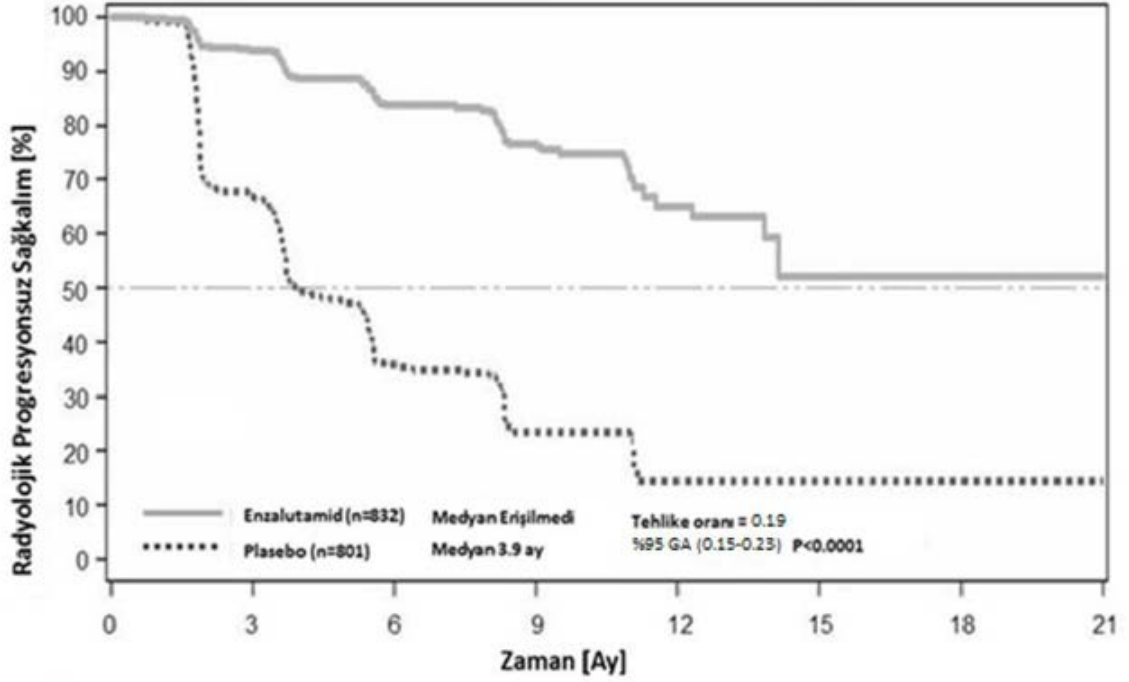


Şekil 6: PREVAIL çalışmasındaki 5 yıllık sağ kalım analizine ait genel sağkalım için Kaplan- Meier eğrisi (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)



Şekil 7: Alt gruplara göre 5 yıllık genel sağ kalım analizi: PREVAIL çalışmasında tehlike oranı ve %95 güven aralığı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

Önceden belirlenmiş rPFS analizinde, radyolojik progresyon veya ölüm riskinde %81,4 azalma ile [HR = 0,19 (%95 GA: 0,15, 0,23), p < 0,0001] tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterildi. Enzalutamid ile tedavi edilen 118 hastada (%14) ve plasebo ile tedavi edilen 321 hastada (%40) bir olaya rastlandı. Enzalutamid ile tedavi edilen grupta medyan rPFS'ye ulaşılmadı (%95 GA: 13,8, ulaşılmadı) ve plasebo ile tedavi edilen grupta 3,9 ay (%95 GA: 3,7, 5,4) olarak bulundu (Şekil 8). Önceden belirlenmiş hasta alt gruplarında (örn. yaş, başlangıç ECOG performansı, başlangıç PSA ve LDH, tanı anında Gleason skoru ve taramada viseral hastalık) tutarlı bir şekilde rPFS faydası gözlemlendi. Önceden belirlenmiş ve araştırmacının radyolojik progresyon incelemesine dayalı takip rPFS analizinde, tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ve radyolojik progresyon veya ölüm riskinde %69,3 azalma gösterildi [HR = 0,31 (%95 GA: 0,27, 0,35), p < 0,0001]. Medyan rPFS enzalutamid grubunda 19,7 ay ve plasebo grubunda 5,4 ay olarak idi.



Risk Altındaki Hastalar

Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Plasebo	801	280	65	12	2	0	0	0

Primer analiz sırasından 1633 hasta randomize edilmiştir.

