

Xtandi

R EF

Astellas Pharma

Kapsel, mjuk 40 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (Vita till benvita, avlånga, mjuka kapslar (ca 20 mm x 9 mm) märkta med "ENZ" i svart färg på ena sidan.)

Androgenreceptorantagonist

Aktiv substans:

Enzalutamid

ATC-kod:

L02BB04

Läkemedel från Astellas Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-10-23.

Indikationer

Xtandi är indicerat för:

- behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män.
- 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.
- behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Kvinnor som är eller kan bli gravida.

Dosering

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

Dosering

Den rekommenderade dosen är 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg mjuka kapslar) dagligen som en peroral engångsdos.

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

Om en patient missar att ta Xtandi 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.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

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 med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter med terminal njursjukdom.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av enzalutamid för den pediatriiska populationen vid indikationen CRPC hos vuxna män.

Administreringssätt

Xtandi är avsett för oral användning. De mjuka kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas. De ska sväljas hela med vatten och kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Risk för krampanfall

Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall. 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 Xtandi. 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 Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. 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 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 Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare International Normalised Ratio (INR)-monitorering utföras.

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 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 Xtandi 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, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas.

Användning med kemoterapi

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

Hjälpämnen

Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Överkänslighetsreaktioner

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

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.

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 Xtandi 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 Xtandi 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). Transportproteinet P-gp kan också induceras och troligtvis även andra transportörer, t. ex. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), bröstcancerresistent protein (BCRP) 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 Xtandi (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 effektökning 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), 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 Xtandi.

P-gp-substrat

In vitro-data tyder på att enzalutamid kan vara en hämmare av transportproteinet P-gp. Enzalutamids effekt på P-gp-substrat har inte utvärderats *in vivo*. Vid klinisk användning kan dock enzalutamid vara en

inducerare av P-gp via aktivering av den nukleära pregnanreceptorn (PXR). Läkemedel med ett smalt terapeutiskt intervall och som är P-gp-substrat (t. ex. kolkicin, dabigatranet. ex.ilat, digoxin) ska användas med försiktighet när de ges samtidigt med Xtandi vilket kan kräva en dosjustering för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

BCRP-, MRP2-, OAT3- och OCT1-substrat

Baserat på in vitro-data, kan inhibering av BCRP och 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 Xtandi 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, moxifloxacin, antipsykotika m.fl.

Effekten av mat på exponering för enzalutamid

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

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

Det finns inga humandata för användning av Xtandi vid graviditet och detta läkemedel ska inte användas av kvinnor i fertil ålder. Det här läkemedlet kan orsaka skada på det ofödda barnet eller potentiellt orsaka spontanabort om det tas av gravida kvinnor.

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.

Graviditet

Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Enzalutamid är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan bli gravida.

Amning

Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Det är inte känt huruvida enzalutamid återfinns i human mjölk. Enzalutamid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor.

Fertilitet

Djurstudier visade att enzalutamid påverkade reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar.

Amning

Enzalutamid ska inte användas av kvinnor. Det är inte känt huruvida enzalutamid återfinns i human mjölk. Enzalutamid och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor.

Fertilitet

Djurstudier visade att enzalutamid påverkade reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar.

Kvinnor i fertil ålder

Det finns inga humandata för användning av Xtandi vid graviditet och detta läkemedel ska inte användas av kvinnor i fertil ålder.

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.

Trafik

Xtandi har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom psykiatriska och neurologiska biverkningar, inkluderande krampanfall, har rapporterats. 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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, frakturer och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, kognitiv störning och neutropeni.

Krampanfall inträffade hos 0,4 % av enzalutamidbehandlande patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlande patienterna och hos 0,3 % av de bicalutamidbehandlade patienterna.

Sällsynta fall med posterioert reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter.

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

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

| MedDRA-klassificering enligt organsystem | Biverkning och frekvens |
|---|---|
| Blodet och lymfsystemet | mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni |
| Immunsystemet | ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem |
| Psykiska störningar | vanliga: ångest mindre vanliga: visuell hallucination |
| Centrala och perifera nervsystemet | vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben-syndrom |

| | |
|---|--|
| | mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall [‡] ingen känd frekvens*: posterioert reversibelt encefalopatisyndrom |
| Hjärtat | vanliga: ischemisk hjärtsjukdom** ingen känd frekvens*: QT-förlängning |
| Blodkärl | mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni |
| Magtarmkanalen | ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré |
| Hud och subkutan vävnad | vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | mycket vanliga: frakturer*** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | vanliga: gynekomasti |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | mycket vanliga: asteni, trötthet |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | 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 kranskärlsyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna.

