

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film. Xtandi 80 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xtandi 40 mg compresse rivestite con film. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg di enzalutamide. Xtandi 80 mg compresse rivestite con film. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di enzalutamide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film. Xtandi 40 mg compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film, gialle, rotonde, con inciso E 40. Xtandi 80 mg compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film, gialle, ovali, con inciso E 80. Xtandi 80 mg compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film, gialle, ovali, con inciso E 80.

4. INFORMAZIONI CLINICHE**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xtandi è indicato per • Il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ad alto rischio resistente alla castrazione (castration resistant prostate cancer, CRPC) (vedi paragrafo 5.1)* • il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1) • il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con enzalutamide deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nel trattamento medico del cancro della prostata. Posologia. La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 compresse rivestite con film da 40 mg o 2 compresse rivestite con film da 80 mg) in singola dose orale giornaliera. La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve proseguire durante il trattamento dei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica. Se il paziente dimentica di assumere Xtandi all'ora consueta, la dose prescritta deve essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale. Se il paziente manifesta tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la dose deve essere sospesa per una settimana o fino a quando i sintomi non migliorano a un grado ≤ 2 , quindi riprendere con la dose abituale o ridotta (120 mg o 80 mg) se giustificato. Uso concomitante con potenti inibitori del CYP2C8. Se possibile, l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP2C8 deve essere evitato. Se i pazienti devono essere trattati contemporaneamente con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno. Se la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP2C8 viene interrotta, la dose di enzalutamide deve essere riportata a quella precedente l'inizio del trattamento con l'inibitore potente del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5). Anziani. In pazienti anziani non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Compromissione epatica. In pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente Classe Child-Pugh A, B o C) non è necessario l'aggiustamento della dose. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica severa è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Compromissione renale. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio finale (vedere paragrafo 4.4). Popolazione pediatrica. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enzalutamide nella popolazione pediatrica nell'indicazione del trattamento di uomini adulti con CRPC. Modo di somministrazione. Xtandi è per uso orale. Le compresse rivestite con film non devono essere tagliate, schiacciate o masticate, ma devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 6.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di convulsioni. L'uso di enzalutamide è stato associato a convulsioni (vedere paragrafo 4.8). La decisione di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano convulsioni deve essere considerata caso per caso. Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile. Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) nei pazienti trattati con Xtandi (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un raro disturbo neurologico reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione, tra cui crisi convulsive, mal di testa, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma tramite Imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di Xtandi nei pazienti che sviluppano PRES. Uso concomitante con altri medicinali. Enzalutamide è un potente induttore degli enzimi e può portare alla perdita di efficacia di molti medicinali usati comunemente (vedere esempi nel paragrafo 4.5). All'inizio del trattamento con enzalutamide deve quindi essere fatta una valutazione dei medicinali somministrati in modo concomitante. L'uso concomitante di enzalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzatori o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve generalmente essere evitato se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e se l'aggiustamento della dose non può essere effettuato con facilità, sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche. Deve essere evitata la co-somministrazione con warfarin e anticoagulanti cumarinici. Se Xtandi è somministrato insieme ad un anticoagulante metabolizzato dal CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), deve essere eseguito un monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio, INR) addizionale (vedere paragrafo 4.5). Compromissione renale. Deve essere usata cautela in pazienti con severa compromissione renale poiché enzalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Compromissione epatica severa. In pazienti con severa compromissione epatica è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide, probabilmente correlato all'aumentata distribuzione nei tessuti. La rilevanza clinica di questa osservazione resta sconosciuta. Tuttavia, è previsto il prolungamento del tempo per raggiungere le concentrazioni di steady-state e possono essere aumentati sia il tempo necessario per ottenere il massimo effetto farmacologico sia il tempo per l'insorgenza e la riduzione dell'induzione enzimatica (vedere paragrafo 4.5). Recenti malattie cardiovascolari. Dagli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti con recente infarto miocardico (negli ultimi 6 mesi) o con angina instabile (negli ultimi 3 mesi), con scompenso cardiaco di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) ad eccezione dei casi in cui la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) era $\geq 45\%$, bradicardia o ipertensione incontrollata. Se Xtandi viene prescritto in questi pazienti queste informazioni devono essere tenute in considerazione. La terapia di deprivazione androgenica può causare un prolungamento dell'intervallo QT. Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Xtandi, i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta. Uso durante chemioterapia. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di un uso concomitante di Xtandi con chemioterapici citotossici. La somministrazione concomitante di enzalutamide non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa

(vedere paragrafo 4.5); tuttavia, non è possibile escludere un aumento dell'incidenza di neutropenia indotta da docetaxel. **Reazioni di ipersensibilità.** Con enzalutamide sono state osservate reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi che comprendevano, ma non erano limitati a eruzione cutanea, edema del viso, della lingua, delle labbra o faringeo (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.

Potenziale interferenza di altri medicinali sull'esposizione a enzalutamide. *Inibitori del CYP2C8.* Il CYP2C8 svolge un ruolo importante nell'eliminazione di enzalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP2C8 gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 326%, mentre la C_{max} di enzalutamide è diminuita del 18%. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 77% mentre la C_{max} è diminuita del 19%. Gli inibitori potenti (p. es. gemfibrozil) del CYP2C8 devono essere evitati o usati con cautela durante il trattamento con enzalutamide. Se il paziente deve essere trattato in modo concomitante con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). *Inibitori del CYP3A4.* Il CYP3A4 ha un ruolo minore nel metabolismo di enzalutamide. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 41% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 27% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Xtandi è somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4. *Induttori del CYP2C8 e del CYP3A4.* In seguito alla somministrazione orale di rifampicina (600 mg una volta al giorno), induttore moderato del CYP2C8 e induttore potente del CYP3A4, a soggetti maschi sani, l'AUC della somma di enzalutamide e metabolita attivo è diminuita del 37% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Quando Xtandi viene co-somministrato con induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 non è necessario alcun aggiustamento della dose. **Potenziale interferenza di enzalutamide sull'esposizione ad altri medicinali.** *Induzione enzimatica.* Enzalutamide è un induttore potente degli enzimi e aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori, pertanto è prevedibile l'interazione con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può essere sostanziale, e portare a perdita o a riduzione dell'effetto clinico. Vi è anche un aumentato rischio di formazione di metaboliti attivi. Gli enzimi che possono essere indotti includono il CYP3A nel fegato e nell'intestino, il CYP2B6, il CYP2C9, il CYP2C19 e l'uridina 5'-difosilglucuronosiltransferasi (UGTs - glucuronide legata ad enzimi). Anche la proteina di trasporto P-gp può essere indotta e probabilmente possono esserlo anche altri trasportatori, ad esempio la proteina 2 associata alla multi resistenza ai farmaci (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) e il polipeptide di trasporto di anioni organici 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1). Studi in vivo hanno mostrato che enzalutamide è un induttore potente del CYP3A4 e un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19. La co-somministrazione di enzalutamide (160 mg una volta al giorno) con dosi orali singole di substrati suscettibili del CYP in pazienti con cancro della prostata ha determinato una riduzione dell'86% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione del 56% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e una riduzione del 70% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19). Anche l'UGT1A1 potrebbe essere stata indotta. In uno studio clinico condotto in pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, Xtandi (160 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (75 mg/m² in infusione ogni 3 settimane). L'AUC di docetaxel è diminuita del 12% [rapporto medio geometrico (Geometric Mean Ratio, GMR) = 0,882 (CI 90%: 0,767; 1,02)], mentre la C_{max} è diminuita del 4% [GMR = 0,963 (CI 90%: 0,834; 1,11)]. Sono attese interazioni con alcuni medicinali che sono eliminati attraverso metabolizzazione o con trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e non sono facili da eseguire aggiustamenti della dose sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi farmaci devono essere evitati o utilizzati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo si sospetta essere più elevato in pazienti che assumono induttori enzimatici. I gruppi di medicinali che possono essere coinvolti includono, ma non sono limitati a: • Analgesici (p. es. fentanyl, tramadolo) • Antibiotici (p. es. claritromicina, doxiciclina) • Farmaci antineoplastici (p. es. cabazitaxel) • Antiepilettici (p. es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato) • Antipsicotici (p. es. aloperidolo) • Antitrombotici (p. es. acenocumarolo, warfarin, clopidogrel) • Betabloccanti (p. es. bisoprololo, propranololo) • Calcioantagonisti (p. es. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil) • Glicosidi cardiaci (p. es. digossina) • Corticosteroidi (p. es. desametasone, prednisolone) • Antivirali HIV (p. es. indinavir, ritonavir) • Ipnotici (p. es. diazepam, midazolam, zolpidem) • Immunosoppressori (p. es. tacrolimus) • Inibitori della pompa protonica (p. es. omeprazolo) • Statine metabolizzate dal CYP3A4 (p. es. atorvastatina, simvastatina) • Farmaci tiroidei (p. es. levotiroxina). Il potenziale di induzione completo di enzalutamide potrebbe non evidenziarsi fino a circa un mese dall'inizio del trattamento, quando le concentrazioni plasmatiche di enzalutamide hanno raggiunto lo steady state, anche se alcuni effetti di induzione possono manifestarsi prima. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati di CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 devono essere valutati per un'eventuale perdita di effetti farmacologici (o aumento degli effetti nei casi in cui si formino metaboliti attivi) nel primo mese di trattamento con enzalutamide, e deve essere considerato un appropriato aggiustamento della dose. In considerazione della lunga emivita di enzalutamide (5,8 giorni, vedere paragrafo 5.2), gli effetti sugli enzimi possono protrarsi per un mese o più dopo il termine del trattamento con enzalutamide. Quando il trattamento con enzalutamide viene interrotto, potrebbe essere necessaria una graduale riduzione della dose dei medicinali co-somministrati. *Substrati del CYP1A2 e del CYP2C8.* Enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha causato un cambiamento clinicamente significativo dell'AUC o della C_{max} della caffeina (substrato del CYP1A2) o del pioglitazone (substrato del CYP2C8). L'AUC del pioglitazone è aumentata del 20% mentre la C_{max} è diminuita del 18%. L'AUC e la C_{max} della caffeina sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 4%. Quando un substrato del CYP1A2 o del CYP2C8 è co-somministrato con Xtandi, non sono indicati aggiustamenti della dose. *Substrati del P-gp.* Dati *in vitro* indicano che enzalutamide può essere un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp. L'effetto di enzalutamide sui substrati del P-gp non è stato valutato *in vivo*; tuttavia, nelle condizioni di uso clinico, enzalutamide può essere un induttore del P-gp attraverso l'attivazione del recettore nucleare del pregnano (Nuclear Pregnane Receptor, PXR). I medicinali con un intervallo terapeutico ristretto che sono substrati della P-gp (p. es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina) devono essere utilizzati con cautela quando vengono somministrati contemporaneamente a Xtandi e possono richiedere un aggiustamento della dose per mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali. *Substrati di BCRP, MRP2 e OAT3 e OCT1.* Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione di BCRP, di MRP2 (nell'intestino) e del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) (a livello sistemico) non può essere esclusa. Teoricamente, quindi, l'induzione di questi trasportatori è possibile e al momento l'effetto non è noto. *Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT.* Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Xtandi con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, disopiramide) o di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4). **Effetto del cibo sull'esposizione a enzalutamide.** Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla portata dell'esposizione a enzalutamide. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto all'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.

Donne potenzialmente fertili. Non sono disponibili dati nell'uomo sull'uso di Xtandi in gravidanza e questo medicinale non deve essere usato in donne potenzialmente fertili. Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in stato di gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6). **Contraccezione maschile e femminile.** Non è noto se enzalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Nel caso in cui il paziente svolga attività sessuale con una donna in stato di gravidanza, è richiesto l'uso del profilattico durante il trattamento con enzalutamide e nei 3 mesi successivi. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, devono essere utilizzati il profilattico e un altro metodo contraccettivo durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). **Gravidanza.** Enzalutamide non è indicato nelle donne. Enzalutamide è controindicato nelle donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6). **Allattamento.** Enzalutamide non è indicato nelle donne. Non è noto se enzalutamide è presente nel latte materno. Enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3). **Fertilità.** Studi negli animali hanno dimostrato che enzalutamide influenza il sistema riproduttivo in ratti e cani maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Xtandi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari essendo stati riferiti episodi psichiatrici e neurologici incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati dei possibili rischi di andare incontro a eventi psichiatrici o neurologici durante la guida o l'uso di macchinari. Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza. Le reazioni avverse più comuni sono astenia/affaticamento, vampate di calore, fratture e ipertensione. Le altre reazioni avverse importanti comprendono cadute, disturbi cognitivi e neutropenia. Nello 0,4% dei pazienti trattati con enzalutamide, nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo, e nello 0,3% dei pazienti trattati con bicalutamide si sono verificate convulsioni. Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.4). **Elenco tabellare delle reazioni avverse.** Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate di seguito, in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate in studi clinici controllati e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi MEDRA	Reazione avversa e frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: leucopenia, neutropenia Non nota [*] : trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota [*] : edema facciale, edema della lingua, edema delle labbra, edema faringeo
Disturbi psichiatrici	Comune: ansia Non comune: allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Comune: cefalea, compromissione della memoria, amnesia, disturbi dell'attenzione, sindrome delle gambe senza riposo Non comune: disturbi cognitivi, convulsioni [†] Non nota [*] : sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Comune: cardiopatia ischemica [‡] Non nota [*] : prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampate di calore, ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non nota [*] : nausea, vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: secchezza della cute, prurito Non nota [*] : eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: fratture ^{†**} Non nota [*] : mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: astenia/affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune: cadute

^{*}Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing. [†]come valutato da ristrette SMQ (Standardised MedDRA Queries) di "Convulsioni" incluse convulsioni, convulsioni del grande male, crisi parziali complesse, crisi parziali e stato epilettico. Ciò include rari casi di convulsioni con complicanze che portano alla morte. [‡]Come valutato da ristrette SMQs di "infarto del miocardio" e "altre malattie cardiache ischemiche" inclusi i seguenti termini preferenziali osservati in almeno due pazienti in studi di fase III randomizzati, controllati verso placebo: angina pectoris, coronaropatia, infarto miocardico, infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, angina instabile, ischemia miocardica e arteriosclerosi dell'arteria coronaria. ^{†**}Comprendono tutti i termini preferenziali con la parola "frattura" nelle ossa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. Convulsioni. In studi clinici controllati, 13 pazienti (0,4%) su 3179 pazienti trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre un paziente ($< 0,1\%$) che ha ricevuto il placebo e un paziente (0,3%) che ha ricevuto bicalutamide hanno presentato convulsioni. La dose sembra essere un importante fattore predittivo del rischio di convulsioni, come evidenziato dai dati preclinici e dai dati ottenuti in uno studio con aumento progressivo della dose. Negli studi clinici controllati, i pazienti con pregresse convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni sono stati esclusi. Nello studio 9785-CL-0403 (UPWARD) a braccio singolo condotto per valutare l'incidenza delle convulsioni in pazienti con fattori predisponenti le convulsioni (l'1,6% dei quali aveva avuto una storia di convulsioni), 8 dei 366 (2,2%) pazienti trattati con enzalutamide hanno avuto esperienza di convulsioni. La durata mediana del trattamento era stata di 9,3 mesi. Il meccanismo attraverso il quale enzalutamide può ridurre la soglia delle convulsioni non è noto, ma potrebbe essere correlato a dati di studi *in vitro* che dimostrano come enzalutamide e il suo metabolita attivo si legano e possono inibire l'attività del canale del cloruro controllato dall'Acido Gamma Ammino Butirrico (GABA). **Malattia ischemica cardiaca.** In studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, la malattia ischemica cardiaca si è verificata nel 2,5% dei pazienti trattati con enzalutamide e ADT, confrontata con l'1,3% dei pazienti trattati con placebo e ADT. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio.

Non vi sono antidoti per enzalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con enzalutamide deve essere interrotto e devono essere iniziate misure generali di supporto tenendo conto dell'emivita di 5,8 giorni. I pazienti possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di convulsioni in seguito a sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni, codice ATC: L02BB04. **Meccanismo d'azione.** È noto che il cancro della prostata è sensibile agli androgeni e risponde all'inibizione del segnale dei recettori degli androgeni. Nonostante livelli sierici di androgeni bassi o non identificabili, il segnale del recettore degli androgeni continua a favorire la progressione della malattia. La stimolazione della crescita delle cellule tumorali attraverso il recettore degli androgeni richiede la localizzazione nucleare e il legame con il DNA. Enzalutamide è un potente inibitore del segnale del recettore degli androgeni che viene bloccato a diversi livelli. Enzalutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, e di conseguenza inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e inibisce l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. In studi preclinici enzalutamide ha mostrato di non avere attività di agonista sui recettori degli androgeni. **Effetti farmacodinamici.** In uno studio clinico di fase 3 (AFFIRM) condotto su pazienti nei quali la chemioterapia con doce-