Şekil 8: PREVAIL çalışmasında radyolojik progresyonsuz sağkalım Kaplan- Meier eğrisi (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

Ortak primer etkililik sonlanım noktalarına ek olarak, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler aynı zamanda aşağıdaki prospektif olarak tanımlanmış sonlanım noktalarında da gösterilmiştir.

Sitotoksik kemoterapinin başlatılmasına kadar geçen medyan zaman enzalutamid alan hastalarda 28 ay ve plasebo alan hastalarda 10,-8 ay olmuştur [HR=0,35, (%95 GA: 0,3, 0,4), p<0,0001].

Başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan ve objektif yumuşak doku yanıtı olan enzalutamid ile tedavi edilen hastaların oranı %58,8 (%95 GA: 53,8, 63,7) ve buna karşılık bu oran plasebo alan hastalarda %5'ti (%95 GA: 3, 7,7). Objektif yumuşak doku yanıtı bakımından enzalutamid ve plasebo kolları arasındaki mutlak fark [%53,9'du (%95 GA: 48,5, 59,1, p<0,0001]. Tam yanıt enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %19,7'sinde; plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'inde bildirilmiştir. Kısmi yanıt ise, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların %39,1'inde ve buna karşılık plasebo ile tedavi edilen hastaların %3,9'unda bildirilmiştir.

Enzalutamid ilk iskelet ile ilişkili olay riskini %28 oranında anlamlı düzeyde azaltmıştır [HR = 0,718 (%95 GA: 0,61, 0,844) p<0,0001]. İskelet ile ilişkili bir olay prostat kanseri nedeniyle kemiğe radyoterapi veya cerrahi uygulaması, patolojik kemik kırığı, omurilik basısı veya kemik ağrısının tedavisine yönelik antineoplastik tedavinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Analize 587 iskelet ile ilişkili olay dahil edilmiştir ve bu olaylardan 389'u (%66,3) kemiğe radyoterapi, 79'u (%13,5) omurilik basısı, 70'i (%11,9) patolojik kemik kırığı, 45'i (%7,6) kemik ağrısını tedavi etmeye yönelik antineoplastik tedavide değişiklik ve 22 olay (%3,7) kemiğe cerrahi uygulamasıydı.

Enzalutamid alan hastaların %78'inde istatistiksel olarak plasebo alan hastaların %3,5'lik oranına kıyasla daha yüksek oranda başlangıç değerinden \geq %50 düşüş olarak tanımlanmış toplam PSA yanıt oranı elde edilmiştir (fark = %74,5, p <0,0001).

PCWG2 kriterlerine göre PSA progresyonuna kadar geçen medyan zaman enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 11,2 ay ve plasebo almış hastalarda 2,8 ay olarak kaydedildi [HR=0,17, (%95 GA: 0,15, 0,20), p<0,0001].

FACT-P'de kötüleşme riskini enzalutamid tedavisi plaseboya göre %37,5 azaltmıştır (p<0,0001). FACT-P'de kötüleşmeye kadar geçen medyan süre enzalutamid grubunda 11,3 ay iken, plasebo grubunda 5,6 olarak kaydedilmiştir.

CRPC2 (AFFIRM) çalışması (önceden kemoterapi almış metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar)

Enzalutamidin dosetaksel almış ve LHRH analogu kullanmakta olan veya orşiektomi yapılmış metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalardaki etkililiği ve güvenliliği, randomize, plasebo-kontrollü, çok merkezli, faz 3 bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Toplamda 1199 hasta, 2:1 oranında ya oral yolla günde bir defada 160 mg dozda enzalutamid almak (N = 800) ya da günde bir defada plasebo almak (N = 399) üzere randomize edilmiştir. Hastaların prednizon veya başka bir glukokortikoid almasına izin verilmiş (izin verilen maksimum günlük doz 10 mg prednizon veya buna eşdeğer doz olmuştur), ancak şart koşulmamıştır. Her iki tedavi koluna randomize edilen hastalar, hastalık progresyonuna (doğrulanmış radyografik progresyon

veya iskeletle ilişkili olayların oluşumu olarak tanımlanmıştır) ve yeni sistemik antineoplastik tedavinin başlangıcına, kabul edilemez toksisiteye veya tedavinin bırakılmasına kadar tedavilerini sürdürmüştür.