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Krampanfall

I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 13 av 3179 patienter (0,4 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient (0,1%) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, 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 2,5 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,3 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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 androgenreceptorhämmer 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 resistent 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 cytostatikabehandling 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 kemonaiiva 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 kemonaiiva 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 metastaserande prostatacancer med misslyckad 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. Alla patienter fortsatte med en LHRH analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades Xtandi oralt med en dos om 160 mg dagligen. I de tre kliniska studierna fick patienterna placebo i kontrollarmen placebo och patienterna fick ta, men behövde inte ta prednison (maximal tillåten daglig dos var 10 mg prednison eller motsvarande).

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

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

PROSPER-studien inkluderade 1401 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 ≤ 10 månader, PSA ≥ 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 ≥ 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.

Metastafri 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 2).

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 ≥ 6 månader), demografisk region (Nordamerika, Europa, resten av världen), ålder (< 75 eller ≥ 75), användning av ett tidigare medel med skelettpåverkan (ja eller nej).

Tabell 2: Sammanfattning av effektresultat i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

| | Enzalutamid N = 933 | Placebo N = 468 |
|--|------------------------|--------------------|
| Primär endpoint | | |
| Metastafri 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 | | |
| 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 | $p < 0,0001$ | |

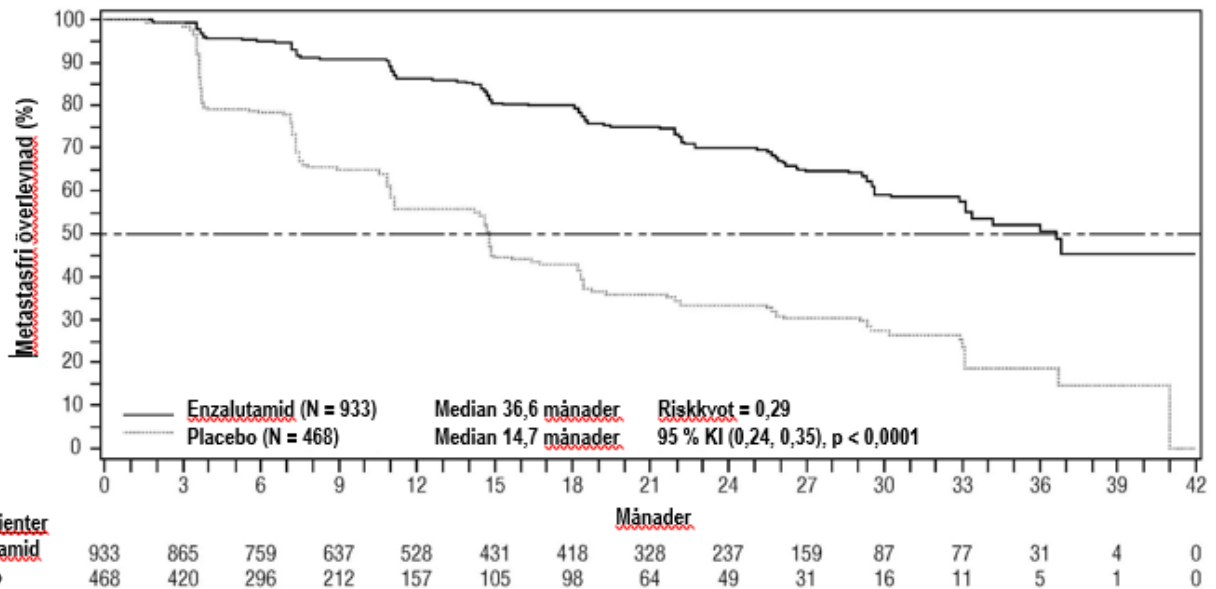
NR = Ej uppnått.

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).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för metastasfri överlevnad i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