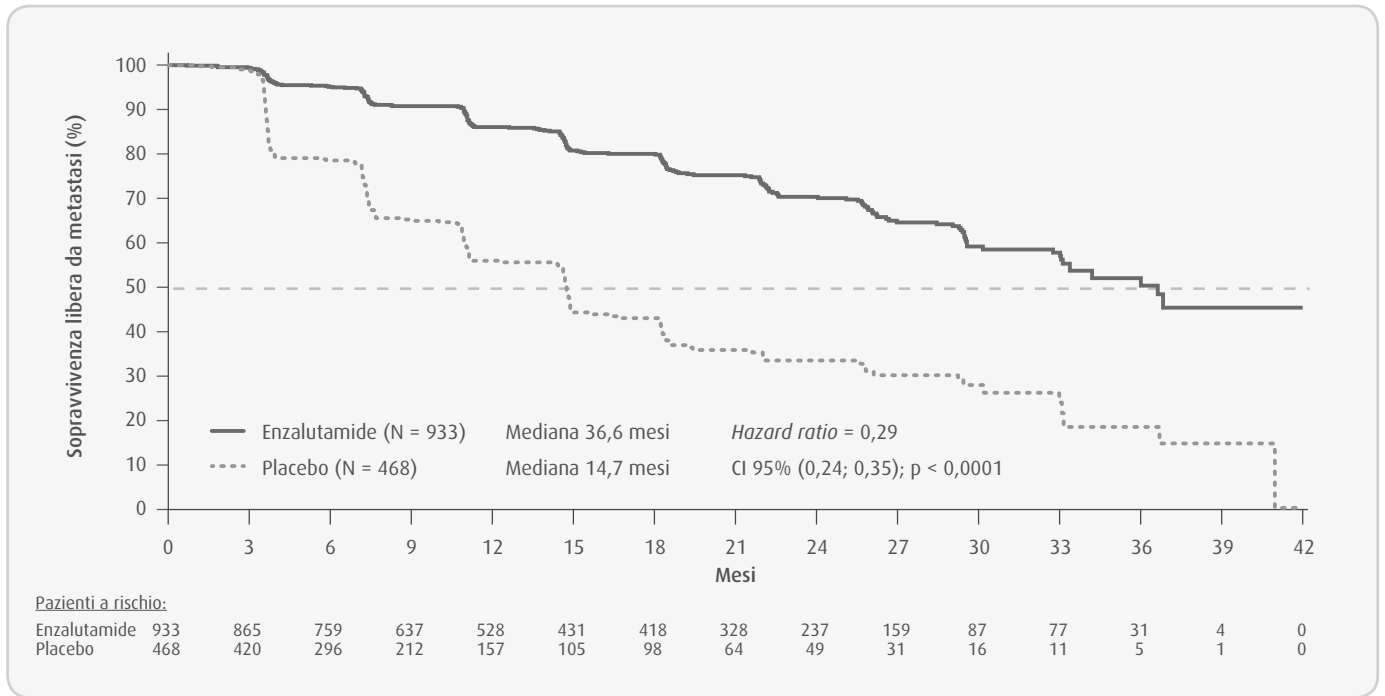
taxel era fallita, nel 54% dei pazienti trattati con enzalutamide, rispetto all'1,5% dei pazienti che avevano ricevuto placebo, si è verificata una riduzione di almeno il 50% dei livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) rispetto al basale. In un altro studio clinico di fase 3 (PREVAIL) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti trattati con enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA, significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 78,0% rispetto al 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$). In uno studio clinico di fase 2 (TERRAIN) in pazienti naïve alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto bicalutamide, 82,1% rispetto al 20,9% (differenza = 61,2%, $p < 0,0001$). In un studio a braccio singolo (9785-CL-0410) in pazienti precedentemente trattati per almeno 24 settimane con abiraterone (più prednisone), il 22,4% ha avuto una diminuzione nei livelli di PSA $\geq 50\%$ rispetto al baseline. Considerando il precedente trattamento con chemioterapia, la percentuale di risultati dei pazienti con un decremento $\geq 50\%$ nei livelli di PSA è stata del 22,1% e del 23,2%, rispettivamente per il gruppo di pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia e per il gruppo di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia. Nello studio clinico MDV3100-09 (STRIVE) nel CRPC metastatico e non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale $>50\%$), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano bicalutamide, 81,3% rispetto a 31,3% (differenza = 50%, $p < 0,0001$). Nello studio clinico MDV3100-14 (PROSPER) nel CRPC non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale $>50\%$), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano placebo, 76,3% rispetto a 2,4% (differenza = 73,9%, $p < 0,0001$). **Efficacia e sicurezza clinica.** L'efficacia di enzalutamide è stata determinata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, di fase III [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM) e MDV3100-03 (PREVAIL)], condotti in pazienti con carcinoma prostatico in progressione nei quali era fallita la terapia di deprivazione androgenica [analogo dell'LHRH o dopo orchiectomia bilaterale]. Nello studio PREVAIL sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico, naïve alla chemioterapia, mentre nello studio AFFIRM sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto docetaxel; e nello studio PROSPER sono stati arruolati pazienti con CRPC non metastatico. Tutti i pazienti hanno proseguito il trattamento con un analogo dell'LHRH o erano stati sottoposti a orchiectomia bilaterale. Nel braccio di trattamento attivo, Xtandi è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg al giorno. In tutti e tre gli studi clinici, i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto placebo e ai pazienti è stato consentito, ma non imposto, l'uso di prednisone (massima dose giornaliera consentita pari a 10 mg di prednisone o equivalente). Le variazioni indipendenti della concentrazione sierica di PSA non sono necessariamente predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti e tre gli studi è stata raccomandata la prosecuzione del trattamento in studio fino al momento in cui i pazienti avessero soddisfatto i criteri di interruzione specificati di seguito per ogni studio. **Studio MDV3100-14 (PROSPER) (pazienti con CRPC non metastatico).** Nello studio PROSPER sono stati arruolati 1401 pazienti con CRPC non metastatico ad alto rischio, asintomatico, che hanno continuato la terapia di deprivazione androgenica (ADT, androgen deprivation therapy, definita come trattamento con analoghi del LHRH o precedente orchiectomia bilaterale). I pazienti dovevano presentare un tempo di duplicazione del PSA ≤ 10 mesi, livelli di PSA ≥ 2 ng/ml, e l'assenza di metastasi doveva essere confermata da una revisione svolta a livello centrale, in modo indipendente e in cieco (BICR). Sono stati ammessi pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (NYHA classe I o II), e pazienti che assumevano medicinali associati all'abbassamento della soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con una precedente storia di convulsioni, una condizione che avrebbe potuto predisporli alle convulsioni, o alcuni trattamenti precedenti per il cancro della prostata (cioè chemioterapia, ketoconazolo, abiraterone acetato, aminoglutetimide e/o enzalutamide). I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide alla dose di 160mg una volta al giorno (N=933) o placebo (N=468). I pazienti sono stati stratificati in base al tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT) (< 6 mesi o > 6 mesi) e all'uso di agenti bone targeting (sì o no). Le caratteristiche demografiche e al basale tra i due bracci del trattamento erano ben bilanciate. Alla randomizzazione, l'età mediana era 74 anni nel braccio enzalutamide e 73 anni nel braccio placebo. All'interno dello studio, gran parte dei pazienti (circa il 71%) erano caucasici; il 16% erano asiatici e il 2% erano neri. L'81% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 0 e il 19% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 1. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (metastasi free-survival, MFS), definito come il tempo a partire dalla randomizzazione fino alla progressione radiografica o al decesso qualunque si fosse verificato per primo entro 112 giorni dal termine del trattamento avvenuto senza evidenze di progressione radiografica, se non verificatesi in precedenza. Gli endpoint secondari verificati nel corso dello studio sono stati il tempo di progressione del PSA, il tempo all'utilizzo di una nuova terapia antineoplastica confrontata col placebo (TTA), la sopravvivenza complessiva (Overall survival, OS). Endpoint secondari aggiuntivi includevano il tempo al primo utilizzo di chemioterapici citotossici e il tempo di sopravvivenza libera da chemioterapia. Vedere i risultati sotto (Tabella 2). Enzalutamide ha dimostrato una riduzione del 71% statisticamente significativa rispetto al rischio relativo di progressione radiografica o morte confrontata col placebo [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. L'MFS mediana è stata di 36,6 mesi (95% CI: 33,1, NR) nel braccio enzalutamide rispetto ai 14,7 mesi (95% CI: 14,2, 15,0) nel braccio placebo. Risultati coerenti in termini di MFS sono stati osservati in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, compresi PSADT (< 6 mesi o ≥ 6 mesi), regione demografica (nord America, Europa, resto del mondo), età (< 75 o ≥ 75 anni), utilizzo precedente di una terapia bone targeting (sì o no).

Tabella 2: Sommario dei risultati di efficacia nello studio PROSPER (analisi intent-to-treat)

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da metastasi		
Numero di eventi (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	
Endpoint chiave secondari di efficacia		
Tempo alla progressione del PSA		
Numero di eventi (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	
Tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica		
Numero di eventi (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	

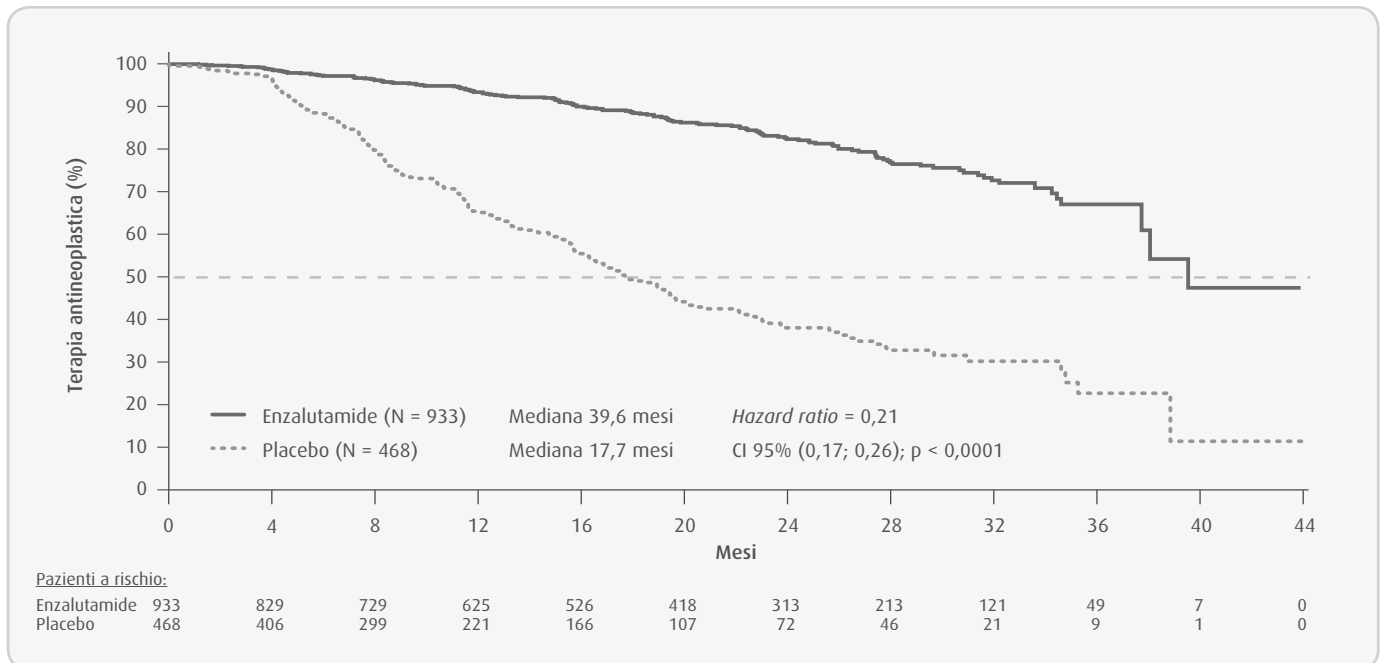
NR = non raggiunto. ¹Basato sulle stime Kaplan-Meier. ²HR è basato sul modello di regressione di Cox (in cui il trattamento è l'unica covariata) stratificato per il tempo di duplicazione del PSA e l'utilizzo precedente o concomitante con un agente bone targeting. HR è relativo a placebo e valori. < 1 sono a favore di enzalutamide. ³Il valore di P è basato sul test stratificato log-rank in base al tempo di duplicazione del PSA (< 6 mesi, ≥ 6 mesi) e l'utilizzo precedente o concomitante di agenti bone targeting (sì, no).

Figura 1: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da metastasi nello studio PROSPER (analisi intent to treat)



Ad oggi, la sopravvivenza complessiva è stata valutata tramite due analisi ad interim pre-specificate; la prima al momento dell'MFS finale (n=165) [HR=0,80 (CI 95%: 0,58;1,09), p=0,1519] e la seconda analisi ad interim (n=288) [HR=0,83 (CI 95%: 0,65; 1,06), p=0,1344]. La mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento e nessuna delle due analisi ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento. Enzalutamide ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 93% del rischio relativo di progressione del PSA rispetto al placebo [HR = 0,07 (95% CI: 0,05;0,08), p < 0,0001]. Il tempo mediano di progressione del PSA è stato di 37,2 mesi (95% CI: 33,1; NR) nel braccio enzalutamide rispetto a 3,9 mesi (95% CI: 3,8; 4,0) nel braccio placebo. Enzalutamide ha dimostrato un ritardo statisticamente significativo rispetto a placebo nel tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica confrontata col placebo [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Il tempo mediano di inizio di una nuova terapia antineoplastica è stato 39,6 mesi (95% CI: 37,7; NR) nel braccio enzalutamide, rispetto a 17,7 mesi nel braccio placebo (95% CI: 16,2; 19,7).

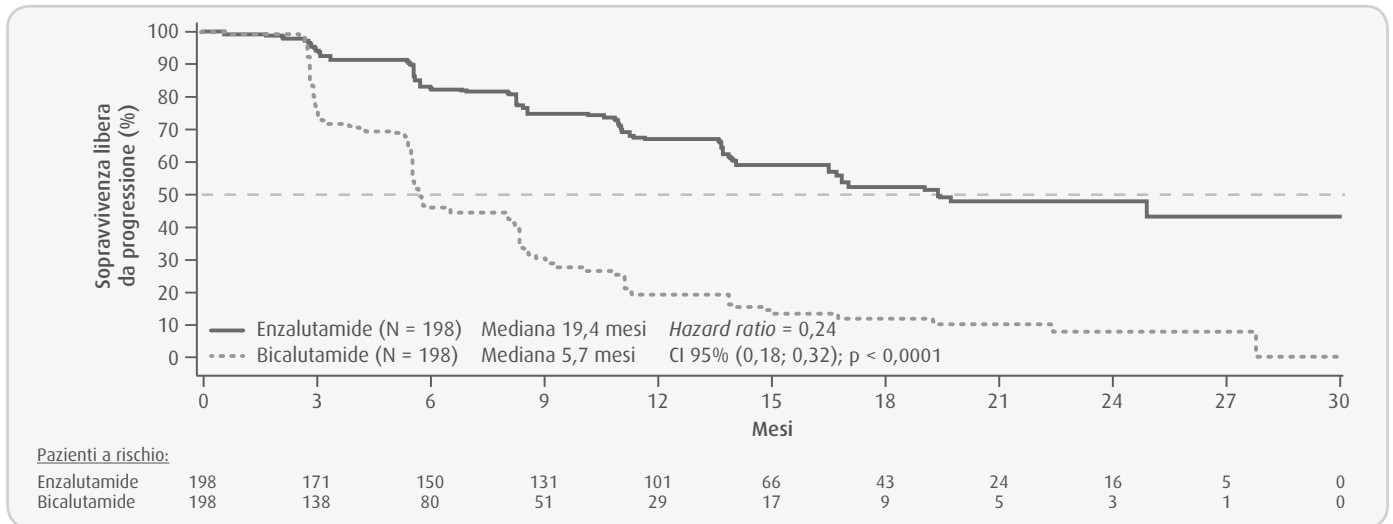
Figura 2: Curve di Kaplan Meier, del tempo di inizio di una nuova terapia antineoplastica nello studio PROSPER (analisi intent to treat)



Studio MDV3100-09 (STRIVE) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico/non metastatico).

Lo studio STRIVE ha arruolato 396 pazienti con CRPC metastatico o non metastatico che presentavano progressione biochimica o radiografica della malattia nonostante una terapia primaria di deprivazione androgenica e che erano stati randomizzati a ricevere sia enzalutamide alla dose di 160mg una volta al giorno (N=198) o bicalutamide alla dose di 50 mg al giorno (N=198). L'endpoint primario era la PFS definita come tempo dalla randomizzazione alla prima evidenza obiettiva di progressione radiografica, progressione del PSA o decesso nel corso dello studio. La mediana di PFS è stata di 19,4 mesi (95% CI: 16,5; non raggiunta) nel gruppo enzalutamide rispetto ai 5,7 mesi del gruppo bicalutamide (95% CI: 5,6; 8,1) [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Un beneficio coerente in termini di PFS di enzalutamide rispetto a bicalutamide è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti. Nel sottogruppo dei pazienti non metastatici (N=139) un totale di 19 pazienti su 70 (27,1%) trattati con enzalutamide e 49 su 69 (71,0%) trattati con bicalutamide avevano presentato eventi PSF (in totale 68 eventi). L'HR è stato 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) e il tempo mediano all'insorgenza di un evento PSF non è stato raggiunto nel gruppo enzalutamide rispetto agli 8,6 mesi del gruppo bicalutamide.

Figura 3: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da progressione all'interno dello studio STRIVE (analisi *intent to treat*)



Studio 9785-Cl-0222 (TERRAIN) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico). Lo studio TERRAIN ha arruolato 375 pazienti con CRPC metastatico naïve alla chemioterapia e alla terapia antiandrogena, con CRPC metastatico che erano stati randomizzati a ricevere sia enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N=184) o bicalutamide alla dose di 50 mg al giorno (N=191). La PFS mediana è stata 15,7 mesi per i pazienti in trattamento con enzalutamide e 5,8 mesi per i pazienti con bicalutamide [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. La sopravvivenza libera da progressione era stata definita come evidenza obiettiva della progressione radiografica della malattia mediante revisione centralizzata, eventi scheletrici correlati, nuova terapia antineoplastica o morte per qualsiasi causa, qualunque si fosse verificato per primo. Un consistente beneficio di PSF è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-definiti.

Studio MDV3100-03 (PREVAIL) (pazienti naïve alla chemioterapia con CRPC metastatico). Un totale di 1.717 pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, naïve alla chemioterapia, è stato randomizzato 1:1 a ricevere enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno (N = 872) oppure placebo per via orale una volta al giorno (N = 845). Sono stati inclusi anche pazienti con patologia viscerale, pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe New York Heart Association, NYHA, I o II) e pazienti che assumevano medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da una patologia che poteva predisporre alle convulsioni e i pazienti con dolore da moderato a severo dovuto al carcinoma prostatico. Il trattamento in studio è stato proseguito fino alla progressione della malattia (evidenza di progressione radiologica, un evento scheletrico o progressione clinica) e all'inizio di una chemioterapia citotossica o di un farmaco sperimentale, oppure fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche di malattia al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana è stata di 71 anni (intervallo 42-93) e la distribuzione razziale è stata la seguente: 77% caucasici, 10% asiatici, 2% neri e 11% di altra razza o razza non nota. Il sessantotto per cento (68%) dei pazienti presentava un punteggio *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dello stato di *performance* pari a 0 e il 32% dei pazienti aveva un punteggio ECOG dello stato di *performance* pari a 1. La valutazione del dolore al basale è stata di 0-1 (asintomatici) nel 67% dei pazienti e di 2-3 (lievemente sintomatici) nel 32% dei pazienti, come definito nel *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) (il dolore più intenso nelle ultime 24 ore su una scala da 0 a 10). Il 45% circa dei pazienti aveva una patologia misurabile dei tessuti molli all'ingresso nello studio e il 12% dei pazienti presentava metastasi viscerali (polmonari e/o epatiche). Gli endpoint co-primari di efficacia sono stati la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (*radiographic progression-free survival*, rPFS). In aggiunta agli endpoint co-primari, il beneficio è stato determinato anche tramite il tempo all'inizio della chemioterapia citotossica, la migliore risposta complessiva dei tessuti molli, il tempo al primo evento scheletrico, la risposta PSA (riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale), il tempo alla progressione del PSA e il tempo al peggioramento del punteggio totale FACT-P. La progressione radiologica è stata determinata tramite acquisizione di immagini sequenziali, come definito in base ai criteri del PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) (per le lesioni ossee) e/o ai criteri RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (per le lesioni dei tessuti molli). La rPFS è stata analizzata tramite valutazione radiologica della progressione con revisione centrale. All'analisi *ad interim* pre-specificata per la sopravvivenza complessiva nel momento in cui sono stati osservati 540 decessi, il trattamento con enzalutamide ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva in confronto al trattamento con placebo, con una riduzione del 29,4% del rischio di decesso [Hazard Ratio (HR)=0,706 (CI 95%: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. Nel momento in cui sono stati osservati 784 decessi, è stata condotta un'analisi aggiornata della sopravvivenza. I risultati di questa analisi erano in accordo con quelli ottenuti dall'analisi *ad interim* (Tabella 3, Figura 4). Nell'analisi aggiornata, il 52% dei pazienti trattati con enzalutamide e l'81% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto terapie per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

Tabella 3: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analisi <i>ad interim</i> pre-specificata		
Numero di decessi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valore p ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Analisi aggiornata della sopravvivenza		
Numero di decessi (%)	368 (42,4%)	416 (49,2%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valore P ¹	p = 0,0002	
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	

NR = Non raggiunto.