Tedavi grupları arasında aşağıdaki hasta demografik ve başlangıç hastalık özellikleri dengeli idi. Medyan yaş 69 (41-92 aralığı) ve ırksal dağılım %93 beyaz, %4 siyahi, %1 Asyalı ve %2 diğer ırklar şeklinde olmuştur. ECOG performans skoru hastaların %91,5'inde 0-1 ve %8,5'inde 2 idi; %28'inde ortalama Kısa Ağrı Envanteri skoru ≥ 4 'tü (hastalar tarafından bildirilen randomizasyon öncesinde yedi gün süreyle önceki 24 saat üzerinden hesaplanan en kötü ağrının ortalaması). Çoğu hastada (%91) kemikte metastazlar gözlenmiş ve hastaların %23'ünde viseral akciğer ve/veya karaciğer tutulumu bildirilmiştir. Çalışmaya girişte, randomize edilen hastaların %41'inde yalnızca PSA progresyonu bulunurken, hastaların %59'unda radyolojik progresyonu mevcuttu. Hastaların %51'i başlangıçta bifosfonatlarla tedavi görmekteydi.

AFFIRM çalışmasında, nöbete yatkın hale getirebilecek tıbbi durumu (*Bkz. Bölüm 4.8*) olan, nöbet eşliğini düşürdüğü bilinen tıbbi ürünleri kullanan ve aynı zamanda, kontrol edilemeyen hipertansiyon gibi klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan, yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş veya stabil olmayan anjinası olan, New York Kalp Derneği Sınıf III veya IV kalp yetmezliği olan (ejeksiyon fraksiyonu \geq %45 olanlar hariç), klinik olarak anlamlı ventriküler aritmilerin veya AV bloğunun (kalıcı pacemaker olmayanlar) görüldüğü hastalar dahil edilmemiştir.

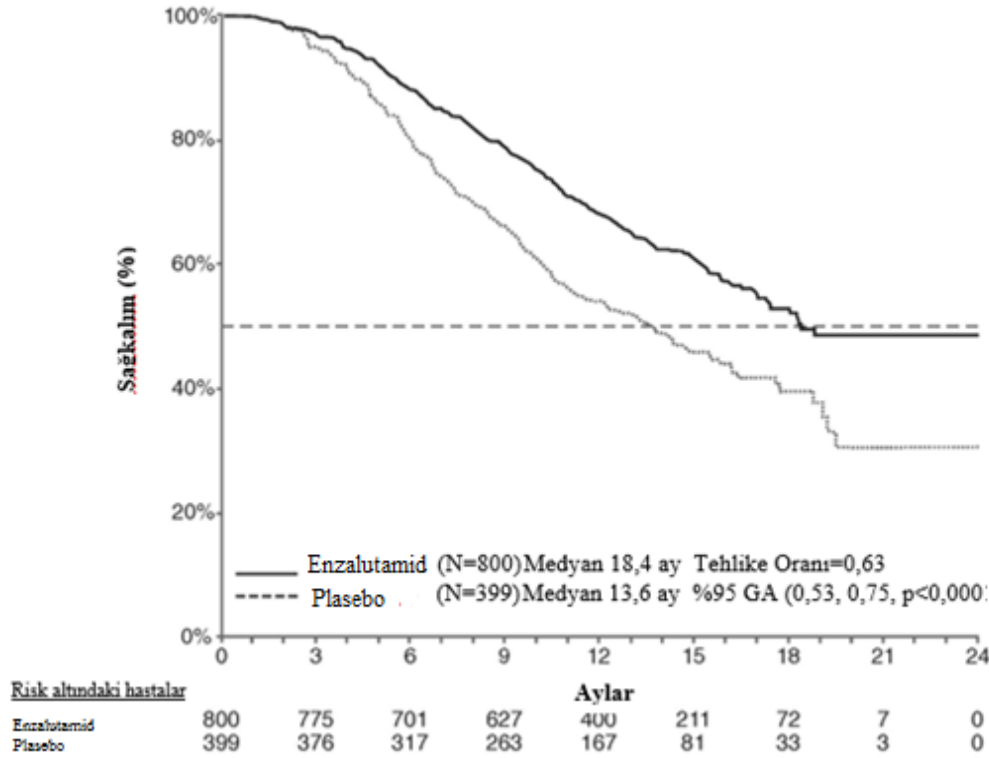
520 ölüm sonrasında yapılan protokolle önceden belirlenmiş ara analiz, enzalutamid ile tedavi edilen hastaların genel sağkalımında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük olduğunu göstermiştir (Tablo 4 ve Şekil 9 ve 10).