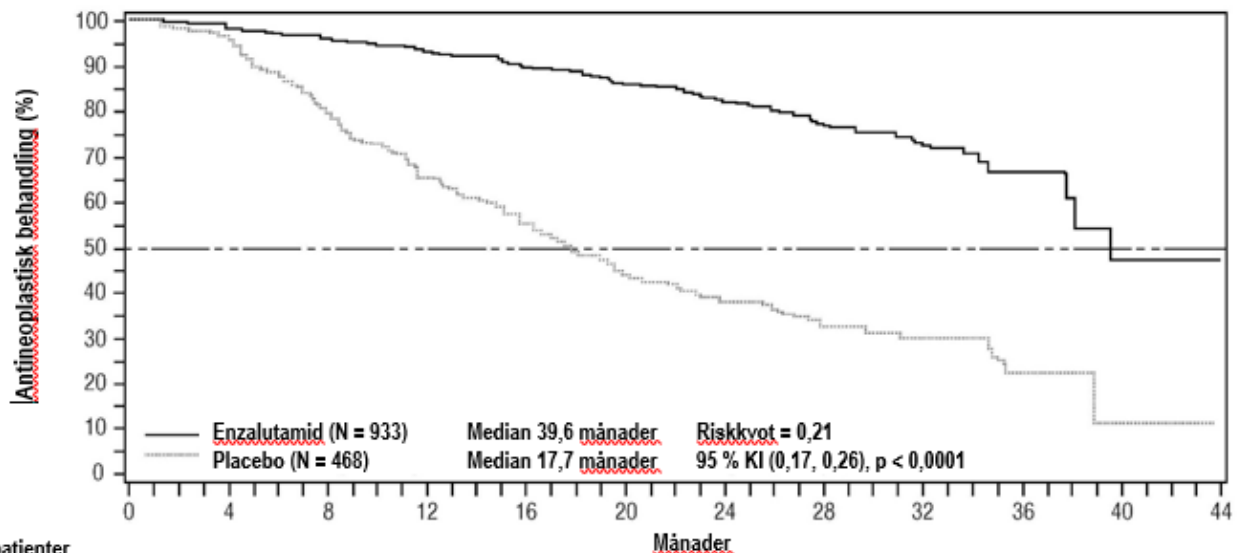


Total överlevnad utvärderades vid två fördefinierade interimanalyser; den första vid tiden för slutlig MFS (n = 165) [HR = 0,80 (95 % KI: 0,58, 1,09), p = 0,1519], och den andra interimanalysen (n = 288) [HR = 0,83 (95 % KI: 0,65, 1,06), p = 0,1344]. Medianen uppnåddes inte i någon behandlingsgrupp och ingen av analyserna visade en statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna.

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.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för tid till första användning av antineoplastisk behandling i PROSPER-studien (intent-to-treat-analys)

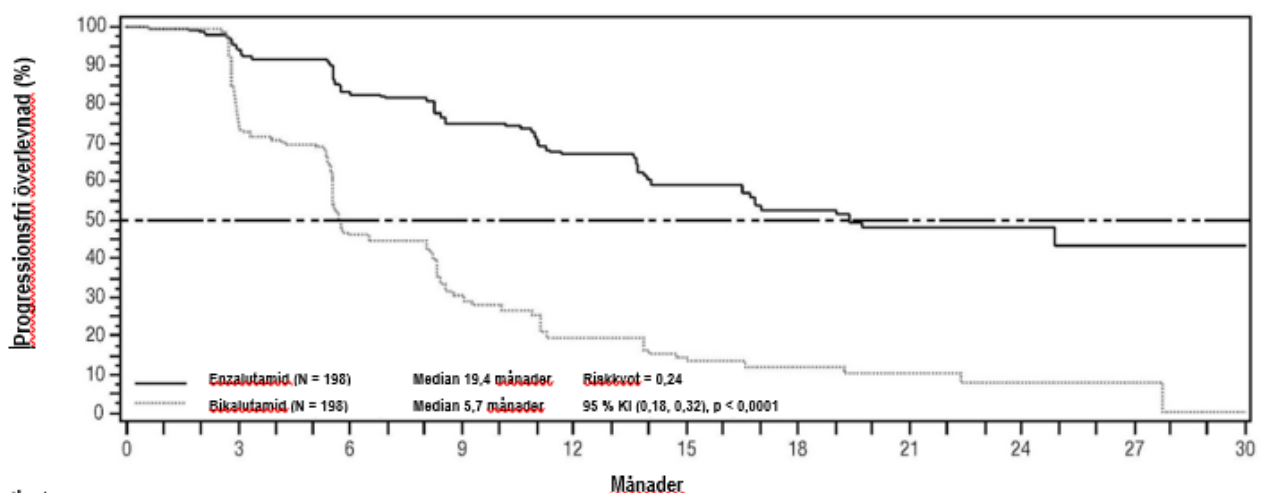


| Riskpatienter | Månader | | | | | | | | | | | |
|---------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Enzalutamid | 933 | 829 | 729 | 625 | 526 | 418 | 313 | 213 | 121 | 49 | 7 | 0 |
| Placebo | 468 | 406 | 299 | 221 | 166 | 107 | 72 | 46 | 21 | 9 | 1 | 0 |

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 definierat 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.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor med progressionsfri överlevnad i STRIVE-studien (intent-to-treat-analysis)



| Riskpatienter | Månader | | | | | | | | | | |
|---------------|---------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Enzalutamid | 198 | 171 | 150 | 131 | 101 | 66 | 43 | 24 | 16 | 5 | 0 |
| Bicalutamid | 198 | 138 | 80 | 51 | 29 | 17 | 9 | 5 | 3 | 1 | 0 |

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 1 eller 2) 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 skelettleSIONER) och/eller kriterierna från Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (för mjukvävnadslesioner). 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 placebo behandling med en minskning i risk för dödsfall med 29,4 % [Riskkvot, (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 3, Figur 4). 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.