¹Il valore p è derivato da un *log-rank test* non stratificato.

²L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale non stratificato. Un HR <1 è a favore di enzalutamide NR, non raggiunto.

Figura 4: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva basate sull'analisi aggiornata della sopravvivenza nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

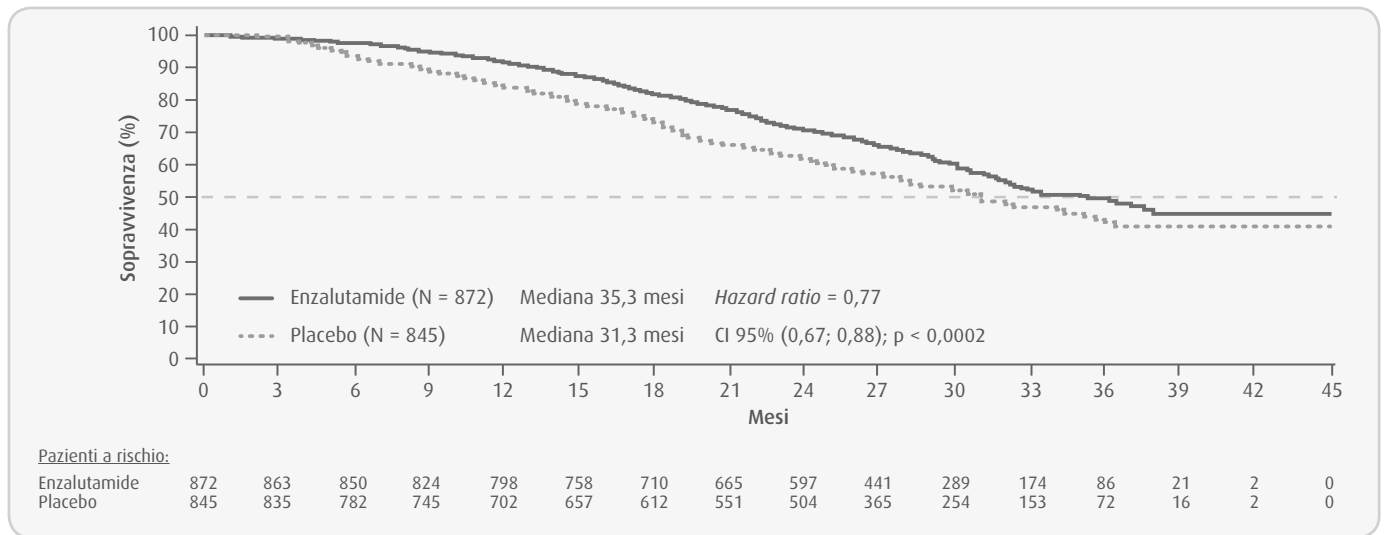


Figura 5: Analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva per sottogruppi: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95% nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

Sottogruppo	Numero di pazienti Enzalutamide/Placebo	Hazard Ratio per la morte (CI 95%)
Tutti i pazienti	872/845	0,77 (0,67; 0,88)
ECOG Performance Status al basale = 0	584/585	0,80 (0,67; 0,96)
ECOG Performance Status al basale = 1	288/260	0,68 (0,54; 0,86)
Età < 75 anni	555/553	0,87 (0,72; 1,04)
Età ≥ 75 anni	317/292	0,62 (0,50; 0,78)
Area geografica - Nord America	218/208	0,88 (0,66; 1,17)
Area geografica - Europa	465/446	0,74 (0,61; 0,90)
Area geografica - Resto del Mondo	189/191	0,71 (0,52; 0,97)
Patologia viscerale (polmone e/o fegato) - Si	98/106	0,69 (0,48; 1,01)
Patologia viscerale (polmone e/o fegato) - No	774/739	0,78 (0,67; 0,91)

0,0 0,5 1,0 1,5
A favore di Enzalutamide A favore di Placebo

All'analisi pre-specificata della rPFS è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione dell'81,4% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,19 (CI 95%: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Centodiciotto (14%) pazienti trattati con enzalutamide e 321 (40%) pazienti trattati con placebo hanno presentato un evento. La rPFS mediana non è stata raggiunta (CI 95%: 13,8; non raggiunto) nel gruppo di trattamento con enzalutamide ed è stata di 3,9 mesi (CI 95%: 3,7; 5,4) nel gruppo di trattamento con placebo (Figura 6). Un beneficio costante in termini di rPFS è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti (per es. età, performance ECOG al basale, PSA e LDH al basale, punteggi di Gleason alla diagnosi e malattia viscerale allo screening). Un'analisi pre-specificata di follow-up della rPFS, basata sulla valutazione della progressione radiologica da parte dello sperimentatore, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione del 69,3% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,31 (CI 95%: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. La rPFS mediana è stata di 19,7 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,4 mesi nel gruppo placebo. Al momento dell'analisi primaria erano stati randomizzati 1.633 pazienti.

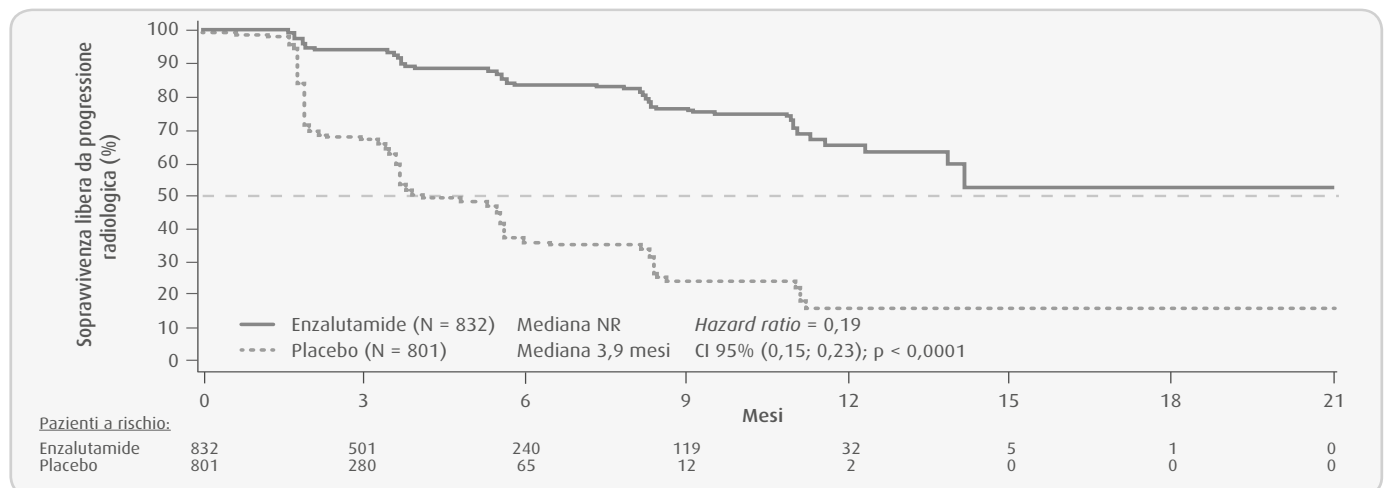


Figura 6: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiologica nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

In aggiunta agli endpoint co-primari di efficacia, miglioramenti statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nei seguenti endpoint definiti in modo prospettico. Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica è stato di 28,0 mesi per i pazienti che ricevevano enzalutamide e 10,8 mesi per i pazienti che ricevevano un placebo [HR = 0,35 (CI 95%: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$]. La percentuale di pazienti trattati con enzalutamide con malattia misurabile al basale che hanno ottenuto una risposta obiettiva dei tessuti molli è stata del 58,8% (CI 95%: 53,8; 63,7) in confronto al 5,0% (CI 95%: 3,0; 7,7) dei pazienti che ricevevano un placebo. La differenza assoluta in termini di risposta obiettiva dei tessuti molli tra i bracci enzalutamide e placebo è stata del 53,9% (CI 95%: 48,5; 59,1, $p < 0,0001$). Risposte complete sono state segnalate nel 19,7% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo e risposte parziali sono state segnalate nel 39,1% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo. Enzalutamide ha ridotto in misura significativa, pari al 28%, il rischio di evento scheletrico [HR = 0,718 (CI 95%: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Un evento scheletrico è stato definito come una radioterapia o chirurgia ossea dovuta al carcinoma prostatico, una frattura ossea patologica, una compressione della colonna vertebrale o una modifica della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha incluso 587 eventi scheletrici, tra cui 389 eventi (66,3%) costituiti da radioterapia ossea, 79 eventi (13,5%) da compressione della colonna vertebrale, 70 eventi (11,9%) da fratture ossee patologiche, 45 eventi (7,6%) da modifiche della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 22 eventi (3,7%) da chirurgia ossea. I pazienti che ricevevano enzalutamide hanno presentato una percentuale di risposta PSA totale (definita come una riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale) significativamente maggiore in confronto ai pazienti che ricevevano un placebo: 78,0% contro 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$). Il tempo mediano alla progressione del PSA in base ai criteri PCWG2 è stato di 11,2 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,8 mesi per i pazienti trattati con placebo [HR=0,17, (CI 95%: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$]. Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 37,5% il rischio di peggioramento di FACT-P in confronto al placebo ($p < 0,0001$). Il tempo mediano al peggioramento di FACT-P è stato di 11,3 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,6 mesi nel gruppo placebo. *Studio CRPC2 (AFFIRM) (pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto una chemioterapia)*. L'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti con CRPC metastatico che avevano ricevuto docetaxel e stavano assumendo un analogo dell'LHRH o avevano subito un'orchietomia sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, multicentrico di fase 3. Un totale di 1199 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno (n=800) o placebo una volta al giorno (n=399). Ai pazienti era consentito ma non richiesto di assumere prednisone (massima dose giornaliera consentita 10 mg di prednisone o equivalente). I pazienti randomizzati in ciascuno dei due bracci dovevano proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia (definita come progressione radiografica confermata della malattia o il verificarsi di eventi a carico dell'apparato scheletrico) e inizio di un nuovo trattamento antineoplastico sistemico, tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento. I seguenti dati demografici e le seguenti caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati nei due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (range 41-92 anni) con la seguente distribuzione per razza: i pazienti caucasici rappresentano il 93%, i neri il 4%, gli asiatici l'1% e gli altri gruppi il 2%. Il punteggio ECOG della performance era di 0-1 nel 91,5% dei pazienti e 2 nell'8,5% dei pazienti; il 28% ha ottenuto un punteggio alla scala BPI-SF ≥ 4 (media dell'intensità massima del dolore riferito dal paziente nel corso delle precedenti 24 ore calcolato per sette giorni prima della randomizzazione). La maggior parte dei pazienti (91%) presentava metastasi ossee e nel 23% vi era interessamento polmonare viscerale e/o epatico. All'ingresso nello studio, il 41% dei pazienti randomizzati presentava solo progressione del PSA, mentre il 59% dei pazienti mostrava una progressione radiografica. Il cinquantuno per cento (51%) dei pazienti era trattato con bifosfonati al basale. Dallo studio AFFIRM sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni (vedere il paragrafo 4.8) e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione $\geq 45\%$), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco atrio ventricolare (senza pacemaker permanente). L'analisi *ad interim* pre-specificata nel protocollo dopo 520 decessi ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa della sopravvivenza complessiva (*Overall Survival*) tra i pazienti trattati con enzalutamide e quelli trattati con placebo (Tabella 4 e Figure 7 e 8).

Tabella 4: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decessi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (CI 95%)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
Valore p ¹	$p < 0,0001$	
Hazard ratio (CI 95%) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR=Non raggiunto. ¹Il valore p è derivato da un test *log-rank* stratificato rispetto al punteggio ECOG (0-1 vs. 2) e rispetto al punteggio del dolore medio (<4 vs. ≥ 4). ²L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale stratificato. HR <1 favorevole a enzalutamide NR, non raggiunto

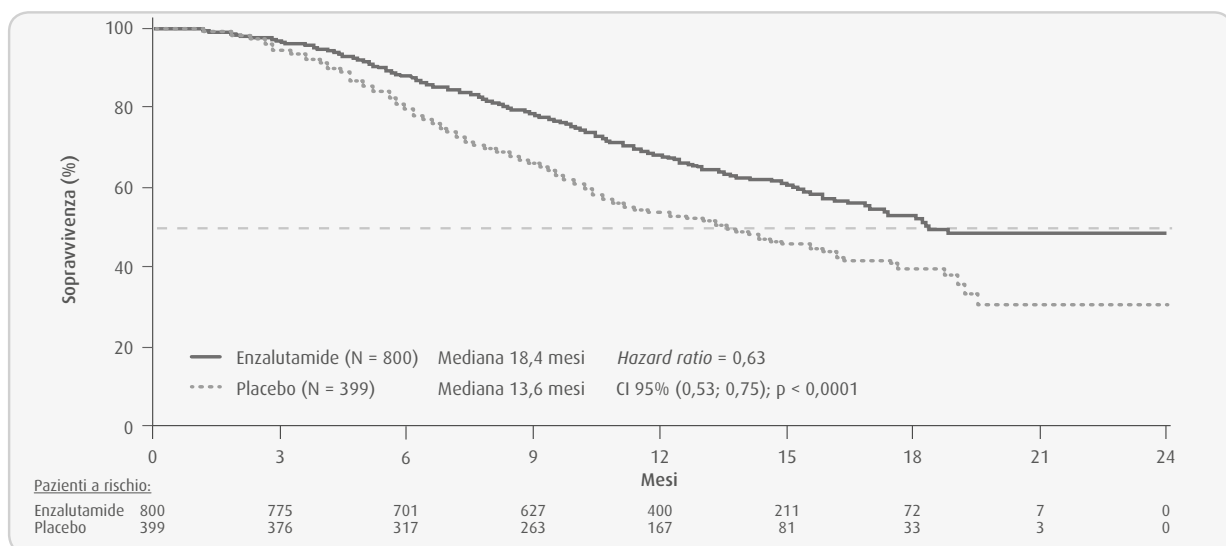


Figura 7: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza complessiva (Overall Survival) nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

Figura 8: Sopravvivenza complessiva (Overall Survival) per sottogruppi nello studio AFFIRM – Hazard Ratio e intervallo di confidenza 95%

Sottogruppo	Numero di pazienti Enzalutamide/ Placebo		Hazard Ratio per la morte (CI 95%)	Mediana dell'Overall Survival (mesi) Enzalutamide/ Placebo
Tutti i pazienti	800/399		0,63 (0,53-0,75)	18,4 / 13,6
Età				
< 65	232/130		0,63 (0,46-0,87)	- / 12,4
≥ 65	568/269		0,63 (0,51-0,78)	18,4 / 13,9
Punteggio ECOG al basale				
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
Punteggio del dolore medio al BPI-SF (domanda #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
Numero di regimi chemioterapici precedenti				
1	579/296		0,59 (0,48-0,73)	- / 14,2
≥ 2	221/103		0,74 (0,54-1,03)	15,9 / 12,3
Tipo di progressione all'ingresso nello studio				
Solo progressione del PSA	326/164		0,62 (0,46-0,83)	- / 19,5
Progressione radiografica ± progressione del PSA	470/234		0,64 (0,52-0,80)	17,3 / 13,0
Valore mediano del PSA al basale				
≤ (111,2 µg/L)	412/188		0,67 (0,50-0,89)	- / 19,2
> (111,2 µg/L)	388/211		0,62 (0,50-0,78)	15,3 / 10,3
Valore mediano dell'LDH al basale				
≤ (211 U/L)	411/192		0,63 (0,46-0,86)	- / 19,2
> (211 U/L)	389/205		0,61 (0,50-0,76)	12,4 / 8,5
Punteggio Gleason totale alla diagnosi				
≤ 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
Coinvolgimento polmonare e/o viscerale allo screening				
Sì	196/82		0,78 (0,56-1,09)	13,4 / 9,5
No	604/317		0,56 (0,46-0,69)	- / 14,2

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0
A favore di Enzalutamide A favore di Placebo

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Antigene Prostatico Specifico

Oltre al miglioramento della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) osservato, gli endpoint secondari chiave (progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione radiografica e tempo d'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico) favorito erano in favore di enzalutamide e si sono rivelati statisticamente significativi a seguito dell'aggiustamento per l'esecuzione di più test. La sopravvivenza senza progressione radiografica valutata dallo sperimentatore tramite i criteri RECIST v1.1 per i tessuti molli e la comparsa di 2 o più lesioni ossee alla scintigrafia ossea è stata di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,9 mesi per i pazienti che hanno ricevuto placebo [HR = 0,40, CI 95%: (0,35; 0,47); p < 0,0001]. L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee. La riduzione confermata del PSA del 50% o del 90% si è verificata rispettivamente nel 54,0% e nel 24,8% dei pazienti trattati con enzalutamide e rispettivamente nell'1,5% e nello 0,9% dei pazienti cui è stato somministrato placebo (p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 3,0 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,25, CI 95%: (0,20; 0,30) p < 0,0001]. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico è stato di 16,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 13,3 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,69, CI 95%: (0,57; 0,84); p < 0,0001]. Un evento a carico dell'apparato scheletrico è stato definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha rilevato 448 eventi a carico dell'apparato scheletrico, 277 dei quali (62%) riguardavano radiazioni alle ossa, 95 (21%) compressione del midollo spinale, 47 (10%) fratture ossee patologiche, 36 (8%) variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 7 (2%) interventi chirurgici alle ossa. *Studio 9785-CL-0410 (enzalutamide post abiraterone in pazienti con CRPC metastatico)*. Lo studio era a braccio singolo in 214 pazienti con progressione di CRPC metastatico che hanno ricevuto enzalutamide (160 mg una volta al giorno) dopo almeno 24 settimane di trattamento con abiraterone acetato più prednisone. La rPFS mediana (sopravvivenza senza progressione radiografica, endpoint primario dello studio) era di 8,1 mesi (95% CI: 6,1, 8,3). La OS mediana non è stata raggiunta. La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA (definita come diminuzione ≥ 50% rispetto al baseline) è stata del 22,4% (95% CI: 17,0, 28,6). Per i 69 pazienti che avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 7,9 mesi (95% CI: 5,5, 10,8). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 23,2% (95% CI: 13,9, 34,9). Per i 145 pazienti che non avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 8,1 mesi (95% CI: 5,7, 8,3). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 22,1% (95% CI: 15,6, 29,7). Anche se in alcuni pazienti è stata riscontrata una risposta limitata al trattamento con enzalutamide dopo abiraterone, la ragione di questo risultato non è attualmente conosciuta. Il disegno dello studio non poteva identificare i pazienti che avrebbero probabilmente beneficiato del trattamento, né l'ordine in cui enzalutamide e abiraterone dovrebbero essere sequenziati in modo ottimale. **Anziani.** Dei 3179 pazienti inclusi negli studi clinici controllati di fase III che hanno ricevuto enzalutamide, 2518 pazienti (79%) erano di età pari o superiore ai 65 anni e 1162 pazienti (37%) erano di età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti anziani e i pazienti più giovani. **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con enzalutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per quanto riguarda il carcinoma della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche.

Enzalutamide è scarsamente solubile in acqua. La solubilità di enzalutamide è aumentata da macrogliceridi caprilocaprilici come emulsionanti/tensioattivi. Negli studi preclinici, l'assorbimento di enzalutamide era aumentato quando enzalutamide era dissolto in macrogliceridi caprilocaprilici. La farmacocinetica di enzalutamide è stata valutata in pazienti affetti da cancro della prostata e in soggetti maschi sani. L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è di 5,8 giorni (range tra 2,8 e 10,2 giorni) e lo steady-state viene raggiunto nell'arco di circa un mese. Somministrato giornalmente per via orale, enzalutamide presenta un accumulo di 8,3 volte rispetto a una singola dose. Le variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche sono ridotte (rapporto picco-valle 1,25). L'eliminazione di enzalutamide avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con produzione di un metabolita attivo che ha attività pari

all'enzalutamide e circola più o meno con la medesima concentrazione plasmatica di enzalutamide. **Assorbimento.** L'assorbimento orale delle compresse rivestite con film di enzalutamide è stato valutato in volontari sani di sesso maschile dopo una dose singola di 160 mg di Xtandi - compresse rivestite con film, e per predire il profilo farmacocinetico allo steady-state sono stati utilizzati un modello e una simulazione di farmacocinetica. Sulla base di queste previsioni e di altri dati a supporto, il tempo mediano per raggiungere le massime concentrazioni plasmatiche di enzalutamide (C_{max}) è di 2 ore (range da 0,5 a 6 ore), e i profili farmacocinetici allo steady-state di enzalutamide e del suo metabolita attivo sono simili per la formulazione in compresse rivestite con film e per la formulazione in capsule molli di Xtandi. Dopo la somministrazione orale della formulazione in capsula molle (Xtandi 160 mg al giorno) nei pazienti con CRPC metastatico, i valori medi di C_{max} nel plasma allo steady-state per enzalutamide e il suo metabolita attivo sono rispettivamente 16,6 µg/mL (23% coefficiente di variazione [CV]) e 12,7 µg/mL (30% CV). Secondo uno studio di bilanciamento di massa condotto sull'uomo, l'assorbimento orale di enzalutamide è stimato essere pari ad almeno l'84,2%. Enzalutamide non è un substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) o proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP). Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sul grado di assorbimento. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto al cibo. **Distribuzione.** Il volume di distribuzione apparente medio (V/F) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è pari a 110 L (CV 29%). Il volume di distribuzione di enzalutamide è superiore al volume di acqua corporea totale, indicativo di un'abbondante distribuzione extravascolare. Gli studi nei roditori indicano che enzalutamide e il suo metabolita attivo possono attraversare la barriera ematoencefalica. Enzalutamide si lega alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, per il 97-98%. Il metabolita attivo si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. *In vitro* non c'è stato spiazzamento dal sito di legame con le proteine plasmatiche tra enzalutamide e altri prodotti medicinali con elevato legame proteico (warfarin, ibuprofene e acido salicilico). **Biotrasformazione.** Enzalutamide viene estesamente metabolizzato. Nel plasma umano sono presenti due metaboliti principali: N-desmetil enzalutamide (attivo) e un derivato dell'acido carbossilico (inattivo). Enzalutamide viene metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5); entrambi svolgono un ruolo nella formazione del metabolita attivo. *In vitro*, N-desmetil enzalutamide è metabolizzato nel metabolita acido carbossilico dalla carbossilesterasi 1, che svolge anche un ruolo secondario nel metabolismo di enzalutamide nel metabolita acido carbossilico. N-desmetil enzalutamide non è stata metabolizzata dagli enzimi CYP *in vitro*. Nelle condizioni di uso clinico enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4, un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19 e non ha effetti clinicamente rilevanti sul CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5). **Eliminazione.** Nei pazienti la clearance apparente media (CL/F) di enzalutamide varia tra 0,520 e 0,564 L/h. In seguito alla somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide, l'84,6% della radioattività viene recuperato entro 77 giorni post-dose: il 71,0% viene recuperato nelle urine (principalmente come metabolita inattivo, con tracce di enzalutamide e di metabolita attivo), e il 13,6% viene recuperato nelle feci (0,39% della dose come enzalutamide immodificata). I dati *in vitro* indicano che enzalutamide non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), o del trasportatore di cationi organici (OCT1); N-desmetil enzalutamide non è un substrato di P-gp o BCRP. I dati *in vitro* indicano che enzalutamide e i suoi principali metaboliti a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiscono i seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1. **Linearità.** Nell'intervallo di dose 40-160 mg non si osservano deviazioni significative rispetto alla proporzionalità della dose. I valori di C_{min} di enzalutamide e del metabolita attivo allo steady-state nei singoli pazienti sono rimasti costanti nel corso di un periodo superiore a un anno di terapia cronica, dimostrando una farmacocinetica lineare una volta raggiunto lo steady-state. **Compromissione renale.** Non è stato completato alcuno studio formale con enzalutamide in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale. I pazienti con creatinina sierica >177 µmol/L (2 mg/dL) sono stati esclusi dagli studi clinici. Secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con valori della clearance della creatinina calcolata (CrCL) ≥ 30 mL/min (stimati con la formula di Cockcroft-Gault). Enzalutamide non è stato valutato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (CrCL <30 mL/min) o malattia renale allo stadio finale, pertanto è necessaria cautela quando si trattano questi pazienti. È improbabile che enzalutamide venga eliminato in misura significativa mediante emodialisi intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua. **Compromissione epatica.** La compromissione epatica non ha un effetto pronunciato sull'esposizione complessiva a enzalutamide o ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, l'emivita di enzalutamide è raddoppiata in pazienti con severa compromissione epatica se confrontati con soggetti sani di controllo (10,4 giorni confrontati con 4,7 giorni), probabilmente in correlazione con una aumentata distribuzione tissutale. La farmacocinetica di enzalutamide è stata esaminata in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (n=6), moderata (n=8), o severa (n=8) al basale (rispettivamente classe Child-Pugh A, B o C) e in 22 soggetti appaiati di controllo con funzionalità epatica normale. Successivamente alla somministrazione di una singola dose da 160 mg di enzalutamide, l'AUC e la C_{max} di enzalutamide in soggetti con compromissione epatica lieve aumentano rispettivamente del 5% e del 24%, in soggetti con compromissione epatica moderata l'AUC aumenta del 29% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce dell'11%, rispettivamente e in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 5% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce del 41%, se confrontate con soggetti sani di controllo. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC in soggetti con compromissione lieve aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 19%, rispettivamente, e in soggetti con compromissione moderata l'AUC aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 17%, in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 34% e la C_{max} diminuisce del 27%, rispettivamente, se confrontati con soggetti sani di controllo. **Etnia.** La maggior parte dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici controllati (>74%) erano caucasici. Sulla base dei dati farmacocinetici ottenuti da studi condotti su pazienti giapponesi e cinesi affetti da carcinoma prostatico, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra le popolazioni. Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nella farmacocinetica di enzalutamide in altre razze. **Anziani.** Nell'analisi farmacocinetica su popolazione anziana non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sulla farmacocinetica di enzalutamide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

Nei topi in gravidanza, il trattamento con enzalutamide ha determinato un aumento dell'incidenza delle morti embriofetali e alterazioni esterne e scheletriche. Con enzalutamide non sono stati condotti studi tossicologici sulla riproduzione; tuttavia, in studi su ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane) sono state osservate atrofia, aspermia/ipospermia e ipertrofia/iperplasia nel sistema riproduttivo, in linea con l'attività farmacologica di enzalutamide. Negli studi su topi (4 settimane), ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane), i cambiamenti negli organi riproduttivi associati a enzalutamide sono stati riduzioni del peso degli organi con atrofia della prostata e dell'epididimo. Ipertrafia e/o iperplasia delle cellule di Leydig sono state osservate nel topo (4 settimane) e nel cane (39 settimane). Ulteriori cambiamenti dei tessuti riproduttivi comprendono: ipertrofia/iperplasia dell'ipofisi e atrofia delle vescicole seminali nei ratti e ipospermia testicolare e degenerazione dei tubuli seminiferi nei cani. Differenze di genere sono state osservate nelle ghiandole mammarie dei ratti (atrofia maschile e iperplasia lobulare femminile). I cambiamenti negli organi riproduttivi in entrambe le specie si sono dimostrati coerenti con l'attività farmacologica di enzalutamide e si sono riportati alla norma o parzialmente risolti dopo un periodo di recupero di 8 settimane. In nessuna delle due specie si sono evidenziati altri significativi cambiamenti anatomopatologici o dell'istopatologia in altri sistemi di organi, tra cui il fegato. Studi in ratte gravide hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono trasferiti al feto. Dopo somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide radiomarcata a ratte al giorno 14 della gravidanza alla dose di 30mg/kg (~1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel feto è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era più bassa di quella nel plasma materno, con un rapporto tessuto/plasma di 0,27. La radioattività nel feto è diminuita a 0,08 volte la concentrazione massima, 72 ore dopo la somministrazione. Studi in ratte in allattamento hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte. Dopo somministrazione orale di ¹⁴C-enzalutamide radiomarcata a ratte in allattamento alla dose di 30mg/kg (~1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel latte è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era 3,54 volte superiore a quella nel plasma materno. I risultati degli studi hanno mostrato inoltre che enzalutamide e/o i suoi metaboliti vengono trasferiti ai tessuti del ratto neonato attraverso il latte ed eliminati successivamente. In una batteria standard di test per la genotossicità *in vitro* e *in vivo*, enzalutamide è risultata negativa. In uno studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2, enzalutamide non ha mostrato potenziale carcinogenico (assenza di evidenze neoplastiche) alle dosi fino a 20 mg/kg al giorno (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), che risulta in livelli di esposizione plasmatica simili all'esposizione clinica (AUC_{24h} 322 µg.h/ml) in pazienti mCRPC che ricevevano 160 mg al giorno. In ratti, la somministrazione quotidiana per due anni di enzalutamide al dosaggio di 10-100 mg/kg/die causa un aumento dell'incidenza di numerosi tipi di tumore, in gran parte benigni. I maggiormente rappresentati sono stati tumori benigni delle cellule di Leydig, papilloma uroteliale e carcinoma della vescica urinaria. I tumori benigni delle cellule di Leydig erano attesi considerate le proprietà farmacologiche di questo farmaco antiandrogeno e non sono considerati rilevanti per l'uomo.

Il papilloma uroteliale e carcinoma della vescica urinaria sono stati considerati prevedibili a causa della struttura orizzontale della vescica urinaria del ratto che può andare incontro a concentrazione di urina e fenomeni irritativi prolungati da calcoli. Nello studio, calcoli e cristalli sono stati osservati nella vescica del ratto. Tuttavia, non può essere stabilito un evidente razionale meccanicistico che spieghi specificamente questa malignità, considerando che i livelli di esposizione, basati sull'AUC, che sono stati raggiunti nello studio, per enzalutamide e i suoi metaboliti, sono stati minori o simili a quelli in pazienti con cancro alla prostata alla dose raccomandata di 160 mg/die, la potenziale carcinogenicità per la vescica urinaria di enzalutamide negli umani non può essere esclusa. Altri tumori, che sono sempre potenzialmente correlabili alle caratteristiche farmacologiche comprendono il fibroadenoma della ghiandola mammaria e timomi benigni del timo nei maschi, tumori benigni a cellule della granulosa delle ovaie nelle femmine e adenomi ipofisari distali in entrambi i sessi. I livelli di esposizione raggiunti in questi studi nei ratti maschi alla settimana 26 a 100mg/kg/die per enzalutamide e i suoi metaboliti attivi M1 e M2 (AUC₂₄: enzalutamide ~457 µg.h/ml, M1 ~321 µg.h/ml, M2 ~35 µg.h/ml) erano inferiori o simili a quelli dei pazienti con cancro alla prostata alla dose raccomandata di enzalutamide (160 mg/day of AUC₂₄: enzalutamide ~322 µg.h/ml, M1 ~193 µg.h/ml, M2 ~278 µg.h/ml). *In vitro* enzalutamide non si è rivelato fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa. Ipromellosa acetato succinato. Cellulosa microcristallina. Silice colloidale anidra. Croscarmellosa sodica. Magnesio stearato. Rivestimento della compressa. Ipromellosa. Talco. Macrogol (8000). Titanio diossido (E171). Ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono richieste particolari condizioni di conservazione per questo medicinale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comprese rivestite con film 40 mg. Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 28 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 112 compresse rivestite con film (4 involucri).

Comprese rivestite con film 80 mg. Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 56 compresse rivestite con film (4 involucri).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Xtandi non deve essere manipolato da persone che non siano i pazienti o i loro assistenti, soprattutto da donne che siano o possano essere in gravidanza. Le compresse rivestite con film non devono essere tagliate o frantumate. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/002. 40 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PCTFE/ALU) 112 compresse - AIC 042868024/E

EU/1/13/846/003. 80 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PCTFE/ALU) 56 compresse - AIC 042868036/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Giugno 2013 Data dell'ultimo rinnovo: 8 Febbraio 2018

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Xtandi 40 mg - compresse rivestite con film - 112 compresse

AIC N. 042868024/E

Prezzo al pubblico: euro 6.226,96 (Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità sanitaria competente)

Classe di rimborsabilità: H

Classificazione ai fini della fornitura: RNRL (oncologo, urologo)

*Indicazione non rimborsata.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xtandi 40 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xtandi 40 mg capsule molli. Ciascuna capsula molle contiene 40 mg di enzalutamide. Eccipiente con effetti noti Ciascuna capsula molle contiene 57,8 mg di sorbitolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle. Capsule molli oblunghe (circa 20 mm x 9 mm) di colore da bianco a biancastro con impresso su un lato "ENZ" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Xtandi è indicato per • Il trattamento di uomini adulti con cancro della prostata non metastatico ad alto rischio resistente alla castrazione (castration resistant prostate cancer, CRPC) (vedi paragrafo 5.1).* • Il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1) • Il trattamento di uomini adulti con CRPC metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione Il trattamento con enzalutamide deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nel trattamento medico del cancro della prostata. Posologia La dose raccomandata è 160 mg di enzalutamide (4 capsule molli da 40 mg) in singola dose orale giornaliera. La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, LHRH) deve proseguire durante il trattamento dei pazienti non sottoposti a castrazione chirurgica. Se il paziente dimentica di assumere Xtandi all'ora consueta, la dose prescritta deve essere assunta il più vicino possibile all'orario previsto. Se il paziente ha dimenticato la dose per un'intera giornata, il trattamento deve essere ripreso il giorno successivo con la dose giornaliera abituale. Se il paziente manifesta tossicità di grado ≥ 3 o una reazione avversa intollerabile, la dose deve essere sospesa per una settimana o fino a quando i sintomi non migliorano a un grado ≤ 2 , quindi riprendere con la dose abituale o ridotta (120 mg o 80 mg) se giustificato. Uso concomitante con potenti inibitori del CYP2C8 Se possibile, l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP2C8 deve essere evitato. Se i pazienti devono essere trattati contemporaneamente con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno. Se la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP2C8 viene interrotta, la dose di enzalutamide deve essere riportata a quella precedente l'inizio del trattamento con l'inibitore potente del CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5).

Anziani In pazienti anziani non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Compromissione epatica In pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente Classe Child Pugh A, B o C) non è necessario l'aggiustamento della dose. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica severa è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Compromissione renale In pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario l'aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in pazienti con compromissione renale severa o con malattia renale allo stadio finale (vedere paragrafo 4.4). Popolazione pediatrica Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di enzalutamide nella popolazione pediatrica nell'indicazione del trattamento di uomini adulti con CRPC. Modo di somministrazione Xtandi è per uso orale. Le capsule molli non devono essere masticate, disciolte o aperte, ma devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.6 e 6.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Rischio di convulsioni L'uso di enzalutamide è stato associato a convulsioni (vedere paragrafo 4.8). La decisione di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano convulsioni deve essere considerata caso per caso. Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) nei pazienti trattati con Xtandi (vedere paragrafo 4.8). La PRES è un raro disturbo neurologico reversibile, che può presentarsi con sintomi in rapida evoluzione, tra cui crisi convulsive, mal di testa, confusione, cecità, e altri disturbi visivi e neurologici, con o senza ipertensione associata. Una diagnosi di PRES richiede la conferma tramite Imaging cerebrale, preferibilmente risonanza magnetica per immagini (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di Xtandi nei pazienti che sviluppano PRES. Uso concomitante con altri medicinali Enzalutamide è un potente induttore degli enzimi e può portare alla perdita di efficacia di molti medicinali usati comunemente (vedere esempi nel paragrafo 4.5). All'inizio del trattamento con enzalutamide deve quindi essere fatta una valutazione dei medicinali somministrati in modo concomitante. L'uso concomitante di enzalutamide con medicinali che sono substrati sensibili di molti enzimi metabolizzatori o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve generalmente essere evitato se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e se l'aggiustamento della dose non può essere effettuato con facilità, sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche. Deve essere evitata la co-somministrazione con warfarin e anticoagulanti cumarinici. Se Xtandi è somministrato insieme ad un anticoagulante metabolizzato dal CYP2C9 (come warfarin o acenocumarolo), deve essere eseguito un monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalized Ratio, INR) aggiuntivo (vedere paragrafo 4.5). Compromissione renale Deve essere usata cautela in pazienti con severa compromissione renale poiché enzalutamide non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Compromissione epatica severa In pazienti con severa compromissione epatica è stato osservato un aumento dell'emivita di enzalutamide, probabilmente correlato all'aumentata distribuzione nei tessuti. La rilevanza clinica di questa osservazione resta sconosciuta. Tuttavia, è previsto il prolungamento del tempo per raggiungere le concentrazioni di steady-state e possono essere aumentati sia il tempo necessario per ottenere il massimo effetto farmacologico sia il tempo per l'insorgenza e la riduzione dell'induzione enzimatica (vedere paragrafo 4.5). Recenti malattie cardiovascolari Dagli studi di fase III sono stati esclusi i pazienti con recente infarto miocardico (negli ultimi 6 mesi) o con angina instabile (negli ultimi 3 mesi), con scompenso cardiaco di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) ad eccezione dei casi in cui la Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) era $\geq 45\%$, bradicardia o ipertensione incontrollata. Se Xtandi viene prescritto in questi pazienti queste informazioni devono essere tenute in considerazione. La terapia di deprivazione androgenica può causare un prolungamento dell'intervallo QT. Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con Xtandi, i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, inclusa la possibilità di torsioni di punta. Uso durante chemioterapia Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di un uso concomitante di Xtandi con chemioterapici citotossici. La somministrazione concomitante di enzalutamide non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (vedere paragrafo 4.5); tuttavia, non è possibile escludere un aumento dell'incidenza di neutropenia indotta da docetaxel. Eccipienti Xtandi contiene sorbitolo (E420). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Reazioni di ipersensibilità Con enzalutamide sono state osservate reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi che comprendevano, ma non erano limitati a eruzione cutanea, edema del viso, della lingua, delle labbra o faringeo (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Potenziale interferenza di altri medicinali sull'esposizione a enzalutamide Inibitori del CYP2C8 Il CYP2C8 svolge un ruolo importante nell'eliminazione di enzalutamide e nella formazione del suo metabolita attivo. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP2C8 gemfibrozil (600 mg due volte al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 326%, mentre la C_{max} di enzalutamide è diminuita del 18%. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 77% mentre la C_{max} è diminuita del 19%. Gli inibitori potenti (p. es. gemfibrozil) del CYP2C8 devono essere evitati o usati con cautela durante il trattamento con enzalutamide. Se il paziente deve essere trattato in modo

concomitante con un inibitore potente del CYP2C8, la dose di enzalutamide deve essere ridotta a 80 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4 Il CYP3A4 ha un ruolo minore nel metabolismo di enzalutamide. In seguito a somministrazione orale dell'inibitore potente del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno) in soggetti maschi sani, l'AUC di enzalutamide è aumentata del 41% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC è aumentata del 27% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Xtandi è somministrato insieme ad inibitori del CYP3A4.

Induttori del CYP2C8 e del CYP3A4 In seguito alla somministrazione orale di rifampicina (600 mg una volta al giorno), induttore moderato del CYP2C8 e induttore potente del CYP3A4, a soggetti maschi sani, l'AUC della somma di enzalutamide e metabolita attivo è diminuita del 37% mentre la C_{max} è rimasta invariata. Quando Xtandi viene co-somministrato con induttori del CYP2C8 o del CYP3A4 non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Potenziale interferenza di enzalutamide sull'esposizione ad altri medicinali **Induzione enzimatica** Enzalutamide è un induttore potente degli enzimi e aumenta la sintesi di molti enzimi e trasportatori, pertanto è prevedibile l'interazione con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può essere sostanziale, e portare a perdita o a riduzione dell'effetto clinico. Vi è anche un aumentato rischio di formazione di metaboliti attivi. Gli enzimi che possono essere indotti includono il CYP3A nel fegato e nell'intestino, il CYP2B6, il CYP2C9, il CYP2C19 e l'uridina 5'-difosoglucuronosiltransferasi (UGTs - glucuronide legata ad enzimi). Anche la proteina di trasporto P-gp può essere indotta e probabilmente possono esserlo anche altri trasportatori, ad esempio la proteina 2 associata alla multi-resistenza ai farmaci (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) e il polipeptide di trasporto di anioni organici 1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1). Studi in vivo hanno mostrato che enzalutamide è un induttore potente del CYP3A4 e un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19. La co-somministrazione di enzalutamide (160 mg una volta al giorno) con dosi orali singole di substrati suscettibili del CYP in pazienti con cancro della prostata ha determinato una riduzione dell'86% dell'AUC di midazolam (substrato del CYP3A4), una riduzione del 56% dell'AUC di S-warfarin (substrato del CYP2C9) e una riduzione del 70% dell'AUC di omeprazolo (substrato del CYP2C19). Anche l'UGT1A1 potrebbe essere stata indotta. In uno studio clinico condotto in pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, Xtandi (160 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa (75 mg/m² in infusione ogni 3 settimane). L'AUC di docetaxel è diminuita del 12% [rapporto medio geometrico (Geometric Mean Ratio, GMR) = 0,882 (CI 90%: 0,767; 1,02)], mentre la C_{max} è diminuita del 4% [GMR = 0,963 (CI 90%: 0,834; 1,11)]. Sono attese interazioni con alcuni medicinali che sono eliminati attraverso metabolizzazione o con trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente, e non sono facili da eseguire aggiustamenti della dose sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi farmaci devono essere evitati o utilizzati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo si sospetta essere più elevato in pazienti che assumono induttori enzimatici. I gruppi di medicinali che possono essere coinvolti includono, ma non sono limitati a:

- Analgesici (p. es. fentanyl, tramadolo)
- Antibiotici (p. es. claritromicina, doxiciclina)
- Farmaci antineoplastici (p. es. cabazitaxel)
- Antiepilettici (p. es. carbamazepina, clonazepam, fenitoina, primidone, valproato)
- Antipsicotici (p. es. aloperidolo)
- Antitrombotici (p. es. acenocumarolo, warfarin, clopidogrel)
- Betabloccanti (p. es. bisoprololo, propranololo)
- Calcioantagonisti (p. es. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardiaci (p. es. digossina)
- Corticosteroidi (p. es. desametasone, prednisolone)
- Antivirali HIV (p. es. indinavir, ritonavir)
- Ipnotici (p. es. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressori (p. es. tacrolimus)
- Inibitori della pompa protonica (p. es. omeprazolo)
- Statine metabolizzate dal CYP3A4 (p. es. atorvastatina, simvastatina)
- Farmaci tiroidei (p. es. levotiroxina).

Il potenziale di induzione completo di enzalutamide potrebbe non evidenziarsi fino a circa un mese dall'inizio del trattamento, quando le concentrazioni plasmatiche di enzalutamide hanno raggiunto lo steady state, anche se alcuni effetti di induzione possono manifestarsi prima. I pazienti che assumono medicinali che sono substrati di CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 devono essere valutati per un'eventuale perdita di effetti farmacologici (o aumento degli effetti nei casi in cui si formino metaboliti attivi) nel primo mese di trattamento con enzalutamide, e deve essere considerato un appropriato aggiustamento della dose. In considerazione della lunga emivita di enzalutamide (5,8 giorni, vedere paragrafo 5.2), gli effetti sugli enzimi possono protrarsi per un mese o più dopo il termine del trattamento con enzalutamide. Quando il trattamento con enzalutamide viene interrotto, potrebbe essere necessaria una graduale riduzione della dose dei medicinali co-somministrati.

Substrati del CYP1A2 e del CYP2C8 Enzalutamide (160 mg una volta al giorno) non ha causato un cambiamento clinicamente significativo dell'AUC o della C_{max} della caffeina (substrato del CYP1A2) o del pioglitazone (substrato del CYP2C8). L'AUC del pioglitazone è aumentata del 20% mentre la C_{max} è diminuita del 18%. L'AUC e la C_{max} della caffeina sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 4%. Quando un substrato del CYP1A2 o del CYP2C8 è co-somministrato con Xtandi, non sono indicati aggiustamenti della dose.

Substrati del P-gp Dati *in vitro* indicano che enzalutamide può essere un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp. L'effetto di enzalutamide sui substrati del P-gp non è stato valutato *in vivo*; tuttavia, nelle condizioni di uso clinico, enzalutamide può essere un induttore del P-gp attraverso l'attivazione del recettore nucleare del pregnano (Nuclear Pregnane Receptor, PXR). I medicinali con un intervallo terapeutico ristretto che sono substrati della P-gp (p. es. colchicina, dabigatran etexilato, digossina) devono essere utilizzati con cautela quando vengono somministrati contemporaneamente a Xtandi e possono richiedere un aggiustamento della dose per mantenere concentrazioni plasmatiche ottimali.

Substrati di BCRP, MRP2 e OAT3 e OCT1 Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione di BCRP, di MRP2 (nell'intestino) e del trasportatore di anioni organici 3 (OAT3) e del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) (a livello sistemico) non può essere esclusa. Teoricamente, quindi, l'induzione di questi trasportatori è possibile e al momento l'effetto non è noto.

Medicinali che causano prolungamento dell'intervallo QT Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di Xtandi con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (p. es. chinidina, disopiramide) o di classe III (p. es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

Effetto del cibo sull'esposizione a enzalutamide Il cibo non ha effetti clinicamente significativi sulla portata dell'esposizione a enzalutamide. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto all'assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento **Donne potenzialmente fertili** Non sono disponibili dati nell'uomo sull'uso di Xtandi in gravidanza e questo medicinale non deve essere usato in donne potenzialmente fertili. Questo medicinale può causare danni al nascituro o potenziali interruzioni di gravidanza se assunto da donne in stato di gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6).

Contraccezione maschile e femminile Non è noto se enzalutamide o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. Nel caso in cui il paziente svolga attività sessuale con una donna in stato di gravidanza, è richiesto l'uso del profilattico durante il trattamento con enzalutamide e nei 3 mesi successivi. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, devono essere utilizzati il profilattico e un altro metodo contraccettivo durante il trattamento e nei 3 mesi successivi. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza Enzalutamide non è indicato nelle donne. Enzalutamide è controindicato nelle donne che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 5.3 e 6.6).

Allattamento Enzalutamide non è indicato nelle donne. Non è noto se enzalutamide è presente nel latte materno. Enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità Studi negli animali hanno dimostrato che enzalutamide influenza il sistema riproduttivo in ratti e cani maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Xtandi altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari essendo stati riferiti episodi psichiatrici e neurologici incluse convulsioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati dei possibili rischi di andare incontro a eventi psichiatrici o neurologici durante la guida o l'uso di macchinari. Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di enzalutamide sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati **Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse più comuni sono astenia/affaticamento, vampate di calore, fratture e ipertensione. Le altre reazioni avverse importanti comprendono cadute, disturbi cognitivi e neutropenia. Nello 0,4% dei pazienti trattati con enzalutamide, nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo, e nello 0,3% dei pazienti trattati con bicalutamide si sono verificate convulsioni. Sono stati riportati rari casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile nei pazienti trattati con enzalutamide (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabellare delle reazioni avverse Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate di seguito, in base alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune (≥ 1.000 , $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse identificate in studi clinici controllati e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi MEDRA	Reazione avversa e frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: leucopenia, neutropenia Non nota*: trombocitopenia
Patologie del sistema immunitario	Non nota*: edema facciale, edema della lingua, edema delle labbra, edema faringeo
Disturbi psichiatrici	Comune: ansia Non comune: allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Comune: cefalea, compromissione della memoria, amnesia, disturbi dell'attenzione, sindrome delle gambe senza riposo Non comune: disturbi cognitivi, convulsioni* Non nota*: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie cardiache	Comune: cardiopatia ischemica† Non nota*: prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	Molto comune: vampate di calore, ipertensione
Patologie gastrointestinali	Non nota*: nausea, vomito, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: secchezza della cute, prurito Non nota*: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: fratture+** Non nota*: mialgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune: ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: astenia/affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune: cadute

* Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

‡ Come valutato da ristrette SMQ (Standardised MedDRA Queries) di "Convulsioni" incluse convulsioni, convulsioni del grande male, crisi parziali complesse, crisi parziali e stato epilettico. Ciò include rari casi di convulsioni con complicanze che portano alla morte.

† Come valutato da ristrette SMQs di "infarto del miocardio" e "altre malattie cardiache ischemiche" inclusi i seguenti termini preferenziali osservati in almeno due pazienti in studi di fase III randomizzati, controllati verso placebo: angina pectoris, coronaropatia, infarto miocardico, infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, angina instabile, ischemia miocardica e arteriosclerosi dell'arteria coronaria.

+**Comprendono tutti i termini preferenziali con la parola "frattura" nelle ossa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Convulsioni* In studi clinici controllati, 13 pazienti (0,4%) su 3179 pazienti trattati con una dose giornaliera di 160 mg di enzalutamide hanno presentato convulsioni, mentre un paziente (0,1%) che ha ricevuto il placebo e un paziente (0,3%) che ha ricevuto bicalutamide hanno presentato convulsioni. La dose sembra essere un importante fattore predittivo del rischio di convulsioni, come evidenziato dai dati preclinici e dai dati ottenuti in uno studio con aumento progressivo della dose. Negli studi clinici controllati, i pazienti con pregresse convulsioni o fattori di rischio per le convulsioni sono stati esclusi. Nello studio 9785-CL-0403 (UPWARD) a braccio singolo condotto per valutare l'incidenza delle convulsioni in pazienti con fattori predisponenti le convulsioni (l'1,6% dei quali aveva avuto una storia di convulsioni), 8 dei 366 (2,2%) pazienti trattati con enzalutamide hanno avuto esperienza di convulsioni. La durata mediana del trattamento era stata di 9,3 mesi. Il meccanismo attraverso il quale enzalutamide può ridurre la soglia delle convulsioni non è noto, ma potrebbe essere correlato a dati di studi *in vitro* che dimostrano come enzalutamide e il suo metabolita attivo si legano e possono inibire l'attività del canale del cloruro controllato dall'Acido Gamma Ammino Butirrico (GABA). *Malattia ischemica cardiaca* In studi clinici randomizzati, controllati verso placebo, la malattia ischemica cardiaca si è verificata nel 2,5% dei pazienti trattati con enzalutamide e ADT, confrontata con l'1,3% dei pazienti trattati con placebo e ADT. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette* La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. **4.9 Sovradosaggio** Non vi sono antidoti per enzalutamide. In caso di sovradosaggio, il trattamento con enzalutamide deve essere interrotto e devono essere iniziate misure generali di supporto tenendo conto dell'emivita di 5,8 giorni. I pazienti possono trovarsi in una situazione di aumentato rischio di convulsioni in seguito a sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e sostanze correlate, antiandrogeni, codice ATC: L02BB04 *Meccanismo d'azione* È noto che il cancro della prostata è sensibile agli androgeni e risponde all'inibizione del segnale dei recettori degli androgeni. Nonostante livelli sierici di androgeni bassi o non identificabili, il segnale del recettore degli androgeni continua a favorire la progressione della malattia. La stimolazione della crescita delle cellule tumorali attraverso il recettore degli androgeni richiede la localizzazione nucleare e il legame con il DNA. Enzalutamide è un potente inibitore del segnale del recettore degli androgeni che viene bloccato a diversi livelli. Enzalutamide inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, e di conseguenza inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e inibisce l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA anche in situazione di sovraespressione dei recettori degli androgeni e nelle cellule del cancro della prostata resistenti agli anti-androgeni. Il trattamento con enzalutamide riduce la crescita delle cellule del cancro della prostata e può indurre la morte delle cellule cancerose e la regressione del tumore. In studi preclinici enzalutamide ha mostrato di non avere attività di agonista sui recettori degli androgeni. *Effetti farmacodinamici* In uno studio clinico di fase III (AFFIRM) condotto su pazienti nei quali la chemioterapia con docetaxel era fallita, nel 54% dei pazienti trattati con enzalutamide, rispetto all'1,5% dei pazienti che avevano ricevuto placebo, si è verificata una riduzione di almeno il 50% dei livelli di Antigene Prostatico Specifico (PSA) rispetto al basale. In un altro studio clinico di fase III (PREVAIL) in pazienti naive alla chemioterapia, i pazienti trattati con enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA, significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 78,0% rispetto al 3,5% (differenza = 74,5%, $p < 0,0001$). In uno studio clinico di fase 2 (TERRAIN) in pazienti naive alla chemioterapia, i pazienti che hanno ricevuto enzalutamide hanno dimostrato un tasso di risposta totale misurato attraverso il PSA significativamente maggiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al baseline) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto bicalutamide, 82,1% rispetto al 20,9% (differenza = 61,2%, $p < 0,0001$). In un studio a braccio singolo (9785-CL-0410) in pazienti precedentemente trattati per almeno 24 settimane con abiraterone (più prednisione), il 22,4% ha avuto una diminuzione nei livelli di PSA $\geq 50\%$ rispetto al baseline. Considerando il precedente trattamento con chemioterapia, la percentuale di risultati dei pazienti con un decremento $\geq 50\%$ nei livelli di PSA è stata del 22,1% e del 23,2%, rispettivamente per il gruppo di pazienti non precedentemente trattati con chemioterapia e per il gruppo di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia. Nello studio clinico MDV3100-09 (STRIVE) nel CRPC metastatico e non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una

risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale >50%), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano bicalutamide, 81,3% rispetto a 31,3% (differenza = 50%, $p < 0,0001$). Nello studio clinico MDV3100-14 (PROSPER) su CRPC non metastatico, i pazienti che ricevevano enzalutamide mostravano una risposta confermata dal PSA (definita come riduzione rispetto al basale >50%), significativamente più elevata rispetto ai pazienti che ricevevano placebo, 76,3% rispetto a 2,4% (differenza = 73,9%, $p < 0,0001$). **Efficacia e sicurezza clinica** L'efficacia di enzalutamide è stata determinata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, di fase III [MDV3100-14(PROSPER), CRPC2 (AFFIRM) e MDV3100-03 (PREVAIL)], condotti in pazienti con carcinoma prostatico in progressione nei quali era fallita la terapia di deprivazione androgenica [analogo dell'LHRH o dopo orchietomia bilaterale]. Nello studio PREVAIL sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico, *naïve* alla chemioterapia, mentre nello studio AFFIRM sono stati arruolati pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto docetaxel; e nello studio PROSPER sono stati arruolati pazienti con CRPC non metastatico. Tutti i pazienti hanno proseguito il trattamento con un analogo dell'LHRH o erano stati sottoposti a orchietomia bilaterale. Nel braccio di trattamento attivo, Xtandi è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg al giorno. In tutti e tre gli studi clinici, i pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto placebo e ai pazienti è stato consentito, ma non imposto, l'uso di prednisone (massima dose giornaliera consentita pari a 10 mg di prednisone o equivalente). Le variazioni indipendenti della concentrazione sierica di PSA non sono necessariamente predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti e tre gli studi è stata raccomandata la prosecuzione del trattamento in studio fino al momento in cui i pazienti avessero soddisfatto i criteri di interruzione specificati di seguito per ogni studio. **Studio MDV3100-14 (PROSPER) (pazienti con CRPC non metastatico)** Nello studio PROSPER sono stati arruolati 1.401 pazienti con CRPC non metastatico ad alto rischio, asintomatico, che hanno continuato la terapia di deprivazione androgenica (ADT, androgen deprivation therapy, definita come trattamento con analoghi del LHRH o precedente orchietomia bilaterale). I pazienti dovevano presentare un tempo di duplicazione del PSA ≤ 10 mesi, livelli di PSA ≥ 2 ng/ml, e l'assenza di metastasi doveva essere confermata da una revisione svolta a livello centrale, in modo indipendente e in cieco (BICR). Sono stati ammessi pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (NYHA classe I o II), e pazienti che assumevano medicinali associati all'abbassamento della soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con una precedente storia di convulsioni, una condizione che avrebbe potuto predisporli alle convulsioni, o alcuni trattamenti precedenti per il cancro della prostata (cioè chemioterapia, ketocanazolo, abiraterone acetato, aminoglutetimide e/o enzalutamide). I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N=933) o placebo (N=468). I pazienti sono stati stratificati in base al tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT) (< 6 mesi o > 6 mesi) e all'uso di agenti bone targeting (si o no). Le caratteristiche demografiche e al basale tra i due bracci del trattamento erano ben bilanciate. Alla randomizzazione, l'età mediana era 74 anni nel braccio enzalutamide e 73 anni nel braccio placebo. All'interno dello studio, gran parte dei pazienti (circa il 71%) erano caucasici; il 16% erano asiatici e il 2% erano neri. L'81% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 0 e il 19% dei pazienti ha avuto il punteggio di performance ECOG pari a 1. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da metastasi (metastasi free-survival, MFS), definito come il tempo a partire dalla randomizzazione fino alla progressione radiografica o al decesso qualunque si fosse verificato per primo entro 112 giorni dal termine del trattamento avvenuto senza evidenze di progressione radiografica, se non verificatesi in precedenza. Gli endpoint secondari verificati nel corso dello studio sono stati il tempo di progressione del PSA, il tempo all'utilizzo di una nuova terapia antineoplastica (TTA), la sopravvivenza complessiva (Overall survival, OS). Endpoint secondari aggiuntivi includevano il tempo al primo utilizzo di chemioterapici citotossici e il tempo di sopravvivenza libera da chemioterapia. Vedere i risultati sotto (Tabella 2). Enzalutamide ha dimostrato una riduzione del 71% statisticamente significativa rispetto al rischio relativo di progressione radiografica o morte confrontata col placebo [HR = 0,29 (CI 95%: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. L'MFS mediana è stata di 36,6 mesi (CI 95%: 33,1, NR) nel braccio enzalutamide rispetto ai 14,7 mesi (CI 95%: 14,2, 15,0) nel braccio placebo. Risultati coerenti in termini di MFS sono stati osservati in tutti i sottogruppi di pazienti pre-specificati, compresi PSADT (< 6 mesi o ≥ 6 mesi), regione demografica (nord America, Europa, resto del mondo), età (< 75 o ≥ 75 anni), utilizzo precedente di una terapia bone targeting (si o no).

Tabella 2: Sommario dei risultati di efficacia nello studio PROSPER (analisi intent-to-treat)

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da metastasi		
Numero di eventi (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	
Endpoint chiave secondari di efficacia		
Tempo alla progressione del PSA		
Numero di eventi (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	37,2 (33;1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	
Tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica		
Numero di eventi (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Valore p ³	$p < 0,0001$	

NR = non raggiunto

¹ Basato sulle stime Kaplan-Meier

² HR è basato sul modello di regressione di Cox (in cui il trattamento è l'unica covariata) stratificato per il tempo di duplicazione del PSA e l'utilizzo precedente o concomitante con un agente bone targeting. HR è relativo a placebo e valori < 1 sono a favore di enzalutamide

³ Il valore di P è basato sul test stratificato log-rank in base al tempo di duplicazione del PSA (< 6 mesi, ≥ 6 mesi) e l'utilizzo precedente o concomitante di agenti bone targeting (si, no).

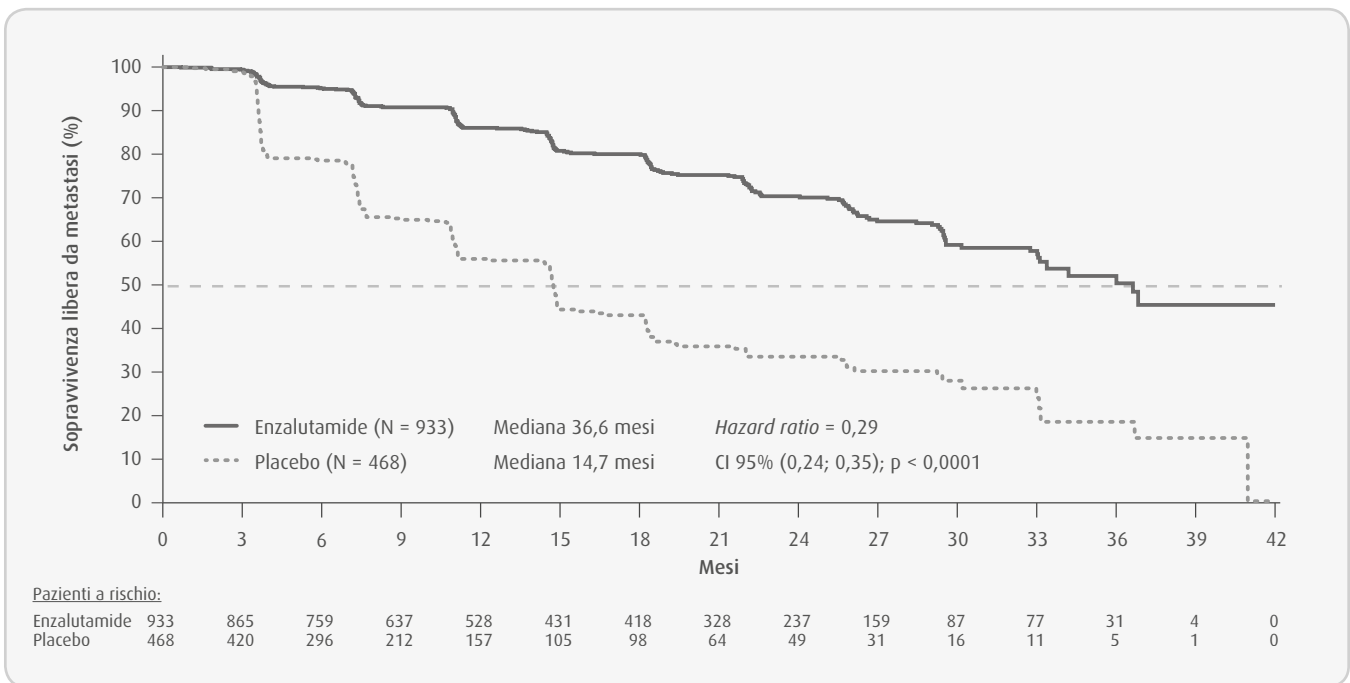


Figura 1: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da metastasi nello studio PROSPER (analisi *intent to treat*)

Ad oggi, la sopravvivenza complessiva è stata valutata tramite due analisi ad interim pre-specificate; la prima al momento dell'MFS finale (n=165) [HR=0,80 (CI 95%: 0,58;1,09), p=0,1519] e la seconda analisi ad interim (n=288) [HR=0,83 (CI 95%: 0,65; 1,06), p=0,1344]. La mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi di trattamento e nessuna delle due analisi ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento. Enzalutamide ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 93% del rischio relativo di progressione del PSA rispetto al placebo [HR = 0,07 (CI 95%: 0,05;0,08), p < 0,0001]. Il tempo mediano di progressione del PSA è stato di 37,2 mesi (CI 95%: 33,1; NR) nel braccio enzalutamide rispetto a 3,9 mesi (CI 95%: 3,8; 4,0) nel braccio placebo. Enzalutamide ha dimostrato un ritardo statisticamente significativo rispetto a placebo nel tempo al primo utilizzo di una nuova terapia antineoplastica [HR = 0,21 (CI 95%: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Il tempo mediano di inizio di una nuova terapia antineoplastica è stato 39,6 mesi (CI 95%: 37,7; NR) nel braccio enzalutamide, rispetto a 17,7 mesi nel braccio placebo (CI 95%: 16,2; 19,7).

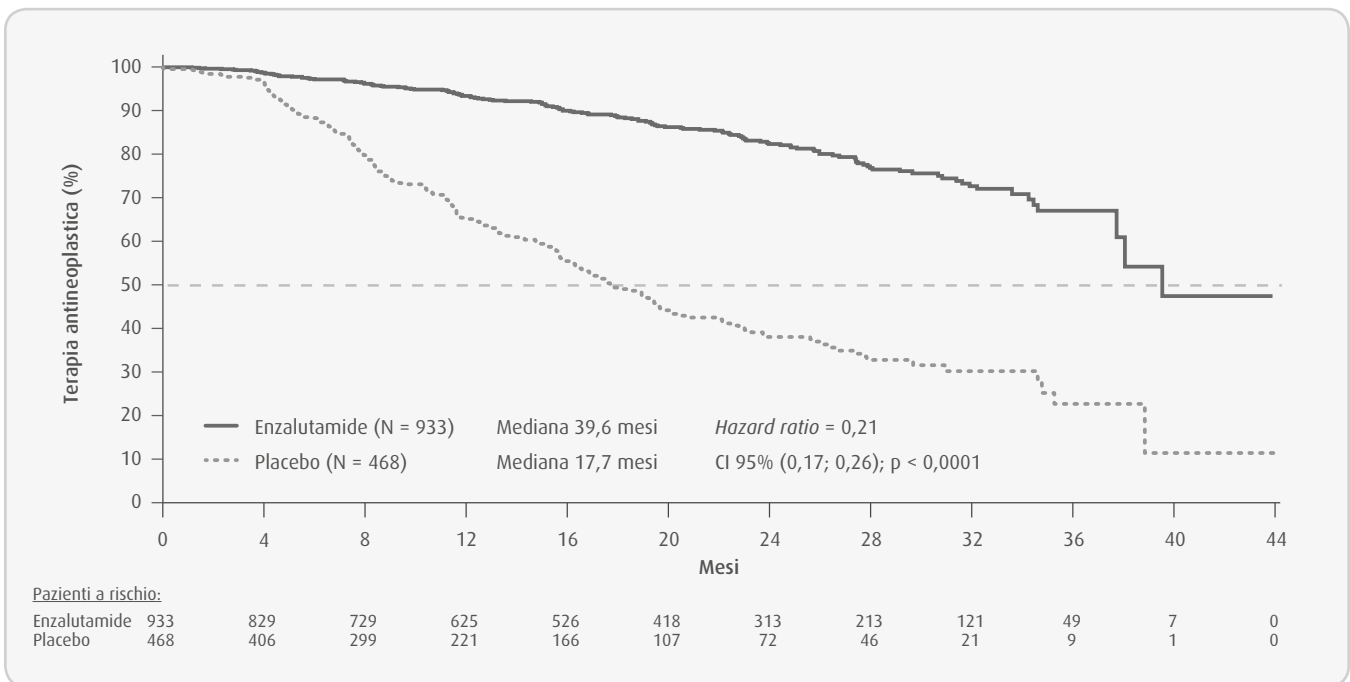


Figura 2: Curve di Kaplan Meier, del tempo di inizio di una nuova terapia antineoplastica nello studio PROSPER (analisi *intent to treat*)

Studio MDV3100-09 (STRIVE) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico/non metastatico) Lo studio STRIVE ha arruolato 396 pazienti con CRPC metastatico o non metastatico che presentavano progressione biochimica o radiografica della malattia nonostante una terapia primaria di deprivazione androgenica e che erano stati randomizzati a ricevere enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N=198) o bicalutamide alla dose di 50mg al giorno (N=198). L'endpoint primario era la PFS definita come tempo dalla randomizzazione alla prima evidenza obiettiva di progressione radiografica, progressione del PSA o decesso nel corso dello studio. La mediana di PFS è stata di 19,4 mesi (CI 95%: 16,5; non raggiunta) nel gruppo enzalutamide rispetto ai 5,7 mesi del gruppo bicalutamide (CI 95%: 5,6; 8,1) [HR = 0,24 (CI 95%: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Un beneficio coerente in termini di PFS di enzalutamide rispetto a bicalutamide è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti. Nel sottogruppo dei pazienti non metastatici (N=139) un totale di 19 pazienti su 70 (27,1%) trattati con enzalutamide e 49 su 69 (71,0%) trattati con bicalutamide avevano presentato eventi PSF (in totale 68 eventi). L'HR è stato 0,24 (CI 95%: 0,14; 0,42) e il tempo mediano all'insorgenza di un evento PSF non è stato raggiunto nel gruppo enzalutamide rispetto agli 8,6 mesi del gruppo bicalutamide.

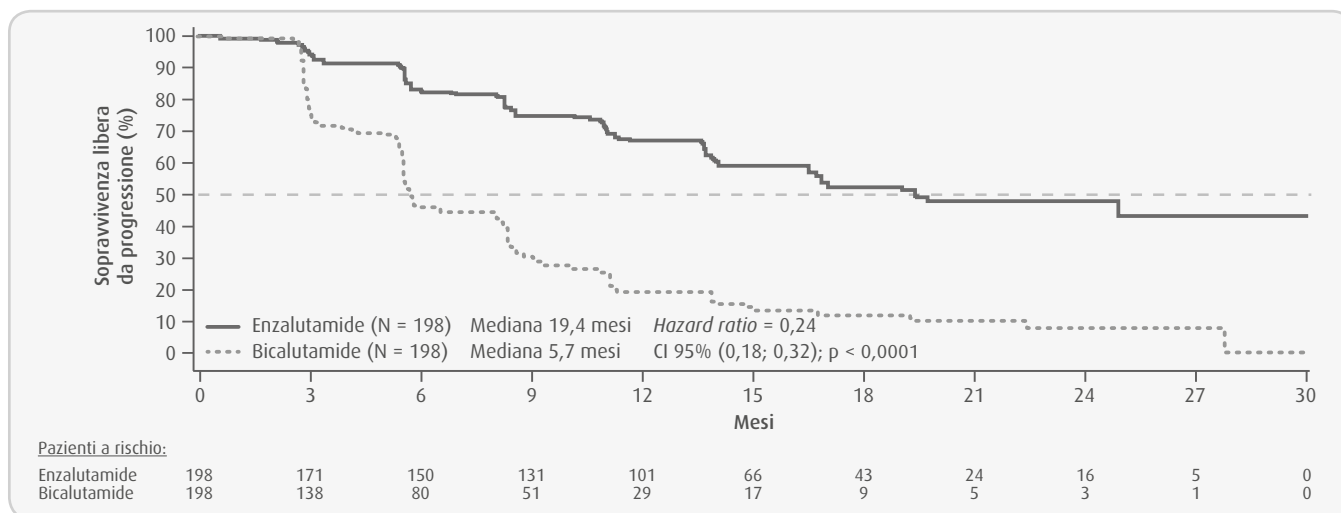


Figura 3: Curve di Kaplan Meier, di sopravvivenza libera da progressione all'interno dello studio STRIVE (analisi intent to treat)

Studio 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazienti naïve alla chemioterapia, con CRPC metastatico) Lo studio TERRAIN ha arruolato 375 pazienti con CRPC metastatico naïve alla chemioterapia e alla terapia antiandrogena, con CRPC metastatico che erano stati randomizzati a ricevere enzalutamide alla dose di 160 mg una volta al giorno (N=184) o bicalutamide alla dose di 50 mg al giorno (N=191). La PFS mediana è stata 15,7 mesi per i pazienti in trattamento con enzalutamide e 5,8 mesi per i pazienti con bicalutamide [HR = 0,44 (CI 95%: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. La sopravvivenza libera da progressione era stata definita come evidenza obiettiva della progressione radiografica della malattia mediante revisione centralizzata, eventi scheletrici correlati, nuova terapia antineoplastica o morte per qualsiasi causa, qualunque si fosse verificato per primo. Un consistente beneficio di PSF è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti pre-definiti. **Studio MDV3100-03 (PREVAIL) (pazienti naïve alla chemioterapia con CRPC metastatico)** Un totale di 1.717 pazienti asintomatici o lievemente sintomatici, naïve alla chemioterapia, è stato randomizzato 1:1 a ricevere enzalutamide per via orale a una dose di 160 mg una volta al giorno (N = 872) oppure placebo per via orale una volta al giorno (N = 845). Sono stati inclusi anche pazienti con patologia viscerale, pazienti con anamnesi di insufficienza cardiaca da lieve a moderata (classe New York Heart Association, NYHA, I o II) e pazienti che assumevano medicinali che abbassano la soglia convulsiva. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di convulsioni o affetti da una patologia che poteva predisporre alle convulsioni e i pazienti con dolore da moderato a severo dovuto al carcinoma prostatico. Il trattamento in studio è stato proseguito fino alla progressione della malattia (evidenza di progressione radiologica, un evento scheletrico o progressione clinica) e all'inizio di una chemioterapia citotossica o di un farmaco sperimentale, oppure fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e le caratteristiche di malattia al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento. L'età mediana è stata di 71 anni (intervallo 42-93) e la distribuzione razziale è stata la seguente: 77% caucasici, 10% asiatici, 2% neri e 11% di altra razza o razza non nota. Il sessantotto per cento (68%) dei pazienti presentava un punteggio Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) dello stato di performance pari a 0 e il 32% dei pazienti aveva un punteggio ECOG dello stato di performance pari a 1. La valutazione del dolore al basale è stata di 0-1 (asintomatici) nel 67% dei pazienti e di 2-3 (lievemente sintomatici) nel 32% dei pazienti, come definito nel Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) (il dolore più intenso nelle ultime 24 ore su una scala da 0 a 10). Il 45% circa dei pazienti aveva una patologia misurabile dei tessuti molli all'ingresso nello studio e il 12% dei pazienti presentava metastasi viscerali (polmonari e/o epatiche). Gli endpoint co-primari di efficacia sono stati la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (radiographic progression-free survival, rPFS). In aggiunta agli endpoint co-primari, il beneficio è stato determinato anche tramite il tempo all'inizio della chemioterapia citotossica, la migliore risposta complessiva dei tessuti molli, il tempo al primo evento scheletrico, la risposta PSA (riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale), il tempo alla progressione del PSA e il tempo al peggioramento del punteggio totale FACT-P. La progressione radiologica è stata determinata tramite acquisizione di immagini sequenziali, come definito in base ai criteri del PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (per le lesioni ossee) e/o ai criteri RECIST v 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (per le lesioni dei tessuti molli). La rPFS è stata analizzata tramite valutazione radiologica della progressione con revisione centrale. All'analisi *ad interim* pre-specificata per la sopravvivenza complessiva nel momento in cui sono stati osservati 540 decessi, il trattamento con enzalutamide ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza complessiva in confronto al trattamento con placebo, con una riduzione del 29,4% del rischio di decesso [HR=0,706 (CI 95%: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. Nel momento in cui sono stati osservati 784 decessi, è stata condotta un'analisi aggiornata della sopravvivenza. I risultati di questa analisi erano in accordo con quelli ottenuti dall'analisi *ad interim* (Tabella 3, Figura 4). Nell'analisi aggiornata, il 52% dei pazienti trattati con enzalutamide e l'81% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto terapie per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione allo scopo di prolungare la sopravvivenza complessiva.

Tabella 3: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio PREVAIL (analisi intent-to-treat)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analisi <i>ad interim</i> pre-specificata		
Numero di decessi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Valore p ¹	p < 0,0001	
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Analisi aggiornata della sopravvivenza		
Numero di decessi (%)	368 (42,4%)	416 (49,2%)
Sopravvivenza mediana, mesi (CI 95%)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Valore P ¹	p = 0,0002	
Hazard Ratio (CI 95%) ²	0,77 (0,67; 0,88)	

NR = Non raggiunto.

¹ Il valore p è derivato da un log-rank test non stratificato

² L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale non stratificato. Un HR <1 è a favore di enzalutamide NR, non raggiunto.

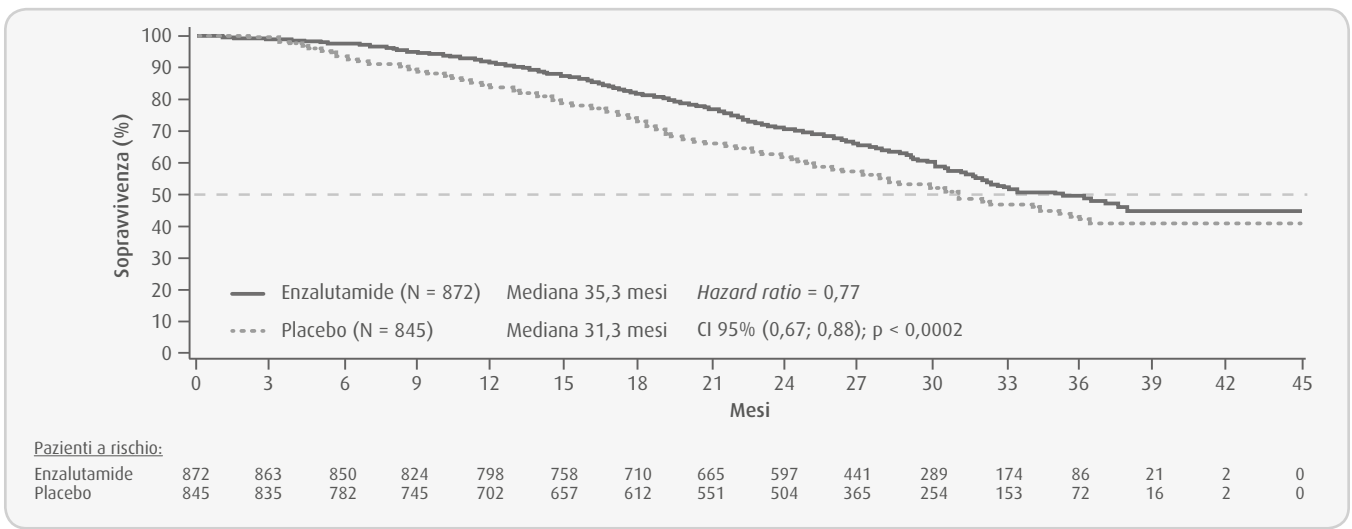


Figura 4: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva basate sull'analisi aggiornata della sopravvivenza nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

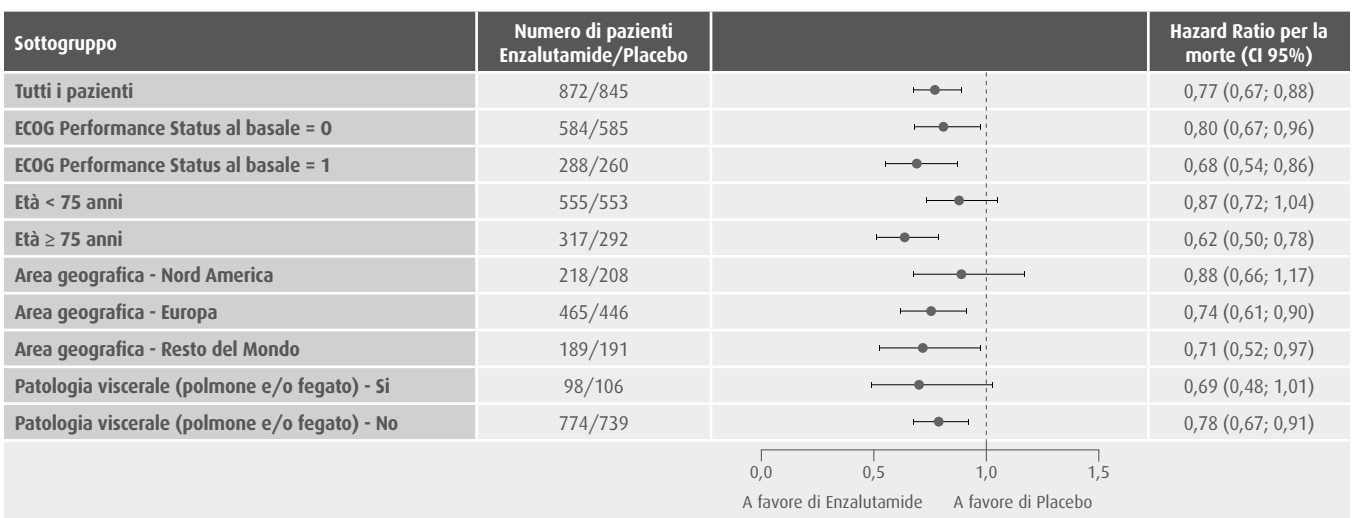
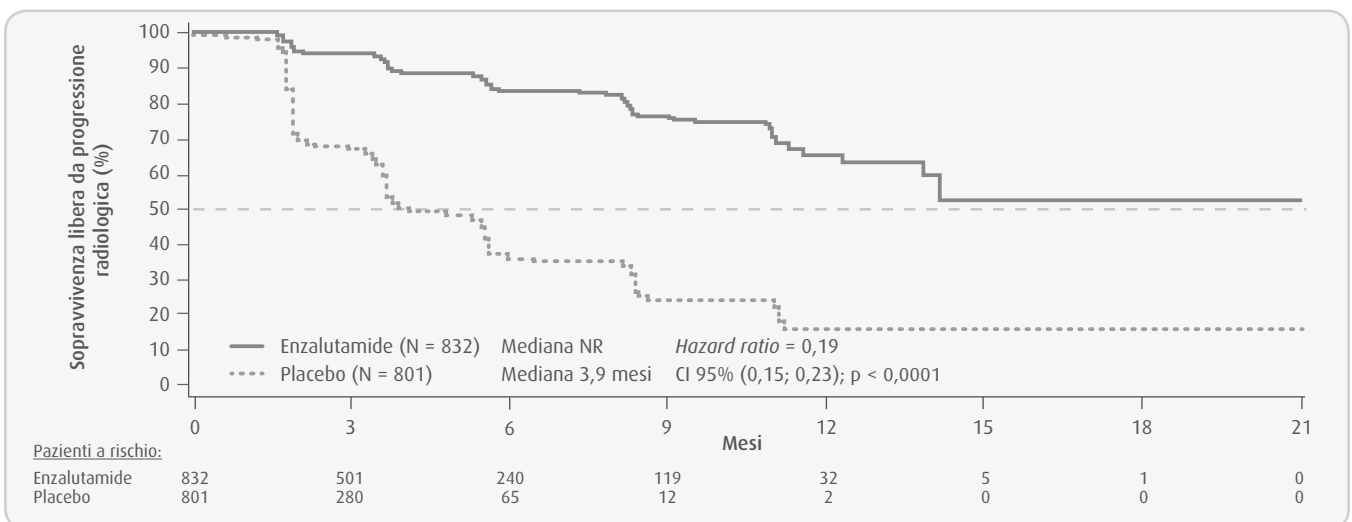


Figura 5: Analisi aggiornata della sopravvivenza complessiva per sottogruppi: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95% nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

All'analisi pre-specificata della rPFS è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione dell'81,4% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,19 (CI 95%: 0,15; 0,23), p < 0, 0001]. Centodiciotto (14%) pazienti trattati con enzalutamide e 321 (40%) pazienti trattati con placebo hanno presentato un evento. La rPFS mediana non è stata raggiunta (CI 95%: 13,8; non raggiunto) nel gruppo di trattamento con enzalutamide ed è stata di 3,9 mesi (CI 95%: 3,7; 5,4) nel gruppo di trattamento con placebo (Figura 6). Un beneficio costante in termini di rPFS è stato osservato in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti (per es. età, *performance* ECOG al basale, PSA e LDH al basale, punteggi di Gleason alla diagnosi e malattia viscerale allo *screening*). Un'analisi pre-specificata di *follow-up* della rPFS, basata sulla valutazione della progressione radiologica da parte dello sperimentatore, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo tra i gruppi di trattamento, con una riduzione del 69,3% del rischio di progressione radiologica o decesso [HR = 0,31 (CI 95%: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. La rPFS mediana è stata di 19,7 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,4 mesi nel gruppo placebo.



Al momento dell'analisi primaria erano stati randomizzati 1.633 pazienti.

Figura 6: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiologica nello studio PREVAIL (analisi *intent-to-treat*)

In aggiunta agli endpoint co-primari di efficacia, miglioramenti statisticamente significativi sono stati dimostrati anche nei seguenti endpoint definiti in modo prospettico. Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia citotossica è stato di 28,0 mesi per i pazienti che ricevevano enzalutamide e 10,8 mesi per i pazienti che ricevevano un placebo [HR = 0,35 (CI 95%: 0,30; 0,40), p < 0,0001]. La percentuale di pazienti trattati con enzalutamide con malattia misurabile al basale che hanno ottenuto una risposta obiettiva dei tessuti molli è stata del 58,8% (CI 95%: 53,8; 63,7) in confronto al 5,0% (CI 95%: 3,0; 7,7) dei pazienti che ricevevano un placebo. La differenza assoluta in termini di risposta obiettiva dei tessuti molli tra i bracci enzalutamide e placebo è stata del 53,9% (CI 95%: 48,5; 59,1, p<0,0001). Risposte complete sono state segnalate nel 19,7% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto all'1,0% dei pazienti trattati con placebo e risposte parziali sono state segnalate nel 39,1% dei pazienti trattati con enzalutamide in confronto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo. Enzalutamide ha ridotto in misura significativa, pari al 28%, il rischio di evento scheletrico [HR = 0,718 (CI 95%: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Un evento scheletrico è stato definito come una radioterapia o chirurgia ossea dovuta al carcinoma prostatico, una frattura ossea patologica, una compressione della colonna vertebrale o una modifica della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha incluso 587 eventi scheletrici, tra cui 389 eventi (66,3%) costituiti da radioterapia ossea, 79 eventi (13,5%) da compressione della colonna vertebrale, 70 eventi (11,9%) da fratture ossee patologiche, 45 eventi (7,6%) da modifiche della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 22 eventi (3,7%) da chirurgia ossea. I pazienti che ricevevano enzalutamide hanno presentato una percentuale di risposta PSA totale (definita come una riduzione $\geq 50\%$ in confronto al basale) significativamente maggiore in confronto ai pazienti che ricevevano un placebo: 78,0% contro 3,5% (differenza = 74,5%, p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione del PSA in base ai criteri PCWG2 è stato di 11,2 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,8 mesi per i pazienti trattati con placebo [HR=0,17, (CI 95%: 0,15; 0,20), p<0,0001]. Il trattamento con enzalutamide ha ridotto del 37,5% il rischio di peggioramento di FACT-P in confronto al placebo (p < 0,0001). Il tempo mediano al peggioramento di FACT-P è stato di 11,3 mesi nel gruppo enzalutamide e 5,6 mesi nel gruppo placebo. *Studio CRPC2 (AFFIRM) (pazienti con CRPC metastatico che precedentemente avevano ricevuto una chemioterapia)* L'efficacia e la sicurezza di enzalutamide in pazienti con CRPC metastatico che avevano ricevuto docetaxel e stavano assumendo un analogo dell'LHRH o avevano subito un'orchietomia sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, multicentrico di fase III. Un totale di 1.199 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere enzalutamide per via orale alla dose di 160 mg una volta al giorno (n=800) o placebo una volta al giorno (n=399). Ai pazienti era consentito ma non richiesto di assumere prednisone (massima dose giornaliera consentita 10 mg di prednisone o equivalente). I pazienti randomizzati in ciascuno dei due bracci dovevano proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia (definita come progressione radiografica confermata della malattia o il verificarsi di eventi a carico dell'apparato scheletrico) e inizio di un nuovo trattamento antineoplastico sistemico, tossicità inaccettabile o sospensione del trattamento. I seguenti dati demografici e le seguenti caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati nei due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (range 41-92 anni) con la seguente distribuzione per razza: i pazienti caucasici rappresentano il 93%, i neri il 4%, gli asiatici l'1% e gli altri gruppi il 2%. Il punteggio ECOG della performance era di 0-1 nel 91,5% dei pazienti e 2 nell'8,5% dei pazienti; il 28% ha ottenuto un punteggio alla scala BPI-SF ≥ 4 (media dell'intensità massima del dolore riferito dal paziente nel corso delle precedenti 24 ore calcolato per sette giorni prima della randomizzazione). La maggior parte dei pazienti (91%) presentava metastasi ossee e nel 23% vi era interessamento polmonare viscerale e/o epatico. All'ingresso nello studio, il 41% dei pazienti randomizzati presentava solo progressione del PSA, mentre il 59% dei pazienti mostrava una progressione radiografica. Il cinquantuno per cento (51%) dei pazienti era trattato con bifosfonati al basale. Dallo studio AFFIRM sono stati esclusi i pazienti con condizioni mediche che potevano predisporli alle convulsioni (vedere il paragrafo 4.8) e l'assunzione di medicinali che riducono la soglia convulsiva nonché i pazienti affetti da patologie cardiovascolari clinicamente significative, quali ipertensione non controllata, anamnesi recente positiva per infarto del miocardio o angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA (eccetto i casi con frazione di eiezione $\geq 45\%$), aritmie ventricolari clinicamente significative o blocco atrio ventricolare (senza pacemaker permanente). L'analisi *ad interim* pre-specificata nel protocollo dopo 520 decessi ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) tra i pazienti trattati con enzalutamide e quelli trattati con placebo (Tabella 4 e Figure 7 e 8).

Tabella 4: Sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati con enzalutamide o placebo nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Decessi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (CI 95%)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
Valore p ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (CI 95%) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR=Non raggiunto

¹ Il valore p è derivato da un test log-rank stratificato rispetto al punteggio ECOG (0-1 vs. 2) e rispetto al punteggio del dolore medio (<4 vs. ≥ 4).

² L'Hazard Ratio è derivato da un modello di rischio proporzionale stratificato. HR <1 favorevole a enzalutamide NR, non raggiunto

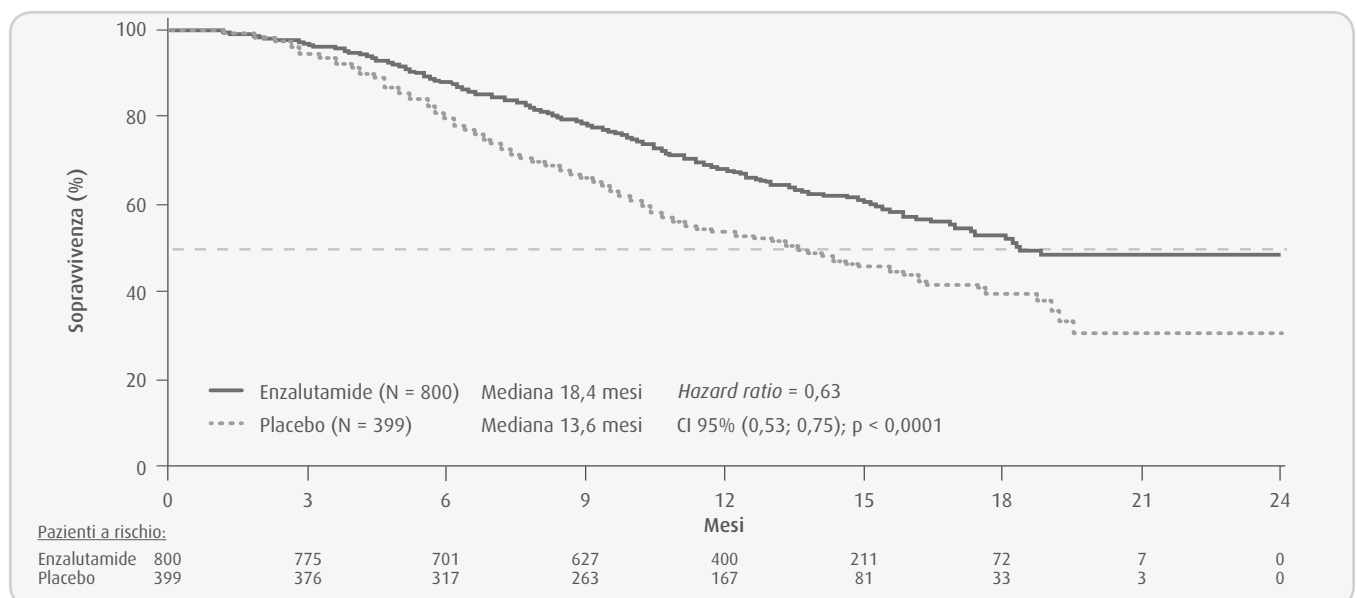


Figura 7: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) nello studio AFFIRM (analisi *intent-to-treat*)

Sottogruppo	Numero di pazienti Enzalutamide/ Placebo		Hazard Ratio per la morte (CI 95%)	Mediana dell'Overall Survival (mesi) Enzalutamide/ Placebo
Tutti i pazienti	800/399		0,63 (0,53-0,75)	18,4 / 13,6
Età				
< 65	232/130		0,63 (0,46-0,87)	- / 12,4
≥ 65	568/269		0,63 (0,51-0,78)	18,4 / 13,9
Punteggio ECOG al basale				
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
Punteggio del dolore medio al BPI-SF (domanda #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
Numero di regimi chemioterapici precedenti				
1	579/296		0,59 (0,48-0,73)	- / 14,2
≥ 2	221/103		0,74 (0,54-1,03)	15,9 / 12,3
Tipo di progressione all'ingresso nello studio				
Solo progressione del PSA	326/164		0,62 (0,46-0,83)	- / 19,5
Progressione radiografica ± progressione del PSA	470/234		0,64 (0,52-0,80)	17,3 / 13,0
Valore mediano del PSA al basale				
≤ (111,2 µg/L)	412/188		0,67 (0,50-0,89)	- / 19,2
> (111,2 µg/L)	388/211		0,62 (0,50-0,78)	15,3 / 10,3
Valore mediano dell'LDH al basale				
≤ (211 U/L)	411/192		0,63 (0,46-0,86)	- / 19,2
> (211 U/L)	389/205		0,61 (0,50-0,76)	12,4 / 8,5
Punteggio Gleason totale alla diagnosi				
≤ 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
Coinvolgimento polmonare e/o viscerale allo screening				
Sì	196/82		0,78 (0,56-1,09)	13,4 / 9,5
No	604/317		0,56 (0,46-0,69)	- / 14,2

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0
A favore di Enzalutamide A favore di Placebo

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Antigene Prostatico Specifico

Figura 8: Sopravvivenza complessiva (Overall Survival) per sottogruppi nello studio AFFIRM - Hazard Ratio e intervallo di confidenza 95%

Oltre al miglioramento della sopravvivenza complessiva (Overall Survival) osservato, gli endpoint secondari chiave (progressione del PSA, sopravvivenza senza progressione radiografica e tempo d'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico) favorito erano in favore di enzalutamide e si sono rivelati statisticamente significativi a seguito dell'aggiustamento per l'esecuzione di più test. La sopravvivenza senza progressione radiografica valutata dallo sperimentatore tramite i criteri RECIST v1.1 per i tessuti molli e la comparsa di 2 o più lesioni ossee alla scintigrafia ossea è stata di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 2,9 mesi per i pazienti che hanno ricevuto placebo [HR = 0,40, (CI 95%: 0,35; 0,47; p < 0,0001]. L'analisi ha rilevato 216 decessi senza progressione documentata e 645 eventi con progressione documentata, 303 dei quali (47%) erano dovuti a progressione nei tessuti molli, 268 (42%) a progressione di lesioni ossee e 74 (11%) dovuti sia a lesioni dei tessuti molli sia ossee. La riduzione confermata del PSA del 50% o del 90% si è verificata rispettivamente nel 54,0% e nel 24,8% dei pazienti trattati con enzalutamide e rispettivamente nell'1,5% e nello 0,9% dei pazienti cui è stato somministrato placebo (p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 8,3 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 3,0 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,25, (CI 95%: 0,20; 0,30) p < 0,0001]. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento a carico dell'apparato scheletrico è stato di 16,7 mesi per i pazienti trattati con enzalutamide e 13,3 mesi per i pazienti cui è stato somministrato placebo [HR = 0,69, (CI 95%: 0,57; 0,84); p < 0,0001]. Un evento a carico dell'apparato scheletrico è stato definito come radioterapia o intervento chirurgico alle ossa, frattura ossea patologica, compressione del midollo spinale o variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo. L'analisi ha rilevato 448 eventi a carico dell'apparato scheletrico, 277 dei quali (62%) riguardavano radiazioni alle ossa, 95 (21%) compressione del midollo spinale, 47 (10%) fratture ossee patologiche, 36 (8%) variazioni della terapia antineoplastica per il trattamento del dolore osseo e 7 (2%) interventi chirurgici alle ossa. *Studio 9785-CL-0410 (enzalutamide post abiraterone in pazienti con CRPC metastatico)* Lo studio era a braccio singolo in 214 pazienti con progressione di CRPC metastatico che hanno ricevuto enzalutamide (160 mg una volta al giorno) dopo almeno 24 settimane di trattamento con abiraterone acetato più prednisone. La rPFS mediana (sopravvivenza senza progressione radiografica, endpoint primario dello studio) era di 8,1 mesi (CI 95%: 6,1, 8,3). La OS mediana non è stata raggiunta. La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA (definita come diminuzione ≥ 50% rispetto al baseline) è stata del 22,4% (CI 95%: 17,0, 28,6). Per i 69 pazienti che avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 7,9 mesi (CI 95%: 5,5, 10,8). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 23,2% (CI 95%: 13,9, 34,9). Per i 145 pazienti che non avevano ricevuto precedentemente la chemioterapia, la rPFS mediana era di 8,1 mesi (CI 95%: 5,7, 8,3). La risposta al trattamento misurata attraverso il PSA è stata del 22,1% (CI 95%: 15,6, 29,7). Anche se in alcuni pazienti è stata riscontrata una risposta limitata al trattamento con enzalutamide dopo abiraterone, la ragione di questo risultato non è attualmente conosciuta. Il disegno dello studio non poteva identificare i pazienti che avrebbero probabilmente beneficiato del trattamento, né l'ordine in cui enzalutamide e abiraterone dovrebbero essere sequenziati in modo ottimale. **Anziani** Dei 3.179 pazienti inclusi negli studi clinici controllati di fase III che hanno ricevuto enzalutamide, 2.518 pazienti (79%) erano di età pari o superiore ai 65 anni e 1.162 pazienti (37%) erano di età pari o superiore ai 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti anziani e i pazienti più giovani. **Popolazione pediatrica** L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con enzalutamide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per quanto riguarda il carcinoma della prostata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Enzalutamide è scarsamente solubile in acqua. La solubilità di enzalutamide è aumentata da macrogolliceridi caprilocaprilici come emulsionanti/tensioattivi. Negli studi preclinici, l'assorbimento di enzalutamide era aumentato quando enzalutamide era disciolto in macrogolliceridi caprilocaprilici. La farmacocinetica di enzalutamide è stata valutata in pazienti affetti da cancro della prostata e in soggetti maschi sani. L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è di 5,8 giorni (range tra 2,8 e 10,2 giorni) e lo steady-state viene raggiunto nell'arco di circa un mese. Somministrato giornalmente per via orale, enzalutamide presenta un accumulo di 8,3 volte rispetto a una singola dose. Le variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche sono ridotte (rapporto picco-valle 1,25). L'eliminazione di enzalutamide avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico, con produzione di un metabolita attivo che ha attività pari all'enzalutamide e circola più o meno con la medesima concentrazione plasmatica di enzalutamide. **Assorbimento** Le concentra-

zioni plasmatiche massime (C_{max}) di enzalutamide nei pazienti sono state osservate da 1 a 2 ore dopo la somministrazione. Secondo uno studio di bilanciamento di massa condotto sull'uomo, l'assorbimento orale di enzalutamide è stimato essere pari ad almeno l'84,2%. Enzalutamide non è un substrato dei trasportatori di efflusso glicoproteina P (P-gp) o proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Allo steady-state, i valori medi di C_{max} di enzalutamide e del suo metabolita attivo sono rispettivamente 16,6 µg/ml (23% coefficiente di variazione [CV]) e 12,7 µg/ml (CV 30%). Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sul grado di assorbimento. Negli studi clinici Xtandi è stato somministrato senza alcun accorgimento rispetto al cibo. **Distribuzione** Il volume di distribuzione apparente medio (V/F) di enzalutamide nei pazienti dopo una singola dose orale è pari a 110 L (CV 29%). Il volume di distribuzione di enzalutamide è superiore al volume di acqua corporea totale, indicativo di un'abbondante distribuzione extravascolare. Gli studi nei roditori indicano che enzalutamide e il suo metabolita attivo possono attraversare la barriera ematoencefalica. Enzalutamide si lega alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, per il 97-98%. Il metabolita attivo si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. **In vitro** non c'è stato spiazzamento dal sito di legame con le proteine plasmatiche tra enzalutamide e altri prodotti medicinali con elevato legame proteico (warfarin, ibuprofene e acido salicilico). **Biotrasformazione** Enzalutamide viene estesamente metabolizzato. Nel plasma umano sono presenti due metaboliti principali: N-desmetil enzalutamide (attivo) e un derivato dell'acido carbossilico (inattivo). Enzalutamide viene metabolizzato dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5); entrambi svolgono un ruolo nella formazione del metabolita attivo. **In vitro**, N-desmetil enzalutamide è metabolizzato nel metabolita acido carbossilico dalla carbossilesterasi 1, che svolge anche un ruolo secondario nel metabolismo di enzalutamide nel metabolita acido carbossilico. N-desmetil enzalutamide non è stata metabolizzata dagli enzimi CYP *in vitro*. Nelle condizioni di uso clinico enzalutamide è un potente induttore del CYP3A4, un induttore moderato del CYP2C9 e del CYP2C19 e non ha effetti clinicamente rilevanti sul CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5). **Eliminazione** Nei pazienti la clearance apparente media (CL/F) di enzalutamide varia tra 0,520 e 0,564 L/h. In seguito alla somministrazione orale di ^{14}C -enzalutamide, l'84,6% della radioattività viene recuperato entro 77 giorni post-dose: il 71,0% viene recuperato nelle urine (principalmente come metabolita inattivo, con tracce di enzalutamide e di metabolita attivo), e il 13,6% viene recuperato nelle feci (0,39% della dose come enzalutamide immutata). I dati *in vitro* indicano che enzalutamide non è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP1B1, OATP1B3), o del trasportatore di cationi organici (OCT1); N-desmetil enzalutamide non è un substrato di P-gp o BCRP. I dati *in vitro* indicano che enzalutamide e i suoi principali metaboliti a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibiscono i seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1. **Linearità** Nell'intervallo di dose 40-160 mg non si osservano deviazioni significative rispetto alla proporzionalità della dose. I valori di C_{min} di enzalutamide e del metabolita attivo allo steady-state nei singoli pazienti sono rimasti costanti nel corso di un periodo superiore a un anno di terapia cronica, dimostrando una farmacocinetica lineare una volta raggiunto lo steady-state. **Compromissione renale** Non è stato completato alcuno studio formale con enzalutamide in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale. I pazienti con creatinina sierica >177 µmol/L (2 mg/dL) sono stati esclusi dagli studi clinici. Secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con valori della clearance della creatinina calcolata (CrCL) \geq 30 mL/min (stimati con la formula di Cockcroft-Gault). Enzalutamide non è stato valutato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (CrCL <30 mL/min) o malattia renale allo stadio finale, pertanto è necessaria cautela quando si trattano questi pazienti. È improbabile che enzalutamide venga eliminato in misura significativa mediante emodialisi intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua. **Compromissione epatica** La compromissione epatica non ha un effetto pronunciato sull'esposizione complessiva a enzalutamide o ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, l'emivita di enzalutamide è raddoppiata in pazienti con severa compromissione epatica se confrontati con soggetti sani di controllo (10,4 giorni confrontati con 4,7 giorni), probabilmente in correlazione con una aumentata distribuzione tissutale. La farmacocinetica di enzalutamide è stata esaminata in soggetti con compromissione della funzionalità epatica lieve (n=6), moderata (n=8), o severa (n=8) al basale (rispettivamente classe Child-Pugh A, B o C) e in 22 soggetti appaiati di controllo con funzionalità epatica normale. Successivamente alla somministrazione di una singola dose da 160 mg di enzalutamide, l'AUC e la C_{max} di enzalutamide in soggetti con compromissione epatica lieve aumentano rispettivamente del 5% e del 24%, in soggetti con compromissione epatica moderata l'AUC aumenta del 29% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce dell'11%, rispettivamente e in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 5% e la C_{max} di enzalutamide diminuisce del 41%, se confrontate con soggetti sani di controllo. Sommando enzalutamide non legato con il metabolita attivo non legato, l'AUC in soggetti con compromissione lieve aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 19%, rispettivamente, e in soggetti con compromissione moderata l'AUC aumenta del 14% e la C_{max} diminuisce del 17%, in soggetti con compromissione epatica severa l'AUC aumenta del 34% e la C_{max} diminuisce del 27%, rispettivamente, se confrontati con soggetti sani di controllo. **Etnia** La maggior parte dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici controllati (>74%) erano caucasici. Sulla base dei dati farmacocinetici ottenuti da studi condotti su pazienti giapponesi e cinesi affetti da carcinoma prostatico, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra le popolazioni. Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nella farmacocinetica di enzalutamide in altre razze. **Anziani** Nell'analisi farmacocinetica su popolazione anziana non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sulla farmacocinetica di enzalutamide. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Nei topi in gravidanza, il trattamento con enzalutamide ha determinato un aumento dell'incidenza delle morti embrionarie e alterazioni esterne e scheletriche. Con enzalutamide non sono stati condotti studi tossicologici sulla riproduzione; tuttavia, in studi su ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane) sono state osservate atrofia, aspermia/ipospermia e ipertrofia/iperplasia nel sistema riproduttivo, in linea con l'attività farmacologica di enzalutamide. Negli studi su topi (4 settimane), ratti (4 e 26 settimane) e cani (4, 13 e 39 settimane), i cambiamenti negli organi riproduttivi associati a enzalutamide sono stati riduzioni del peso degli organi con atrofia della prostata e dell'epididimo. Iperptrofia e/o iperplasia delle cellule di Leydig sono state osservate nel topo (4 settimane) e nel cane (39 settimane). Ulteriori cambiamenti dei tessuti riproduttivi comprendono: ipertrofia/iperplasia dell'ipofisi e atrofia delle vescicole seminali nei ratti e ipospermia testicolare e degenerazione dei tubuli seminiferi nei cani. Differenze di genere sono state osservate nelle ghiandole mammarie dei ratti (atrofia maschile e iperplasia lobulare femminile). I cambiamenti negli organi riproduttivi in entrambe le specie si sono dimostrati coerenti con l'attività farmacologica di enzalutamide e si sono riportati alla norma o parzialmente risolti dopo un periodo di recupero di 8 settimane. In nessuna delle due specie si sono evidenziati altri significativi cambiamenti anatomopatologici o dell'istopatologia in altri sistemi di organi, tra cui il fegato. Studi in ratte gravide hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono trasferiti al feto. Dopo somministrazione orale di ^{14}C -enzalutamide radiomarcata a ratte al giorno 14 della gravidanza alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel feto è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era più bassa di quella nel plasma materno, con un rapporto tessuto/plasma di 0,27. La radioattività nel feto è diminuita a 0,08 volte la concentrazione massima, 72 ore dopo la somministrazione. Studi in ratte in allattamento hanno mostrato che enzalutamide e/o i suoi metaboliti sono secreti nel latte. Dopo somministrazione orale di ^{14}C -enzalutamide radiomarcata a ratte in allattamento alla dose di 30mg/kg (~ 1,9 volte la dose massima indicata per l'uomo), la radioattività massima nel latte è stata raggiunta 4 ore dopo la somministrazione ed era 3,54 volte superiore a quella nel plasma materno. I risultati degli studi hanno mostrato inoltre che enzalutamide e/o i suoi metaboliti vengono trasferiti ai tessuti del ratto neonato attraverso il latte ed eliminati successivamente. In una batteria standard di test per la genotossicità *in vitro* e *in vivo*, enzalutamide è risultata negativa. In uno studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2, enzalutamide non ha mostrato potenziale carcinogenico (assenza di evidenze neoplastiche) alle dosi fino a 20mg/kg al giorno (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), che risulta in livelli di esposizione plasmatica simili all'esposizione clinica (AUC_{24h} 322 µg.h/ml) in pazienti mCRPC che ricevevano 160 mg a 1 giorno. In ratti, la somministrazione quotidiana per due anni di enzalutamide al dosaggio di 10-100 mg/kg/die causa un aumento dell'incidenza di numerosi tipi di tumore, in gran parte benigni. I maggiormente rappresentati sono stati tumori benigni delle cellule di Leydig, papilloma uroteliale e carcinoma della vescica urinaria. I tumori benigni delle cellule di Leydig erano attesi considerate le proprietà farmacologiche di questo farmaco antiandrogeno e non sono considerati rilevanti per l'uomo. Il papilloma uroteliale e carcinoma della vescica urinaria sono stati considerati prevedibili a causa della struttura orizzontale della vescica urinaria del ratto che può andare incontro a concentrazione di urina e fenomeni irritativi prolungati da calcoli. Nello studio, calcoli e cristalli sono stati osservati nella vescica del ratto. Tuttavia, non può essere stabilito un evidente razionale meccanicistico che spieghi specificamente questa malignità, considerando che i livelli di esposizione, basati sull'AUC, che sono stati raggiunti nello studio, per enzalutamide e i suoi metaboliti, sono stati minori o simili a quelli in pazienti con cancro della prostata alla dose raccomandata di 160 mg/die, la potenziale carcinogenicità per la vescica urinaria di enzalutamide negli umani non può essere esclusa. Altri tumori, che sono sempre potenzialmen-

te correlabili alle caratteristiche farmacologiche comprendono il fibroadenoma della ghiandola mammaria e timomi benigni del timo nei maschi, tumori benigni a cellule della granulosa delle ovaie nelle femmine e adenomi ipofisari distali in entrambi i sessi. I livelli di esposizione raggiunti in questi studi nei ratti maschi alla settimana 26 a 100 mg/kg/die per enzalutamide e i suoi metaboliti attivi M1 e M2 (AUC₂₄: enzalutamide ~457 µg.h/ml, M1 ~321 µg.h/ml, M2 ~35 µg.h/ml) erano inferiori o simili a quelli dei pazienti con cancro della prostata alla dose raccomandata di enzalutamide (160 mg/die) (AUC₂₄: enzalutamide ~322 µg.h/ml, M1 ~193 µg.h/ml, M2 ~278 µg.h/ml). *In vitro* enzalutamide non si è rivelato fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti Contenuto della capsula Macrogol-8 gliceridi caprilcaproilici Butilidrossianisolo (E320) Butilidrossitoluene (E321) Involucro della capsula Gelatina Sorbitolo e sorbitano soluzione Glicerolo Titanio diossido (E171) Acqua depurata Inchiostro da stampa Ossido di ferro nero (E172) Polivinilacetato ftalato
6.2 Incompatibilità Non pertinente.
6.3 Periodo di validità 3 anni.
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non sono richieste particolari condizioni di conservazione per questo medicinale.
6.5 Natura e contenuto del contenitore Astuccio in cartone contenente un blister PVC/PCTFE/alluminio, da 28 capsule molli. Ogni confezione contiene 4 astucci (112 capsule molli).
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Xtandi non deve essere manipolato da persone che non siano i pazienti o i loro assistenti, soprattutto da donne che siano o possano essere in gravidanza. Le capsule molli non devono essere sciolte o aperte. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/846/001 40mg - capsula molle - uso orale - blister (PC/PCTFE/ALU) 112 capsule - A.I.C.: 042868012/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 8 Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Xtandi 40 mg

Prezzo al pubblico: euro 6.226,96 (Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'Autorità sanitaria competente)

Classe di rimborsabilità: H Classificazione ai fini della fornitura: RNRL (oncologo, urologo)

*Indicazione non rimborsata.