Tablo 4 : AFFIRM Çalışmasında Enzalutamid veya Plasebo ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Sağkalımı (Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi

	Enzalutamid (N=800)	Plasebo (N=399)
Ölümler (%)	308 (%38,5)	212 (%53,1)
Medyan Genel sağkalım (ay) (%95 GA)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P değeri ¹	p<0,0001	
Tehlike oranı (%95 GA) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

NR: ulaşılamamış.

1. P-değeri, ECOG performans statü skoru (0-1'e karşı 2) ve ortalama ağrı skoru (<4 vs. \geq 4) göre sınıflandırılan bir log-sıra testi ile tabakalanarak elde edilmiştir.
2. Tehlike oranı tabakalanmış bir orantısal risk modelinden elde edilmiştir. Tehlike oranı < 1 enzalutamid lehinedir.



Şekil 9: AFFIRM çalışmasından genel sağ kalım Kaplan-Meier eğirisi ((Tedaviye Niyetlenilen Hasta Popülasyonunun Analizi – ITT Analizi)

Altgrup	Hasta Sayısı Enzalutamid/Plasebo	Ölüm için Tehlike oranı (%95 GA)	Medyan Genel sağkalım (ay) Enzalutamid/Plasebo
Tüm hastalar	800/399	0.63 (0.53–0.75)	18.4/13.6
Yaş			
<65	232/130	0.63 (0.46–0.87)	—/12.4
≥65	568/269	0.63 (0.51–0.78)	18.4/13.9
Başlangıç ECOG Performans Skoru			
0-1	730/367	0.62 (0.52–0.75)	—/14.2
2	70/32	0.65 (0.39–1.07)	10.5/7.2
Başlangıç BPI-SF Ortalama Ağrı Skoru (Soru#3)			
<4	574/284	0.59 (0.47–0.74)	—/16.2
≥4	226/115	0.71 (0.54–0.94)	12.4/9.1
Önceki Kemoterapi Kürlerinin Sayısı			
1	579/296	0.59 (0.46–0.73)	—/14.2
≥2	221/103	0.74 (0.54–1.03)	15.9/12.3
Çalışma Başlangıcındaki Progresyon Tipi			
Yalnızca PSA progresyonu	326/164	0.62 (0.46–0.83)	—/19.5
Radyolojik progresyon ± PSA progresyonu	470/234	0.64 (0.52–0.80)	17.3/13.0
Başlangıç PSA değeri			
≤ medyan (111.2 µg/L)	412/188	0.67 (0.50–0.89)	—/19.2
> medyan (111.2 µg/L)	388/211	0.62 (0.50–0.78)	15.3/10.3
Başlangıç LDH değeri			
≤ medyan (211 U/L)	411/192	0.63 (0.46–0.86)	—/19.2
> medyan (211 U/L)	389/205	0.61 (0.50–0.76)	12.4/8.5
Tanı Anındaki Toplam Gleason Skoru			
≤7	360/175	0.67 (0.51–0.88)	18.4/14.8
≥8	366/193	0.60 (0.47–0.76)	18.2/11.3
Tarama sırasında Viseral Akciğer ve/veya Karaciğer Hastalığı			
Var	196/82	0.78 (0.56–1.09)	13.4/9.5
Yok	604/317	0.56 (0.46–0.69)	—/14.2

ECOG: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu; BPI-SF: Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form; PSA: Prostata Spesifik Antijen

Şekil 10: AFFIRM çalışmasında alt gruplara göre toplam genel sağ kalım- Tehlike Oranı ve %95 güven aralığı

Genel sağkalımda gözlenen iyileşmeye ek olarak, ana ikincil sonlanım noktaları (PSA progresyonu, radyolojik progresyonsuz sağkalım ve iskelet ile ilişkili ilk olaya kadar geçen zaman) da enzalutamid lehine ve çoklu testlere göre ayarlama yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Araştırmacı tarafından yumuşak doku ve kemik taramasında 2 veya daha fazla kemik lezyonu görülmesine ilişkin RECIST v1.1 kriterleri kullanılarak değerlendirilen radyolojik progresyonsuz sağkalım, enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 8,3 ay ve plasebo almış olan hastalarda 2,9 ay olarak bulunmuştur [HR = 0,40, (%95 GA: 0,35, 0,47; p<0.0001]. Söz konusu analiz dokümente edilmiş progresyon olmaksızın 216 ölümü ve 303'ü (%47) yumuşak doku progresyonuna bağlı, 268'i (%42) kemik lezyonu progresyonuna ve 74'ü (%11) hem yumuşak dokuya hem de kemik lezyonlarına bağlı bulunan 645 belgelenmiş progresyon vakasını kapsamıştır.