Tabell 3: 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 %) |

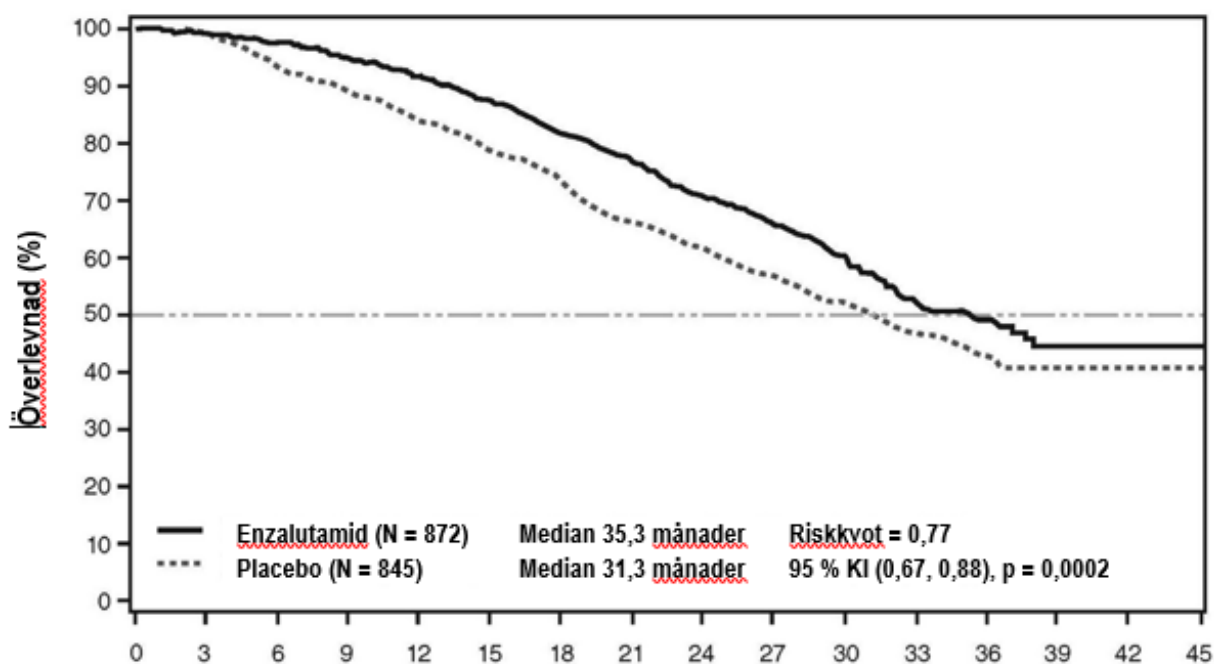
| | Enzalutamid (N=872) | Placebo (N=845) |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Medianöverlevnad, månader (95 % KI) | 32,4 (30,1 NR) | 30,2 (28,0 NR) |
| P-värde ^a | p < 0,0001 | |
| Risikkvot (95 % KI) ^b | 0,71 (0,60, 0,84) | |
| Uppdaterad överlevnadsanalys | | |
| 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 ^a | 0,0002 | |
| Risikkvot (95 % KI) ^b | 0,77 (0,67, 0,88) | |

NR = Ej uppnått

^a) P-värde hämtat från ett icke-stratifierat log-rank-test

^b) Risikkvot härrör från en icke-stratifierad proportionell riskmodell. Risikkvot < 1 förespråkar enzalutamid NR, ej uppnått.