%50 veya %90 konfirme edilmiş PSA düşüşü enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %54 ve %24,8 ve plasebo almış hastalarda sırasıyla %1,5 ve %0,9 olarak bulunmuştur (p<0,0001). PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 8,3 ay ve plasebo almış olan hastalarda 3,0 aydı [(HR = 0,25, (%95 GA: [0,2, 0,3); p <0,0001].

İskelet ile ilişkili ilk olaya kadar geçen medyan zaman enzalutamid ile tedavi edilen hastalarda 16,7 ay ve plasebo almış hastalarda 13,3 ay olarak bulunmuştur [HR = 0,69, %95 GA: [0,57, 0,84]; p<0,0001]. İskelet ile ilişkili bir olay prostat kanseri nedeniyle kemiğe uygulanan bir radyoterapi veya cerrahi uygulanması, patolojik kemik kırığı, omurilik kompresyonu veya kemik ağrısının tedavisine yönelik antineoplastik tedavinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır. Söz konusu analiz 448 iskelet ilişkili olayı kapsamıştır. Bu olayların 277'si (%62) kemiğe radyoterapi uygulanmasını, 95'i (%21) omurilik kompresyonunu, 47'si (%10) patolojik kemik kırığını, 36'sı (%8) kemik ağrısını tedavi etmek için antineoplastik tedavide değişiklik ve 7'si (%2) kemik cerrahisini içermekte idi.

9785-CL-0410 çalışması (metastatik KDPK'lı hastalarda abirateron sonrası enzalutamid)

Çalışma, abirateron asetat artı prednizon ile en az 24 haftalık tedaviden sonra enzalutamid (günde bir kez 160 mg) alan, progresif metastatik KDPK'lı 214 hastada yapılan tek kollu bir çalışmadır. Medyan rPFS (radyolojik progresyonsuz sağkalım, çalışmanın primer sonlanım noktası) 8,1 ay (%95 GA: 6,1, 8,3) idi. Medyan SO'ya ulaşılammıştır. PSA Yanıtı (başlangıca göre \geq %50 azalma olarak tanımlanan) %22,4 (%95 GA: 17,0, 28,6) idi. Daha önce kemoterapi alan 69 hasta için medyan rPFS 7,9 ay (%95 GA: 5,5, 10,8) idi. PSA Yanıtı %23,2 (%95 GA: 13,9, 34,9) idi. Daha önce kemoterapi almamış 145 hasta için medyan rPFS 8,1 ay (%95 GA: 5,7, 8,3) idi. PSA Yanıtı %22,1 (%95 GA: 15,6, 29,7) idi.

Abirateron sonrası bazı hastalarda enzalutamid tedavisi ile sınırlı bir yanıt alınmasına rağmen, bu bulgunun nedeni şu anda bilinmemektedir. Çalışma tasarımında muhtemel yarar sağlanacak hastaları tanımlanamamıştır veya enzalutamide ve abirateronun optimal uygulama sırası belirlenememiştir.

Geriyatrik popülasyon

Kontrollü klinik çalışmalarda enzalutamid almış 4168 hastadan, 3265 hasta (%78) 65 yaş ve üzeri ve 1469 hasta (%35) 75 yaş ve üzeri hastalardı. Daha yaşlı olan ve daha genç olan bu hastalarda güvenlilik veya etkililik bakımından genel farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, prostat kansinomu pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında enzalutamid ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat *etmiştir* (Bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Enzalutamid suda çok zayıf çözünür. Bu üründe, emulsifiye edici/sürfaktan olarak kaprilokaproil makrogliceritleri ile enzalutamid çözünürlüğü artırılmıştır. Preklinik çalışmalarda, enzalutamid emilimi, kaprilokaproil makrogliceritlerinde çözüldürüldüğünde artmıştır.

Enzalutamid farmakokinetiği prostat kanseri hastalarında ve sağlıklı erkek gönüllülerde değerlendirilmiştir. Enzalutamid için hastalarda tek oral doz sonrası ortalama terminal yarılanma süresi ($t_{1/2}$) 5,8 gündür (2,8-10,2 gün aralığı) ve kararlı duruma yaklaşık bir ay içerisinde ulaşılmaktadır. Günlük oral uygulama ile enzalutamid tek doza göre yaklaşık 8,3 kat birikmektedir. Plazma konsantrasyonlarında gözlenen günlük dalgalanmaları düşüktür (zirve-çukur oranı 1,25). Enzalutamid klerensi primer olarak karaciğer metabolizması aracılığıyla gerçekleşerek, enzalutamide eşit düzeyde aktif olan ve enzalutamid ile hemen hemen aynı plazma konsantrasyonlarında dolaşıma katılan aktif bir metabolitini oluşturur.

Emilim:

Enzalutamidin hastalardaki maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}), uygulamadan 1 ila 2 saat sonra gözlenmiştir. İnsanlarda yapılan bir kütle denge çalışmasına dayanarak, enzalutamidin oral emiliminin en az %84,2 olduğu tahmin edilmektedir. Enzalutamid P-gp veya BCRP dışı atım pompalarının bir substratı değildir. Kararlı durumda, enzalutamidin C_{maks}

değeri 16,6 µg/mL (değişim katsayısı %23) ve aktif metabolitinin ortalama C_{maks} değeri 12,7 µg/mL'dir (değişim katsayısı %30).

Yiyeceklerin emilim miktarı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Klinikçalışmalarda, XTANDI yiyecekler dikkate alınmaksızın uygulanmıştır.

Dağılım:

Enzalutamidin tek bir oral doz sonrasında hastalardaki ortalama görünür dağılım hacmi (V/F) 110 L'dir (değişim katsayısı %29). Enzalutamidin dağılım hacmi, vücuttaki toplam su hacminden daha büyük olup, bu da ekstrasvasküler dağılımın geniş olduğunu göstergesidir. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, enzalutamidin ve aktif metabolitinin kan beyin bariyerini geçebildiğini göstermektedir.

Enzalutamid, başlıca albümine olmak üzere, plazma proteinlerine %97 ila %98 oranında bağlanır. Aktif metaboliti ise, plazma proteinlerine %95 oranında bağlanmaktadır. *İn vitro* olarak enzalutamid ve plazma proteinlerin yüksek olarak bağlanan diğer tıbbi ürünler (varfarin, ibuprofen ve salisilik asit) arasında herhangi bir protein bağlanma yeri değişimi yoktur.

Biyotransformasyon:

Enzalutamid geniş ölçüde metabolize olur. İnsan plazmasında iki majör metaboliti vardır: N-desmetil enzalutamid (aktif) ve bir karboksilik asit türevi (inaktif). Enzalutamid, her iki enzimin de söz konusu aktif metabolitin oluşumunda rol oynadığı CYP2C8 ve daha az miktarda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir (*Bkz. Bölüm 4.5*). *İn vitro* olarak, N-desmetil enzalutamid, enzalutamidin karboksilik asit metabolitine metabolize edilmesinde de minör bir rol oynayan karboksilesteraz 1 tarafından karboksilik asit metabolitine metabolize edilir. *İn vitro* olarak N-desmetil enzalutamid CYP'ler tarafından metabolize edilmez.

Klinik kullanım koşulları altında, enzalutamid CYP3A4'ün güçlü bir indükleyicisi, CYP2C9 ve CYP2C19'un orta dereceli bir indükleyicisi olup, CYP2C8 üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir (*Bkz. Bölüm 4.5*).

Eliminasyon:

Enzalutamidin hastalardaki ortalama görünür klerensi (CL/F), 0,52 ve 0,564 L/saat aralığında değişkenlik göstermektedir.

¹⁴C-enzalutamid'in oral uygulamasını takiben, doz sonrası 77. günde radyoaktivitenin %84,6'sı geri toplanmıştır: %71,0'ı idrardan (eser miktarlarda enzalutamid ve aktif metabolit ile birlikte başlıca inaktif metabolit olarak) ve %13,6'sı dışkıdan (dozun %0,39'u değişmemiş enzalutamid olarak) geri toplanmıştır.

İn vitro veriler, enzalutamidin OATP1B1, OATP1B3, veya OCT1'in substratı olmadığını göstermektedir; N-desmetil enzalutamid P-gb veya BCRP için bir substrat değildir.