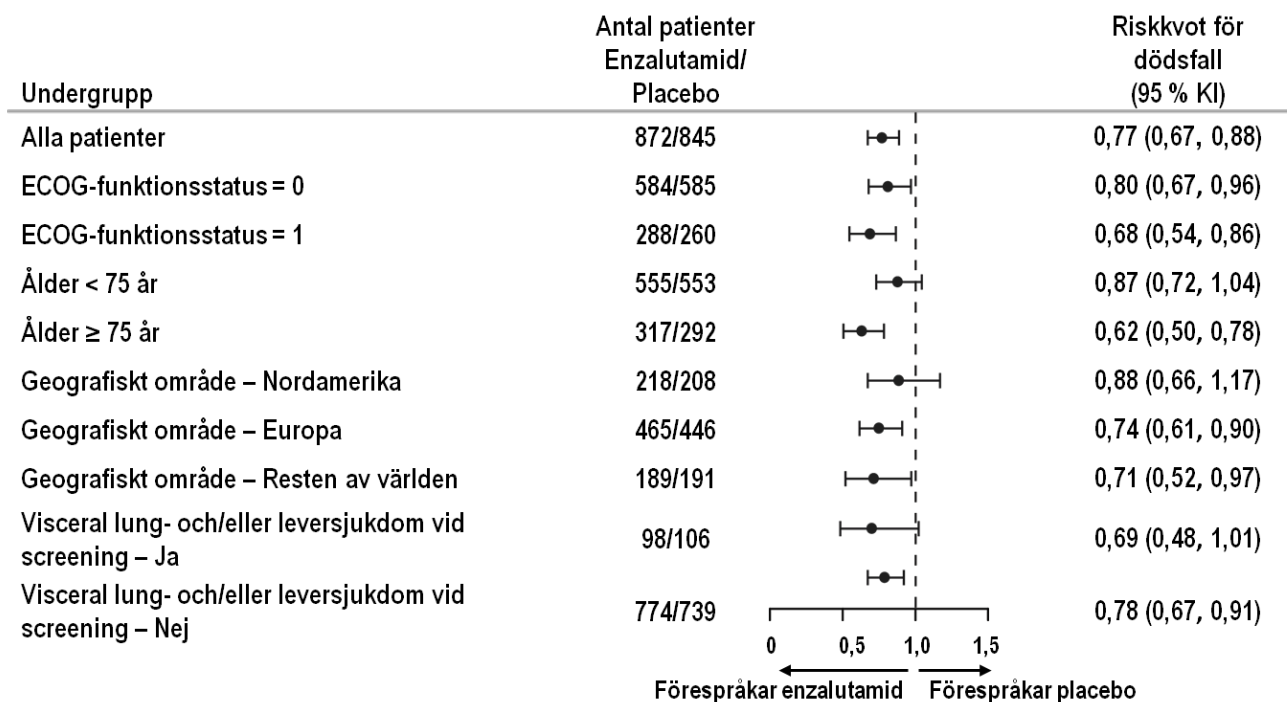
Figur 4: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor baserat på en uppdaterad överlevnadsanalys i PREVAIL-studien (intent-to-treat analys)



Risikpatienter

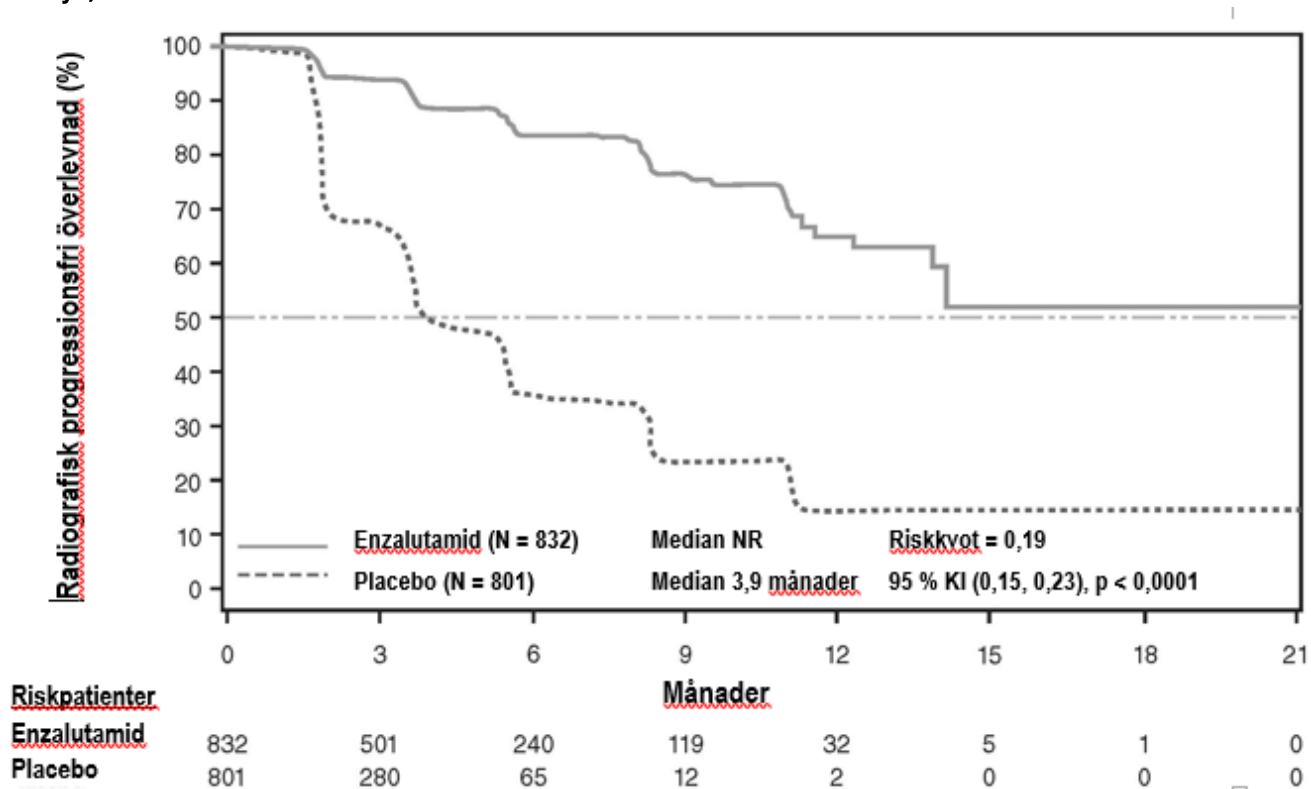
| | Månader | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Enzalutamid | 872 | 863 | 850 | 824 | 798 | 758 | 710 | 665 | 597 | 441 | 289 | 174 | 86 | 21 | 2 | 0 |
| Placebo | 845 | 835 | 782 | 745 | 702 | 657 | 612 | 551 | 504 | 365 | 254 | 153 | 72 | 16 | 2 | 0 |