İn vitro veriler, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda enzalutamidin ve majör metabolitlerinin OATP1B1, OATP1B3, OCT2 veya OAT1 taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermektedir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

40 ila 160 mg doz aralığında doz orantısallığından herhangi bir majör sapma gözlenmemektedir. Enzalutamidin ve aktif metabolitinin ayrı hastalardaki kararlı durum C_{min} değerleri, bir yılın üzerinde kronik tedavi sırasında sabit kalmıştır; bu da bir kez kararlı duruma ulaşıldığında, zamana göre doğrusal farmakokinetik sergilediğini göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Enzalutamid için resmi herhangi bir böbrek yetmezliği çalışması tamamlanmamıştır. Serum kreatinin düzeyleri $>177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) olan hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur. Bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, hesaplanan kreatinin klirens (CrCL) değerleri $\geq 30 \text{ mL/dak}$ olan hastalarda (Cockcroft ve Gault formülü ile hesaplandı) herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Enzalutamid, ağır böbrek yetmezliği (CrCL $< 30 \text{ mL/dak}$) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda değerlendirilmemiştir ve bu hastaları tedavi ederken dikkatli olunması tavsiye edilir. Enzalutamidin ara ara uygulanan hemodiyaliz veya devamlı ayaktan periton diyalizi ile anlamlı olarak uzaklaştırılması pek mümkün değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezlik enzalutamide veya aktif metabolitine toplam maruziyet üzerinde belirgin bir etki ortaya çıkarmamıştır. Bununla birlikte sağlıklı kontrollere kıyasla ağır karaciğer yetmezliği görülen hastalarda, muhtemelen artan doku dağılımıyla bağlantılı olarak ilacın yarı ömrü iki katına çıkmıştır (4,7 güne karşılık 10,4 gün).

Enzalutamid farmakokinetiği başlangıçta hafif (N=6), orta şiddetli (N=8) veya ağır (N=8) karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A, B veya C) olan gönüllülerde ve normal karaciğer fonksiyonlarına sahip 22 eşlenmiş kontrol gönüllüsünde incelenmiştir. Enzalutamidin tek 160 mg oral dozunu takiben, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif yetmezliği olan gönüllülerde EAA %5 oranında ve C_{maks} değeri ise %24 oranında artmıştır; orta derece yetmezliği olan gönüllülerde, EAA %29 artmış ve C_{maks} %11 azalmıştır; ağır yetmezliği olan gönüllülerde ise, EAA %5 artmış ve C_{maks} ise %41 azalmıştır. Bağlanmamış enzalutamid ve bağlanmamış aktif metabolitinin toplamı için, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif yetmezliği olan gönüllülerdeki EAA %14 ve C_{maks} %19 artarken, orta derece yetmezliği olan gönüllülerde EAA %14 artmış ve C_{maks} %17 azalmıştır, ağır yetmezliği olan gönüllülerde ise EAA %34 artmış ve C_{maks} %27 azalmıştır.

İrk:

Kontrollü klinik çalışmalardaki çoğu hasta ($>77\%$) beyaz ırktandı. Prostat kanserli Japon ve Çinli hastalarla yürütülen bir çalışmanın farmakokinetik verilerine dayanarak, popülasyonlar arasında maruziyet bakımından klinik olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir. Diğer ırklarda enzalutamidin farmakokinetik özellikleri potansiyel farkını değerlendirmek için yeterli bilgi yoktur.

Yaşlılar:

Yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın enzalutamid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebe farelerin enzalutamid ile tedavisi embriyo/fetal ölümlerle ve dış ve iskeletle ilişkili değişikliklerle sonuçlanmıştır. Enzalutamid ile fertilité çalışmaları yürütülmemiştir, ancak sıçanlarda (4 ve 26 hafta) ve köpeklerde (4, 13 ve 39 hafta) yapılan çalışmalarda, üreme sisteminde atrofi, aspermi/hipospermi, ve hipertrofi/hiperplazi bildirilmiştir ve bu da enzalutamidin farmakolojik aktivitesiyle örtüşmektedir. Farelerde (4 hafta), sıçanlarda (4 ve 26 hafta) ve köpeklerde (4, 13 ve 39 hafta) yapılan çalışmalarda, üreme organlarında enzalutamid ile ilişkili değişimler, prostat ve epididimisin atrofi nedeniyle organ ağırlığındaki düşmeler nedeniyledir. Farelerde (4 hafta) ve köpeklerde (39 hafta) Leydig hücre hipertrofisi ve/veya hiperplazisi gözlemlenmiştir. Üreme dokularındaki ilave değişiklikler, sıçanlarda hipofiz bezinde hipertrofi/hiperplaziyi ve seminal veziküllerde atrofiyi ve köpeklerde testiküler hipospermiyi ve seminiferöz tübül dejenerasyonunu içermiştir. Sıçan meme bezlerinde cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (erkeklerde atrofi ve dişide lobüler hiperplazi). Her iki türde üreme organlarında gözlenen değişimler, enzalutamidin farmakokinetik aktivitesi ile tutarlı bulunmuş ve 8 haftalık iyileşme periyodundan sonra tersine dönmüş veya kısmen çözülmüştür. Her iki türde de karaciğer dahil diğer organ sistemlerinde klinik patoloji veya histopatoloji bakımından başka önemli herhangi bir değişime rastlanmamıştır.