Figur 5: Uppdaterad 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), $p < 0,0001$]. Etthundraarton (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 6). 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 prövarens 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.

Figur 6: Kaplan-Meier kurvor för radiografisk progressionsfri överlevnad i PREVAIL-studien (intent-to-treat analys)



Vid tidpunkten för den primära analysen var 1633 patienter randomiserade.

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 objektivt 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 objektivt sjukdomssvar 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 värde < 0,0001]. En skelettrelaterad händelse definierades som strålbehandling eller skelettkirurgi vid prostatacancer, patologisk skelettfaktur, 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 skelettfaktur, 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 Inventoryscore 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. Femtioen procent (51 %) av patienterna tog bisfosfonater vid studiestarten.

AFFIRM-studien exkluderade patienter med ett hälsotillstånd som kunde predisponera dem för krampanfall 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 Figur 7 och 8).

Tabell 4: Total överlevnad för patienter behandlade med antingen enzalutamid eller placebo i AFFIRM studien (intent-to-treat-analys)

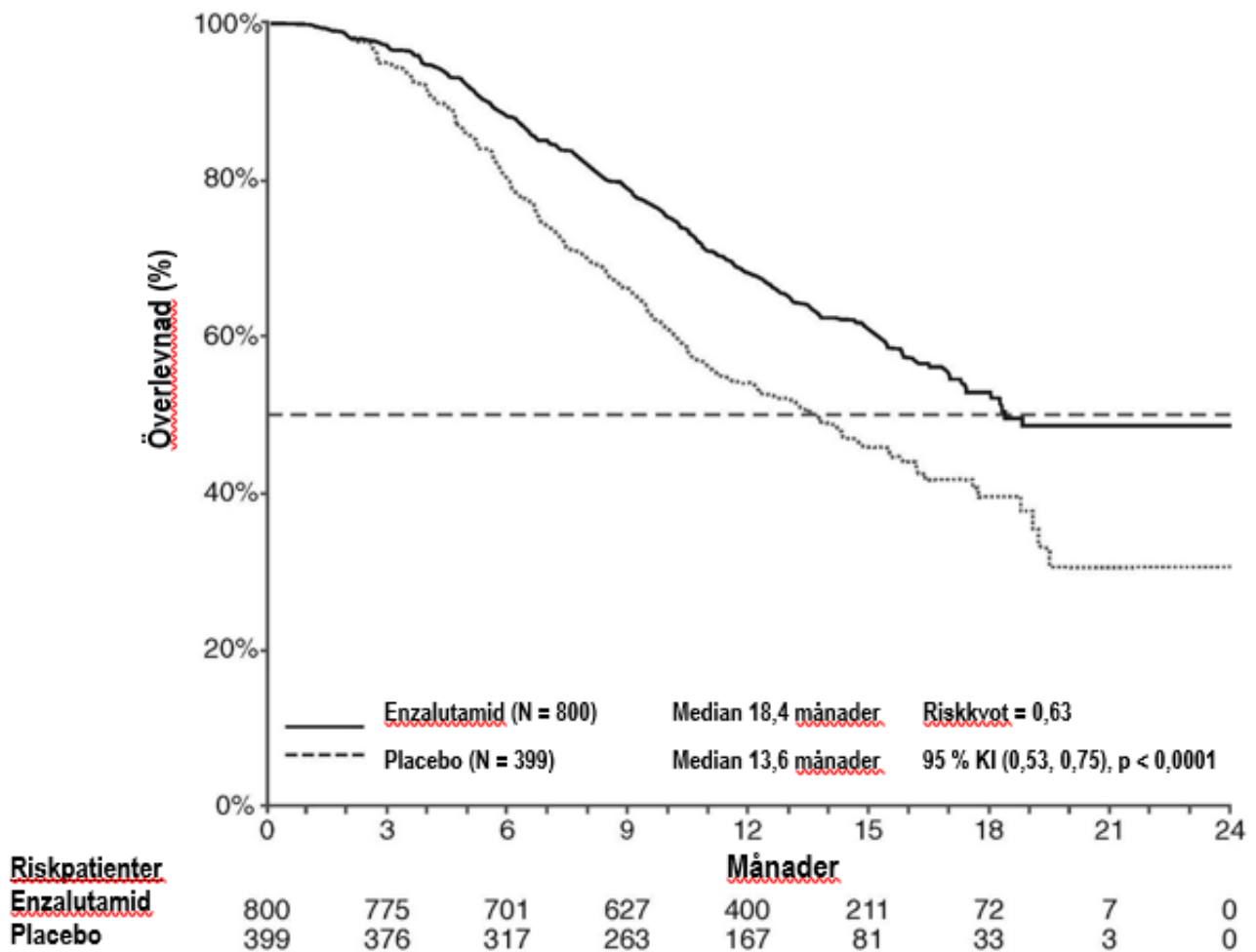
| | Enzalutamid (N = 800) | Placebo (N = 399) |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Dödsfall (%) | 308 (38,5 %) | 212 (53,1 %) |
| Medianöverlevnad (månader) (95 % KI) | 18,4 (17,3 NR) | 13,6 (11,3, 15,8) |
| P-värde ^a | $p < 0,0001$ | |
| Risikkvot (95 % KI) ^b | 0,631 (0,53, 0,75) | |

NR= Ej uppnått

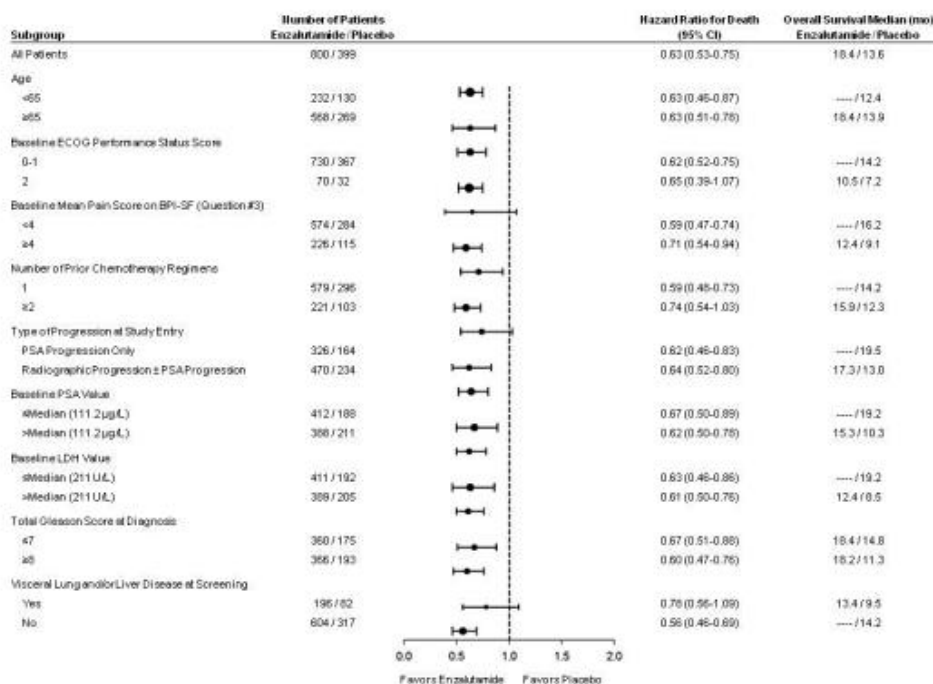
^a p-värdet härrör från ett log-rank test stratifierat efter ECOG-prestationspoäng (0-1 vs. 2) och medelsmärtpoäng (< 4 vs. ≥ 4)

^b Riskkvot härrör från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot < 1 förespråkar enzalutamid

Figur 7: Kaplan-Meier totala överlevnadskurvor i AFFIRM studien (intent-to-treat-analys)



Figur 8: Total överlevnad per subgrupp i AFFIRM studien - riskkvot och 95% konfidensintervall



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

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 benskanning. 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 skelettsmärta. 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 skelettsmärta 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 3 179 patienterna i de kontrollerade kliniska studierna som fick enzalutamid var 2 518 patienter (79 %) över 65 år och äldre och 1 162 patienter (37 %) 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 enzalutamid, för alla grupper av den pediatrika populationen för prostatacancer.