Gebe sıçanlarda yapılan çalışmalar enzalutamid ve/veya metabolitlerinin fetüse geçtiğini göstermiştir. Gebeliğin 14. günü 30mg/kg dozunda (insanlar için endike olan maksimum dozun yaklaşık 1,9 katı) radyoaktif olarak işaretlenmiş ¹⁴C-enzalutamidin sıçanlara oral olarak uygulanmasından sonra, fetüste maksimum radyoaktiviteye bu uygulamadan 4 saat sonra ulaşılmıştır ve bu radyoaktivite 0,27'lik doku/plazma oranı ile anne plazmasındakinden daha düşüktür. Uygulamadan 72 saat sonra fetüsteki radyoaktivite, maksimum konsantrasyonun 0,08 katına düşmüştür.

Emziren sıçanlarda yapılan çalışmalar, enzalutamid ve/veya metabolitlerinin sıçan sütü ile atıldığını göstermektedir. 30mg/kg dozunda (insanlar için endike olan maksimum dozun yaklaşık 1,9 katı) radyoaktif olarak işaretlenmiş ¹⁴C-enzalutamidin emziren sıçanlara oral olarak uygulanmasından sonra, sütte maksimum radyoaktiviteye uygulamadan 4 saat sonra ulaşılmıştır ve bu radyoaktivite anne plazmasındakine göre 3,54 kata kadar daha yüksektir. Çalışma sonuçları da, enzalutamid ve/veya metabolitlerinin süt vasıtası ile bebek sıçan dokularına geçtiğini ve daha sonra elimine edildiğini göstermiştir.

Enzalutamid, bir takım standart *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksisite açısından negatiftir. Transgenik rasH2 farelerinden 6 aylık bir çalışmada, enzalutamid, günlük 160 mg alan mKDPK hastalarındaki plazma mazuriyet seviyelerinin klinik maruziyet (EAA_{24h} ~322 µg•h/mL) seviyelerine benzer 20 mg/kg/gün (EAA_{24h} ~317 µg•h/mL) dozlarına kadar karsinojenik potansiyel (neoplastik bulguların varlığı) göstermemiştir.

Enzalutamid ile iki yıl boyunca günlük sıçan dozları neoplastik bulgu insidansında bir artış sağlamıştır. Bunlar arasında erkeklerde benign timoma, meme bezlerinde fibroadenom , testislerde benign Leydig hücreli tümörler ve ürotelyum papilloma ve idrar kesesi karsinomu; dişilerde overlerde benign granuloza hücreli tümör; ve her iki cinsiyette de hipofizin pars distalisindeki adenoma vardı. Timoma, hipofiz adenomu ve meme fibroadenomunun yanı sıra ürotelyum papillomu ve idrar kesesi karsinomunun insanlarla ilgisi göz ardı edilemez.

Enzalutamid *in vitro* olarak fototoksik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Kaprilokaproil makrogol-8 gliseridleri
Bütihidroksianisol (E320)
Bütihidroksitoluen (E321)

Kapsül kılıfı:

Jelatin (sığır kaynaklı)
Sorbitol sorbitan çözeltisi
Gliserol
Titanyum dioksit (E171)
Saflaştırılmış su

Baskı mürekkebi:

Siyah demir oksit (E172)
Polivinil asetat fitalat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren PVC/PCTFE/alüminyum blister içeren karton kutu. Her bir karton kutuda 4 blister bulunur (112 yumuşak kapsül).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

XTANDI, hasta veya hasta yakını dışındaki kişiler tarafından ellenmemelidir. Etki mekanizmasına ve farelerde gözlemlenen embriyo-fetal toksisiteye dayanarak, XTANDI gelişmekte olan bir fetüse zarar verebilir. Hamile olan veya hamile kalabilecek kadınlar, korunmadan (örneğin eldiven gibi) hasar görmüş veya açılmış XTANDI kapsülleri ellenmemelidir (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik Öncesi güvenlik verisi*).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Maslak Link Plaza
Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad. No:3-5 K:14

34398 Maslak, Sarıyer, İstanbul
Tel : 0212 440 08 00
Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI
2016/146

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