Farmakokinetik

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

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

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av enzalutamid hos patienter observerades 1 till 2 timmar efter administration. Baserat på en massbalansstudie hos människa uppskattas den peroral absorptionen av enzalutamid vara minst 84,2 %. Enzalutamid är inte ett substrat till transportproteinerna P-gp eller BCRP. Vid steady state är medel- C_{max} för enzalutamid och dess aktiva metabolit 16,6 µg/ml (23 % variationskoefficient [CV]) respektive 12,7 µg/ml (30 % CV).

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på absorptionens omfattning. I kliniska prövningar administrerades Xtandi 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, 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 .

Eliminering

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

Efter peroral administrering av ^{14}C -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 prövningarna. 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 intermittent 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 patienterna i de kontrollerade kliniska prövningarna (> 74 %) 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.

Prekliniska uppgifter

Enzalutamidbehandling av dräktiga möss ledde till en ökad incidens av embryofetal död och externa förändringar samt skelettförändringar. Reproduktionstoxikologiska studier 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 bitesticklarna. 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 råtta samt testikelhypospermi och seminifer tubulidegeneration hos hundar. Skillnader i kön noterades i bröstkörtlarna på råtta (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 råtta med enzalutamid 10-100 mg/kg/dag i två år gav en ökad förekomst av flera, mestadels benigna, tumörtyper. De mest framträdande av dessa var benigna Leydig-tumörceller, uroteliala papillom och karcinom i urinblåsan. Benigna Leydig-tumörceller är förväntade baserat på de farmakologiska

egenskaperna hos detta antiandrogena läkemedel och anses inte vara relevanta för människa. Baserat på den horisontella strukturen hos råttans urinblåsa som kan utsättas för koncentrerad urin och långvarig irritation från calculi. förväntas visst urotelialt papillom och karcinom i urinblåsan hos råttor.

I studien observerades calculi och kristaller i urinblåsan hos råttor. Emellertid kan ingen tydlig mekanistisk rational som specifikt förklarar denna malignitet fastställas, och med hänsyn till de uppnådda exponeringsnivåerna baserat på AUC i studien för enzalutamid och dess metaboliter, var mindre än eller liknande dem hos prostatacancerpatienter vid den rekommenderade dosen om 160 mg/dag, kan urinblåsecancer hos människa inte uteslutas.

Andra tumörer, som också är potentiellt relaterade till den primära farmakologin, innefattar fibroadenom i bröstkörtlarna och benign tymom i tymus hos hannar, granulosa celltumörer i äggstockarna hos honor och adenohipofys pars distalis hos båda könen. De exponeringsnivåer som uppnåtts i denna studie hos hanråttor i vecka 26 vid 100 mg/kg per dag för enzalutamid plus dess aktiva metaboliter M1 och M2 (AUC₂₄: enzalutamid ~ 457 µg·h/ml, M1 ~ 321 µg·h/ml, M2 ~ 35 µg·h/ml), var mindre än eller liknande dem hos prostatacancerpatienter vid den rekommenderade dosen (160 mg/dag) enzalutamid (AUC₂₄: enzalutamid ~ 322 µg·h/ml, M1 ~ 193 µg·h/ml, M2 ~ 278 µg·h/ml).

Enzalutamid var inte fototoxiskt *in vitro*.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En mjuk kapsel innehåller 40 mg enzalutamid.

Hjälpämne med känd effekt

En mjuk kapsel innehåller 57,8 mg sorbitol.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kaprylokaproylmakrogol-8-glycerider

Butylhydroxianisol (E320)

Butylhydroxitoluen (E321)

Kapselhöljet

Gelatin

Sorbitolsorbitanlösning

Glycerol

Titandioxid (E171)

Renat vatten

Tryckfärg

Järnoxid, svart (E172)

Polyvinylacetatftalat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktio

Xtandi ska inte hanteras av någon annan än patienten och dennes vårdgivare och framförallt inte av kvinnor som är eller kan bli gravida. De mjuka kapslarna ska inte lösas upp eller öppnas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Kapsel, mjuk 40 mg Vita till benvita, avlånga, mjuka kapslar (ca 20 mm x 9 mm) märkta med "ENZ" i svart färg på ena sidan.

112 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej