

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide EG 160 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg enzalutamide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Gele, ovale, filmomhulde tabletten, met opdruk "160" op één kant, met afmetingen 23 mm x 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enzalutamide EG is geïndiceerd:

- Als monotherapie of in combinatie met androgeendeprivatietherapie voor de behandeling van volwassen mannen met hoog risico biochemische recurrenente (BCR) niet-gemetastaseerde hormoon sensitieve prostaatkanker (nmHSPC) die ongeschikt zijn voor salvage-radiotherapie (zie rubriek 5.1)
- In combinatie met androgeendeprivatietherapie voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) (zie rubriek 5.1).
- Voor de behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerd hoogrisico-CRPC (castratieresistent prostaatcarcinoom) (zie rubriek 5.1);
- Voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapieën voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1);
- Voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC bij wie de ziekte verergerde tijdens of na een behandeling met docetaxel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met enzalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 160 mg enzalutamide (één filmomhulde tablet van 160 mg) als één enkele orale dagdosis.

Bij patiënten met CRPC of mHSPC die niet operatief zijn gecastreerd, dient de chemische castratie te worden voortgezet met een 'Luteïnising Hormone-Releasing Hormone' (LHRH)-analoog tijdens de behandeling.

Patiënten met hoog risico BCR nmHSPC mogen behandeld worden met Enzalutamide EG met of zonder een LHRH analoog. Voor patiënten die behandeld worden met Enzalutamide met of zonder LHRH analoog,

kan de behandeling onderbroken worden indien PSA niet detecteerbaar is ($<0,2$ ng/ml) na 36 weken therapie. De behandeling dient herstart te worden wanneer PSA gestegen is tot $\geq 2,0$ ng/ml voor patiënten die eerder een radicale prostatectomie hebben ondergaan of $\geq 5,0$ ng/ml voor patiënten die voorafgaande primaire radiotherapie hebben gehad. Als PSA detecteerbaar is ($\geq 0,2$ ng/mL) na 36 weken therapie, moet de behandeling worden voortgezet (zie rubriek 5.1).

Als een patiënt Enzalutamide EG niet op het gebruikelijke tijdstip inneemt, moet de voorgeschreven dosis zo dicht mogelijk op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. Als een patiënt een hele dag lang een dosis overslaat, moet de behandeling de volgende dag met de gebruikelijke dagelijkse dosis worden hervat. Als een patiënt last krijgt van een toxiciteit graad ≥ 3 of een onverdraagbare bijwerking, moet de behandeling gestopt worden gedurende één week of tot de symptomen verbeteren tot graad ≤ 2 . Vervolgens moet de behandeling, indien gerechtvaardigd, hervat worden met dezelfde of een lagere dosis (120 mg of 80 mg).

Gelijktijdig gebruik met sterke remmers van CYP2C8

Het gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP2C8 moet zo mogelijk worden vermeden. Als aan patiënten ook een sterke remmer van CYP2C8 moet worden toegediend, moet de enzalutamidedosis verlaagd worden naar 80 mg eenmaal daags. Als het gelijktijdig toedienen van de sterke remmer van CYP2C8 wordt stopgezet, moet de dosis enzalutamide weer teruggebracht worden naar de dosis die werd toegediend vóór de toevoeging van de sterke remmer van CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Ouderen

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leveraandoeningen

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B of C). Er is echter een langere halfwaardetijd voor enzalutamide waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nieraandoeningen

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van enzalutamide bij pediatrische patiënten voor de indicatie CRPC, mHSPC of hoog risico BCR nmHSPC bij volwassen mannen.

Wijze van toediening

Enzalutamide EG is voor oraal gebruik. Op de filmomhulde tabletten capsules mag niet worden gekauwd, ze mogen niet worden opgelost of geopend, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt met voldoende water en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubrieken 4.6 en 6.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op toevallen

Het gebruik van enzalutamide is in verband gebracht met toevallen (zie rubriek 4.8). De beslissing over voortzetting van de behandeling bij patiënten die toevallen krijgen, moet per geval worden genomen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Bij patiënten die enzalutamide kregen zijn zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, met mogelijks snel ontwikkelende symptomen waaronder convulsies, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder geassocieerde hypertensie. Een diagnose van PRES vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur door beeldvorming met magnetische resonantie (MRI). Het is aanbevolen om de behandeling met enzalutamide te stoppen bij patiënten bij wie zich PRES ontwikkelt.

Secundaire primaire maligniteiten

Gevalen van secundaire primaire maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die in klinische studies met enzalutamide werden behandeld. In klinische fase 3-studies waren de vaakst gemelde voorvallen bij met enzalutamide behandelde patiënten, en meer dan bij placebo, blaaskanker (0,3%), adenocarcinoom van het colon (0,2%), overgangscelcarcinoom (0,2%) en kwaadaardig melanoom (0,2%).

Patiënten moeten het advies krijgen onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij tekenen krijgen van gastro-intestinale bloeding, macroscopische hematurie, of andere symptomen zoals dysurie of urine-aandring tijdens de behandeling met enzalutamide.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Enzalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot het verlies van werkzaamheid van een groot aantal vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden in rubriek 4.5). Daarom dient een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen uitgevoerd te worden bij het starten van de enzalutamidebehandeling. Gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van vele metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.5) moet over het algemeen vermeden worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen moeilijk uit te voeren zijn op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

Gelijktijdige toediening met warfarine en cumarine-achtige anticoagulantia moet worden vermeden. Wanneer Enzalutamide EG gelijktijdig wordt toegediend met een anticoagulans dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 (zoals warfarine of acenocoumarol) moet de International Normalised Ratio (INR) extra worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat enzalutamide niet werd onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Ernstig leverfalen

Een langere halfwaardetijd van enzalutamide is waargenomen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, waarschijnlijk als gevolg van een sterkere weefseldistributie. De klinische relevantie van deze observatie blijft onbekend. Er valt te verwachten dat het langer duurt om de evenwichtsplasmaconcentratie te bereiken, en zowel het maximale farmacologische effect als de start en afname van de enzyminductie (zie rubriek 4.5) kunnen later optreden.

Recente cardiovasculaire aandoeningen

In de fase 3-studies werden patiënten uitgesloten met een recent myocardinfarct (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) behalve bij een linkerventriekeljejectiefraction (LVEF) $\geq 45\%$, bradycardie of

ongecontroleerde hypertensie. Hier moet rekening mee gehouden worden wanneer enzalutamide bij deze patiënten wordt voorgeschreven.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), moet de arts de baten afwegen tegen de risico's, inclusief de kans op torsades de pointes, voor de start met enzalutamide.

Gebruik in combinatie met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van enzalutamide met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van enzalutamide heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneus toegediend docetaxel (zie rubriek 4.5); een toename in het optreden van door docetaxel geïnduceerde neutropenie kan echter niet worden uitgesloten.

Ernstige huidreacties

Ernstige cutane bijwerkingen ("severe cutaneous adverse reactions", SCARs), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld met enzalutamide.

Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en daarna nauwlettend worden gemonitord op huidreacties.

Indien zich tekenen en symptomen voordoen die wijzen op deze reactie, dient de inname van enzalutamide onmiddellijk te worden gestaakt en dient een andere passende behandeling te worden overwogen.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties werden waargenomen met enzalutamide. Deze uiteten zich onder andere met met symptomen als huiduitslag of gelaats-, tong-, lip- of farynxoedeem (zie rubriek 4.8).

Enzalutamide EG als monotherapie in patiënten met hoog risico BCR nmHSPC

De resultaten van het EMBARK-onderzoek suggereren dat enzalutamide als monotherapie en in combinatie met androgeendeprivatietherapie geen gelijkwaardige behandelingsopties zijn bij patiënten met hoog-risico BCR nmHSPC (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Enzalutamide EG in combinatie met androgeendeprivatietherapie wordt beschouwd als de voorkeursbehandeling, behalve in gevallen waarin de toevoeging van androgeendeprivatietherapie kan leiden tot onaanvaardbare toxiciteit of risico.

Dysfagie gerelateerd aan de samenstelling van het product

Er zijn meldingen geweest van patiënten die moeite hadden met het slikken van Enzalutamide-tabletten, waaronder meldingen van verstikking. Patiënten moeten worden geadviseerd om de tabletten in hun geheel met voldoende water in te nemen.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentieel van andere geneesmiddelen om blootstelling aan enzalutamide te beïnvloeden

Remmers van CYP2C8

CYP2C8 speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van enzalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. Na orale toediening van de sterke CYP2C8-remmer gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide toe met 326%, terwijl de C_{max} van enzalutamide afnam met 18%. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden

actieve metaboliet nam de AUC toe met 77%, terwijl de C_{\max} afnam met 19%. Sterke remmers (bijv. gemfibrozil) van CYP2C8 moeten vermeden worden of met voorzorg gebruikt worden tijdens de behandeling met enzalutamide. Als aan patiënten ook een sterke remmer van CYP2C8 moet worden toegediend, moet de enzalutamidedosis verlaagd worden naar 80 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Remmers van CYP3A4

CYP3A4 speelt een kleine rol bij het metabolisme van enzalutamide. Na orale toediening van de sterke remmer van CYP3A4 itraconazol (200 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen, nam de AUC van enzalutamide toe met 41%, terwijl de C_{\max} onveranderd bleef. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC met 27% toe, terwijl de C_{\max} ook hier onveranderd bleef. De dosis hoeft niet te worden aangepast wanneer enzalutamide gelijktijdig wordt toegediend met remmers van CYP3A4.

Inductoren van CYP2C8 en CYP3A4

Na orale toediening van rifampicine, een matige inductor van CYP2C8 en de sterke inductor van CYP3A4 (600 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide plus de actieve metaboliet met 37% af, terwijl de C_{\max} onveranderd bleef. De dosis hoeft niet te worden aangepast wanneer enzalutamide gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP2C8 en CYP3A4.

Potentieel van enzalutamide om de blootstelling aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Enzyminductie

Enzalutamide is een sterke enzyminductor en verhoogt de synthese van vele enzymen en transporters. Daarom wordt interactie verwacht met een groot aantal gebruikelijke geneesmiddelen die substraten zijn van enzymen of transporters. De plasmaconcentraties kunnen aanzienlijk dalen en dit kan leiden tot verlies of verzwakking van het klinisch effect. Er is ook een risico op toegenomen vorming van actieve metabolieten. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferase (UGT's – glucuronideconjugerende enzymen). Sommige transporters kunnen ook geïnduceerd worden, zoals 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2) en de organische aniontransporterende polypeptide 1B1 (OAT1B1).

In vivo studies hebben aangetoond dat enzalutamide een sterke inductor is van CYP3A4 en een matige inductor van CYP2C9- en CYP2C19. Gelijktijdige toediening van enzalutamide (160 mg eenmaal daags) met enkelvoudige orale doses van gevoelige CYP-substraten bij patiënten met prostaatkanker deed de AUC van midazolam (CYP3A4-substraat) krimpen met 86%, die van S-warfarine (CYP2C9-substraat) met 56% en die van omeprazol (CYP2C19-substraat) met 70%. UGT1A1 wordt mogelijk ook geïnduceerd. In een klinische studie bij patiënten met gemetastaseerd CRPC had enzalutamide (160 mg eenmaal daags) geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneus toegediend docetaxel (75 mg/m² via infusie, elke 3 weken). De AUC van docetaxel kromp met 12% (meetkundig gemiddelde ratio [GMR] = 0,882 [90%-BI: 0,767, 1,02]) terwijl de C_{\max} afnam met 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Interacties zijn te verwachten met bepaalde geneesmiddelen die geëlimineerd worden door metabolisme of actief transport. Als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk uit te voeren zijn op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties moeten deze geneesmiddelen vermeden of met voorzorg gebruikt worden. Het risico op leverschade na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met enzyminductoren.

De groepen van geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden, zijn onder meer, maar niet beperkt tot:

- analgetica (bijv. fentanyl, tramadol)

- antibiotica (bijv. claritromycine, doxycycline)
- middelen tegen kanker (bijv. cabazitaxel)
- anti-epileptica (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- antipsychotica (bijv. haloperidol)
- antitrombotica (bijv. acenocoumarol, warfarine, clopidogrel)
- bètablokkers (bijv. bisoprolol, propranolol)
- calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- hartglycosiden (bijv. digoxine)
- corticosteroïden (bijv. dexamethason, prednisolon)
- antivirale middelen tegen hiv (bijv. indinavir, ritonavir)
- hypnotica (bijv. diazepam, midazolam, zolpidem)
- immunosuppressiva (bijv. tacrolimus)
- protonpompremmers (bijv. omeprazol)
- statines die worden gemetaboliseerd door cyp3a4 (bijv. atorvastatine, simvastatine)
- schildkliermiddelen (bijv. levothyroxine)

Het volledige inductiepotentieel van enzalutamide treedt mogelijk ongeveer 1 maand na het begin van de behandeling pas op, als de evenwichtsplasmaconcentratie van enzalutamide wordt bereikt, hoewel een aantal inductie-effecten eerder zichtbaar kunnen zijn. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die substraten zijn van CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1, moeten geëvalueerd worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van de behandeling met enzalutamide. Zo nodig moet een dosisaanpassing overwogen worden. Gezien de lange halfwaardetijd van enzalutamide (5,8 dagen, zie rubriek 5.2) kunnen effecten op enzymen gedurende één maand of langer na het stoppen met enzalutamide aanhouden. Het kan nodig zijn om de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel geleidelijk te verlagen wanneer er wordt gestopt met de enzalutamidebehandeling.

Substraten van CYP1A2 en CYP2C8

Enzalutamide (160 mg eenmaal daags) veroorzaakte geen klinisch relevante verandering in de AUC of C_{\max} van cafeïne (CYP1A2-substraat) of pioglitazon (CYP2C8-substraat). De AUC van pioglitazon nam toe met 20% terwijl de C_{\max} afnam met 18%. De AUC en C_{\max} van cafeïne namen af met respectievelijk 11% en 4%. Er is geen dosisaanpassing geïndiceerd wanneer een CYP1A2- of CYP2C8-substraat gelijktijdig wordt toegediend met enzalutamide.

Substraten van P-gp

In vitro gegevens geven aan dat enzalutamide mogelijk een remmer is van de effluxtransporter P-gp. Bij evenwicht werd er een licht remmend effect van enzalutamide op P-gp waargenomen in een onderzoek bij patiënten met prostaatkanker die een enkelvoudige orale dosis van het P-gp-substraat digoxine kregen vóór en gelijktijdig met enzalutamide (gelijktijdige toediening volgde op ten minste 55 dagen na eenmaal daagse toediening van 160 mg enzalutamide). De plasmaconcentraties van digoxine werden gemeten met behulp van een gevalideerde vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrietest. De AUC en C_{\max} van digoxine namen toe met respectievelijk 33% en 17%. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van geneesmiddelen met een smal therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp (bijv. colchicine, dabigatranetexilaat, digoxine) wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met enzalutamide en het is mogelijk dat de dosis moet worden aangepast om optimale plasmaconcentraties te behouden.

Interferentie bij laboratoriumtests

Bij patiënten die worden behandeld met enzalutamide zijn vals verhoogde digoxineplasmaconcentraties vastgesteld met de chemiluminescente micropartikelimmunoassay (CMIA), ongeacht of zij ook met digoxine worden behandeld. Daarom moeten de resultaten van digoxineplasmaconcentraties die met CMIA zijn

verkregen, met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en door een ander type test worden bevestigd voordat er maatregelen worden genomen met betrekking tot de digoxinedosering.

Substraten van BCRP

Bij evenwicht veroorzaakte enzalutamide geen klinisch beduidende verandering in de blootstelling aan het testsubstraat van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) rosuvastatine bij patiënten met prostaatkanker die een enkelvoudige orale dosis rosuvastatine kregen vóór en gelijktijdig met enzalutamide (gelijktijdige toediening volgde op ten minste 55 dagen na eenmaal daagse toediening van 160 mg enzalutamide). De AUC van rosuvastatine nam af met 14%, terwijl de C_{max} toenam met 6%. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer een BCRP-substraat gelijktijdig met enzalutamide wordt toegediend.

Substraten van MRP2, OAT3 en OCT1

Op basis van *in vitro* gegevens kan niet worden uitgesloten dat zowel remming optreedt van MRP2 (in de darmen) als van de organische aniontransporter 3 (OAT3) en organische kationtransporter 1 (OCT1) (systemisch). Theoretisch is de inductie van deze transporters ook mogelijk; het netto-effect is op dit moment onbekend.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren, zoals antiaritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig afgewogen worden (zie rubriek 4.4).

Effect van voedsel op de blootstelling aan enzalutamide

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van blootstelling aan enzalutamide. In klinische studies werd enzalutamide toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen gegevens bij mensen over het gebruik van enzalutamide tijdens de zwangerschap en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door zwangere vrouwen (zie rubrieken 4.3, 5.3 en 6.6).

Contraceptie bij mannen en vrouwen

Het is niet bekend of enzalutamide of de metabolieten ervan aanwezig zijn in sperma. Een condoom is noodzakelijk tijdens en tot 3 maanden na de behandeling met enzalutamide als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een zwangere vrouw. Als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden, moeten een condoom en een andere vorm van anticonceptie worden gebruikt tijdens de behandeling en nog 3 maanden erna. In onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Enzalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubrieken 4.3, 5.3 en 6.6).

Borstvoeding

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Het is niet bekend of enzalutamide aanwezig is in moedermelk. Enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk van ratten (zie rubriek 5.3)

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat enzalutamide het voortplantingssysteem beïnvloedt bij mannelijke ratten en honden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enzalutamide EG kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat psychiatrische en neurologische voorvallen, waaronder toevallen, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten advies krijgen over het potentiële risico op het doormaken van een psychiatrisch of neurologisch voorval tijdens het rijden of het bedienen van machines. Er zijn geen onderzoeken gedaan om de effecten van enzalutamide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen te evalueren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn asthenie/vermoeidheid, opvliegers, hypertensie, fracturen en vallen. Tot andere belangrijke bijwerkingen behoren ischemische hartziekte en toevallen.

Toevallen traden op bij 0,6% van de met enzalutamide behandelde patiënten, bij 0,1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 0,3% van de met bicalutamide behandelde patiënten.

Zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom werden gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Het Stevens-Johnson-syndroom werd gemeld bij behandeling met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies worden hieronder per frequentie categorie opgesomd. De frequentie categorieën van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die werden vastgesteld in de gecontroleerde klinische studies en na het in de handel brengen

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen stoornissen	Soms: leukopenie/neutropenie Niet bekend*: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*: gezichtsoedeem, tongoedeem, lipoeedeem, faryngeaal oedeem
Voedings- stofwisselingsstoornissen	en Niet bekend*: verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak: angst Soms: visuele hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn, geheugenstoornissen, amnesie, aandachtsstoornissen, dysgeusie, rusteloze benensyndroom, cognitieve stoornis Soms: convulsies ¥ Niet bekend*: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Vaak: Ischemische hartziekte † Niet bekend*: verlengde QT-tijd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvliegers, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend*: dysfagie ∞ , misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms: verhoogde leverenzymewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, jeuk Niet bekend*: erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak: fracturen ‡ Niet bekend*: spierpijn, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie, tepelpijn \# , gevoelige borst \#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie/vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak: valpartijen

* Spontane meldingen afkomstig van ervaring na het in de handel brengen.

¥ Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen ('narrow SMQ') van 'Convulsies' met inbegrip van toevallen, 'grand mal'-toeval, complexe partiële toevallen, partiële toevallen en status epilepticus. Dit omvat ook zeldzaam voorkomende toevallen met complicaties die overlijden tot gevolg hebben.

† Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen ('narrow SMQ') van 'Myocardinfarct' en 'Andere ischemische hartziekte' met inbegrip van de volgende voorkeurstermen waargenomen bij ten minste twee patiënten in gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken: angina pectoris, kransslagaderaandoening, myocardinfarcten, acuut myocardinfarct, acuut coronairsyndroom, instabiele angina pectoris, myocardischemie en kransslagaderarteriosclerose.

‡ Omvat alle voorkeurstermen met het woord 'fractuur' bij botten.

\# Bijwerkingen bij Enzalutamide als monotherapie.

∞ Er zijn meldingen geweest van dysfagie, waaronder meldingen van verstikking (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Toevallen

In gecontroleerde klinische studies kregen 31 patiënten (0,6%) van de 5.110 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een toeval, terwijl vier patiënten (0,1%) die behandeld werden met placebo en één patiënt (0,3%) die behandeld werd met bicalutamide een toeval kregen. De dosis lijkt een belangrijke voorspeller van het risico op convulsie te zijn, zoals weergegeven in preklinische gegevens en gegevens uit een dosisescalatiestudie. In de gecontroleerde klinische studies werden patiënten met een eerdere toeval of risicofactoren voor het krijgen van een toevalen uitgesloten.

In de single-armstudie 9785-CL-0403 (UPWARD) om de incidentie van toevallen te beoordelen bij patiënten met predisponerende factoren voor een toeval (waarbij 1,6% een voorgeschiedenis van toevallen had), kregen 8 (2,2%) van de 366 patiënten die met enzalutamide behandeld werden, een toeval. De mediane duur van de behandeling was 9,3 maanden.

Het mechanisme waardoor enzalutamide de toevalsdrempel kan verlagen is niet bekend, maar kan te maken hebben met gegevens uit *in vitro* onderzoeken waaruit blijkt dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan binden aan en de activiteit kunnen remmen van het door GABA gereguleerde chloridekanaal.

Ischemische hartziekte

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies trad ischemische hartziekte op bij 3,5% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus androgeendeprivatietherapie (ADT) vergeleken met 2% van de patiënten die werden behandeld met placebo plus ADT. Veertien (0,4%) patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus ADT en 3 (0,1%) patiënten die werden behandeld met placebo plus ADT kregen een ischemisch hartziektevoorval dat overleiden tot gevolg had.

In het EMBARK-onderzoek traden ischemische hartziekten op bij 5,4% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide en bij 9% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Bij geen van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide en bij één (0,3%) patiënt die werd behandeld met enzalutamide als monotherapie, trad een ischemische hartziekte op die tot de dood leidde.

Gynaecomastie

In het EMBARK-onderzoek werd gynaecomastie (alle gradaties) waargenomen bij 29 van 353 patiënten (8,2%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide en 159 van 354 patiënten (44,9%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Graad 3 of hoger gynaecomastie werd niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide, en werd waargenomen bij 3 patiënten (0,8%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie.

Tepelpijn

In het EMBARK-onderzoek werd tepelpijn (alle gradaties) waargenomen bij 11 van 353 patiënten (3,1%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide en bij 54 van 354 patiënten (15,3%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Graad 3 of hoger tepelpijn werd niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide of met enzalutamide als monotherapie.

Gevoelige borst

In het EMBARK-onderzoek werd gevoeligheid van de borst (alle graden) waargenomen bij 5 van 353 patiënten (1,4%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide en bij 51 van 354 patiënten (14,4%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Graad 3 of hogere gevoeligheid van de borst werd niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuprolide of met enzalutamide als monotherapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen antidotum voor enzalutamide. In het geval van een overdosis moet de behandeling met enzalutamide gestopt worden en moeten algemene ondersteunende maatregelen gestart worden, rekening

houdend met de halfwaardetijd van 5,8 dagen. Na een overdosis kunnen patiënten een hoger risico lopen op toevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoon-antagonisten en verwante middelen, antiandrogenen, ATC-code: L02BB04.

Werkingsmechanisme

Het is bekend dat prostaatkanker gevoelig is voor androgenen en reageert op de remming van de androgeenreceptorsignalering. Ondanks lage of zelfs niet-detecteerbare niveaus van androgeen in het serum blijft androgeenreceptorsignalering ziekteprogressie bevorderen. Voor stimulatie van de groei van tumorcellen via de androgeenreceptor is nucleaire lokalisatie en binding aan DNA nodig. Enzalutamide is een krachtige remmer van de androgeenreceptorsignalering die een aantal stappen in de androgeenreceptorsignalering blokkeert. Enzalutamide remt competitief de androgeenbinding aan androgeenreceptoren, en remt bijgevolg de nucleaire translocatie van geactiveerde receptoren en remt de binding van de geactiveerde androgeenreceptor aan DNA, zelfs bij overexpressie van de androgeenreceptor en bij prostaatkankercellen die resistent zijn voor antiandrogenen. De behandeling met enzalutamide vermindert de groei van prostaatkankercellen en kan kankerceldood en tumorregressie induceren. In preklinische onderzoeken mist enzalutamide androgeenreceptoragonistische activiteit.

Farmacodynamische effecten

In een klinische fase 3-studie (AFFIRM) bij patiënten bij wie eerdere chemotherapie met docetaxel faalde, vertonde 54% van de patiënten die behandeld werden met enzalutamide t.o.v. 1,5% van de patiënten die placebo kregen, een afname met minstens 50% in PSA-spiegels ten opzichte van de uitgangswaarde.

In een andere klinische fase 3-studie (PREVAIL) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde) dan patiënten die placebo kregen; 78,0% t.o.v. 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

In een klinische fase 2-studie (TERRAIN) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde) vergeleken met patiënten die bicalutamide kregen; 82,1% t.o.v. 20,9% (verschil = 61,2%, $p < 0,0001$).

In een single-armstudie (9785-CL-0410) bij patiënten die eerder minstens 24 weken met abirateron (plus prednison) werden behandeld, vertonde 22,4% een afname $\geq 50\%$ in de PSA-spiegels ten opzichte van de uitgangswaarde. Op basis van de chemotherapeutische voorgeschiedenis waren de resultaten van het aantal patiënten met een afname $\geq 50\%$ in de PSA-spiegels 22,1% en 23,2%, voor respectievelijk de patiëntengroepen zonder eerdere chemotherapie en met eerdere chemotherapie.

In de klinische studie MDV3100-09 (STRIVE) voor niet-gemetastaseerd en gemetastaseerd CRPC, vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere totale bevestigde PSA-respons (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde) dan patiënten die bicalutamide kregen; 81,3% t.o.v. 31,3% (verschil = 50,0%, $p < 0,0001$).

In de klinische studie MDV3100-14 (PROSPER) voor niet-gemetastaseerde CRPC, vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen een significant hogere bevestigde PSA-respons (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde) dan patiënten die placebo kregen; 76,3% t.o.v. 2,4% (verschil = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van enzalutamide werd vastgesteld in drie gerandomiseerde placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studies (MDV3100-14 [PROSPER], CRPC2 [AFFIRM], MDV3100-03 [PREVAIL]) bij patiënten met progressieve prostaatkanker die ziekteprogressie vertoonden tijdens androgeendeprivatietherapie (LHRH-analoog of na bilaterale orchidectomie). Aan de PREVAIL-studie namen chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerd CRPC deel, terwijl aan de AFFIRM-studie patiënten met gemetastaseerd CRPC deelnamen die eerder docetaxel hadden gekregen; en aan PROSPER namen patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC deel. De werkzaamheid is vastgesteld bij patiënten met mHSPC in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studie (9785-CL-0335 [ARCHES]). Een ander gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicentrisch fase 3-klinisch onderzoek [MDV3100-13 (EMBARC)] stelde de werkzaamheid vast bij patiënten met hoog risico BCR nmHSPC. Alle patiënten zijn behandeld met een LHRH-analoog of hadden bilaterale orchidectomie ondergaan, tenzij anders aangegeven.

In de actieve behandelingsarm werd enzalutamide oraal toegediend in een dagelijkse dosis van 160 mg. In de vijf klinische studies (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM en PREVAIL) kregen de patiënten placebo in de controlearm en waren patiënten verplicht om prednison te gebruiken .

Veranderingen in de PSA-serumconcentratie alleen volstaan niet altijd om klinisch voordeel te voorspellen. Daarom werd in de vijf studies aanbevolen om de studiebehandelingen van de patiënten voort te zetten totdat werd voldaan aan de criteria voor opschorting of beëindiging, zoals hieronder voor elke studie wordt gespecificeerd.

MDV3100-13 (EMBARC) onderzoek (patiënten met hoog-risico BCR niet-metastatisch HSPC)

Aan de EMBARK-studie namen 1068 patiënten deel met hoog-risico BCR nmHSPC die 1:1:1 werden gerandomiseerd voor behandeling met enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags gelijktijdig met ADT (N = 355), enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags als open-label monotherapie (N = 355), of placebo oraal eenmaal daags gelijktijdig met ADT (N = 358) (ADT gedefinieerd als leuprolide). Alle patiënten hadden voorafgaande definitieve therapie met radicale prostatectomie of radiotherapie (inclusief brachytherapie) of beide, met curatieve intentie. Patiënten moesten bevestiging hebben van niet-metastatische ziekte door middel van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) en hoog-risico biochemisch recidief (gedefinieerd door een PSA-verdubbelingstijd ≤ 9 maanden). Patiënten moesten ook PSA-waarden ≥ 1 ng/mL hebben als ze eerdere radicale prostatectomie (met of zonder radiotherapie) als primaire behandeling voor prostaatkanker hadden gehad, of PSA-waarden ten minste 2 ng/mL boven de nadir als ze alleen eerdere radiotherapie hadden gehad. Patiënten die een eerdere prostatectomie hadden ondergaan en geschikte kandidaten waren voor salvage radiotherapie, zoals bepaald door de onderzoeker, werden uitgesloten van het onderzoek.

De patiënten werden gestratificeerd op basis van screenings-PSA (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL), PSA-verdubbelingstijd (≤ 3 maanden versus > 3 maanden tot ≤ 9 maanden) en eerdere hormonale therapie (eerdere hormonale therapie versus geen eerdere hormonale therapie). Voor patiënten van wie de PSA-waarden niet detecteerbaar waren ($< 0,2$ ng/mL) in week 36, werd de behandeling opgeschort in week 37 en vervolgens opnieuw gestart wanneer de PSA-waarden stegen tot $\geq 2,0$ ng/mL voor patiënten met eerdere prostatectomie of $\geq 5,0$ ng/mL voor patiënten zonder eerdere prostatectomie. Voor patiënten van wie de PSA-waarden detecteerbaar waren op week 36 ($\geq 0,2$ ng/mL), werd de behandeling voortgezet zonder

opschorting totdat aan de criteria voor definitieve stopzetting van de behandeling werd voldaan. De behandeling werd definitief stopgezet wanneer de ontwikkeling van radiografische progressie werd bevestigd door een centrale beoordeling na de eerste lokale lezing.

De demografische en uitgangskkenmerken waren evenwichtig verdeeld over de drie behandelingsgroepen. De totale mediane leeftijd bij randomisatie was 69 jaar (bereik: 49,0 - 93,0). De meeste patiënten in de totale populatie waren blank (83,2%), 7,3% was Aziatisch en 4,4% was zwart. De mediane PSA-verdubbelingstijd was 4,9 maanden. Vierenzeventig procent van de patiënten had een eerdere definitieve behandeling ondergaan met radicale prostatectomie, 75% van de patiënten had een eerdere behandeling ondergaan met radiotherapie (inclusief brachytherapie) en 49% van de patiënten had een eerdere behandeling met beide. Tweeëndertig procent van de patiënten had een Gleason score van ≥ 8 . De ECOG PS-score (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) was 0 voor 92% van de patiënten en 1 voor 8% van de patiënten bij start van het onderzoek.

Metastasevrije overleving (MFS) bij patiënten die gerandomiseerd waren om enzalutamide plus ADT te ontvangen in vergelijking met patiënten die gerandomiseerd waren om placebo plus ADT te ontvangen was het primaire eindpunt. Metastasevrije overleving werd gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot radiografische progressie of overlijden tijdens het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed.

Multipliciteit geteste secundaire eindpunten die werden beoordeeld waren tijd tot PSA-progressie, tijd tot eerste gebruik van antineoplastische therapie en algehele overleving. Een ander op multipliciteit getest secundair eindpunt was MFS bij patiënten die gerandomiseerd waren om enzalutamide als monotherapie te ontvangen in vergelijking met patiënten die gerandomiseerd waren om placebo plus ADT te ontvangen.

Enzalutamide plus ADT en als monotherapie lieten een statistisch significante verbetering zien in MFS vergeleken met placebo plus ADT. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid worden weergegeven in tabel 2.

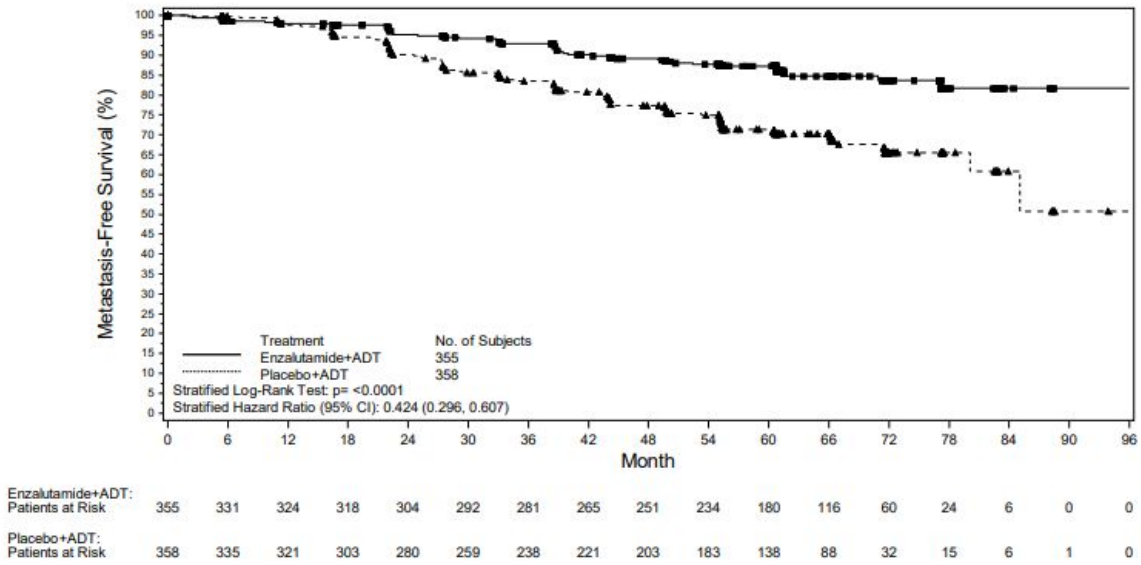
Tabel 2: Samenvatting van de werkzaamheid bij patiënten behandeld met enzalutamide plus ADT, placebo plus ADT, of enzalutamide als monotherapie, in de EMBARK studie (intent-to-treat analyse)

	Enzalutamide plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamide als Monotherapie (N = 355)
Metastase-vrije overleving¹			
Aantal voorvallen (%) ²	45 (12.7)	92 (25.7)	63 (17.7)
Mediaan, maanden (95% CI) ³	NB (NB, NB)	NB (85.1, NB)	NB (NB, NB)
Hazard ratio ten opzichte van Placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.42 (0.30, 0.61)	--	0.63 (0.46, 0.87)
P-value voor vergelijking met Placebo plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p = 0.0049
Tijd tot PSA Progressie⁶			
Aantal voorvallen (%) ²	8 (2.3)	93 (26.0)	37 (10.4)
Mediaan, maanden (95% CI) ³	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)
Hazard ratio ten opzichte van	0.07 (0.03, 0.14)	--	0.33 (0.23, 0.49)

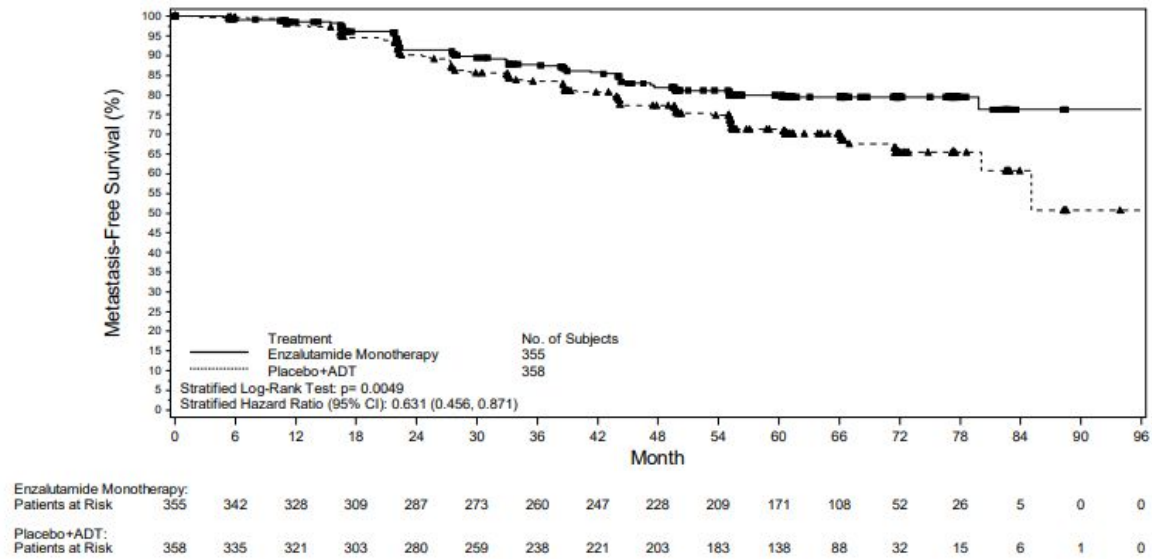
Placebo plus ADT (95% CI) ⁴			
P-value voor vergelijking met Placebo plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Tijd tot start van nieuwe antineoplastische therapie			
Aantal voorvallen (%) ⁷	58 (16.3)	140 (39.1)	84 (23.7)
Mediaan, maanden (95% CI) ³	NB (NB, NB)	76.2 (71.3, NB)	NB (NB, NB)
Hazard ratio ten opzichte van Placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.36 (0.26, 0.49)	--	0.54 (0.41, 0.71)
P-value voor vergelijking met Placebo plus ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001
Totale overleving⁸			
Aantal voorvallen (%)	33 (9.3)	55 (15.4)	42 (11.8)
Mediaan, maanden (95% CI) ³	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)
Hazard ratio ten opzichte van Placebo plus ADT (95% CI) ⁴	0.59 (0.38, 0.91)	--	0.78 (0.52, 1.17)
P-value voor vergelijking met Placebo plus ADT ⁵	p = 0.0153 ^a	--	p = 0.2304 ^a

NR = Niet bereikt.

1. Mediaan follow-up tijd van 61 maanden.
2. Gebaseerd op de vroegst bijdragende gebeurtenis (radiografische progressie of overlijden).
3. Gebaseerd op Kaplan-Meier schattingen.
4. Hazard Ratio is gebaseerd op een Cox regressiemodel gestratificeerd naar PSA bij screening, PSA-verdubbelingstijd en voorafgaande hormonale therapie.
5. Tweezijdige P-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-rank test met screening PSA, PSA-verdubbelingstijd en voorafgaande hormonale therapie.
6. Gebaseerd op de PSA Progression compliant with Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 criteria.
7. Gebaseerd op het eerste postbaseline gebruik van antineoplastische therapie voor prostaatkanker.
8. Gebaseerd op een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse met een data cutoff datum van 31 januari 2023 en een mediane follow-up tijd van 65 maanden.
9. Het resultaat voldeed niet aan het vooraf gespecificeerde tweezijdige significantieniveau van $p \leq 0,0001$.



Figuur 1: Kaplan-Meier curves van MFS in de Enzalutamide plus ADT vs. Placebo plus ADT behandelingsarmen van het EMBARK-onderzoek (intent-to-treat analyse).



Figuur 2: Kaplan-Meier curves van MFS in de Enzalutamide als monotherapie vs. Placebo plus ADT behandelingsarmen van het EMBARK onderzoek (intent-to-treat analyse).

Na toediening van ADT als enzalutamide plus ADT of placebo plus ADT daalden de testosteronniveaus snel tot castraatniveaus en bleven laag tot de behandeling na 37 weken werd onderbroken. Na de onderbreking stegen de testosteronspiegels geleidelijk tot bijna-basissineniveaus. Na hervatting van de behandeling daalden ze weer tot castraatniveaus. In de enzalutamide als monotherapie-arm stegen de testosteronniveaus na aanvang van de behandeling en keerden terug naar de uitgangsniveaus na onderbreking van de behandeling. Ze stegen opnieuw na het hervatten van de behandeling met enzalutamide.

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (patiënten met gemetastaseerd HSPC)

De studie ARCHES includeerde 1.150 patiënten met mHSPC die in een verhouding van 1:1 werden gerandomiseerd naar een behandeling met enzalutamide plus ADT of placebo plus ADT (ADT is gedefinieerd als LHRH-analoog of bilaterale orchidectomie). Patiënten kregen eenmaal daags 160 mg enzalutamide (N = 574) of placebo (N = 576).

Patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker, geïdentificeerd door middel van een positieve botscan (voor botaanandoening) of metastasen op een CT- of MRI-scan (voor weke delen) kwamen in aanmerking. Patiënten bij wie de ziekte zich niet verder had verspreid dan naar regionale bekkenlymfeklieren, kwamen niet in aanmerking. De patiënten mochten maximaal 6 cycli docetaxel krijgen, waarbij de laatste toediening van de behandeling binnen 2 maanden na dag 1 moest plaatsvinden en er geen bewijs mocht zijn van ziekteprogressie tijdens of na afloop van de behandeling met docetaxel. Uitgesloten werden patiënten die bekend waren met of bij wie een vermoeden bestond van hersenmetastasen of actieve leptomeningeale aandoening, of die een voorgeschiedenis van hadden van toevallen of bij wie sprake was van een factor die mogelijk bijdroeg tot de vatbaarheid voor toevallen.

De demografische kenmerken en uitgangswaarden waren evenwichtig verdeeld over beide behandelgroepen. De mediane leeftijd bij randomisatie was in beide behandelgroepen 70 jaar. De meeste patiënten in de totale populatie waren blank (80,5%); 13,5% was Aziatisch en 1,4% was zwart. De score voor de Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG-PS) was 0 voor 78% van de patiënten en 1 voor 22% van de patiënten bij aanvang van het onderzoek. De patiënten werden gestratificeerd naar laag t.o.v. hoog ziektevolume en voorafgaande docetaxeltherapie voor prostaatkanker. Van de patiënten had 37% een laag ziektevolume en 63% van de patiënten had een hoog ziektevolume. Van de patiënten had 82% geen eerdere behandeling met docetaxel ondergaan, 2% had 1-5 cycli ondergaan en 16% had 6 eerdere cycli ondergaan. Gelijktijdige behandeling met docetaxel was niet toegestaan.

Radiologische progressievrije overleving (rPFS), op basis van een onafhankelijke, centrale beoordeling, was het primaire eindpunt, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste objectieve bewijs van radiologische progressie, of overlijden (ongeacht de oorzaak vanaf het tijdstip van randomisatie tot 24 weken na stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel); welk voorval dan ook als eerste optrad.

Enzalutamide vertoonde een statistisch significante daling van 61% in het risico op een rPFS-voorval vergeleken met placebo (HR = 0,39 [95%-BI: 0,30, 0,50]; $p < 0,0001$). Er werden consistente rPFS-resultaten waargenomen bij patiënten met een hoog of laag ziektevolume en bij patiënten die wel en niet eerder met docetaxel behandeld waren. De mediane tijd tot een rPFS-voorval werd niet bereikt in de enzalutamide-arm en was 19,0 maanden (95%-BI: 16,6, 22,2) in de placebo-arm.

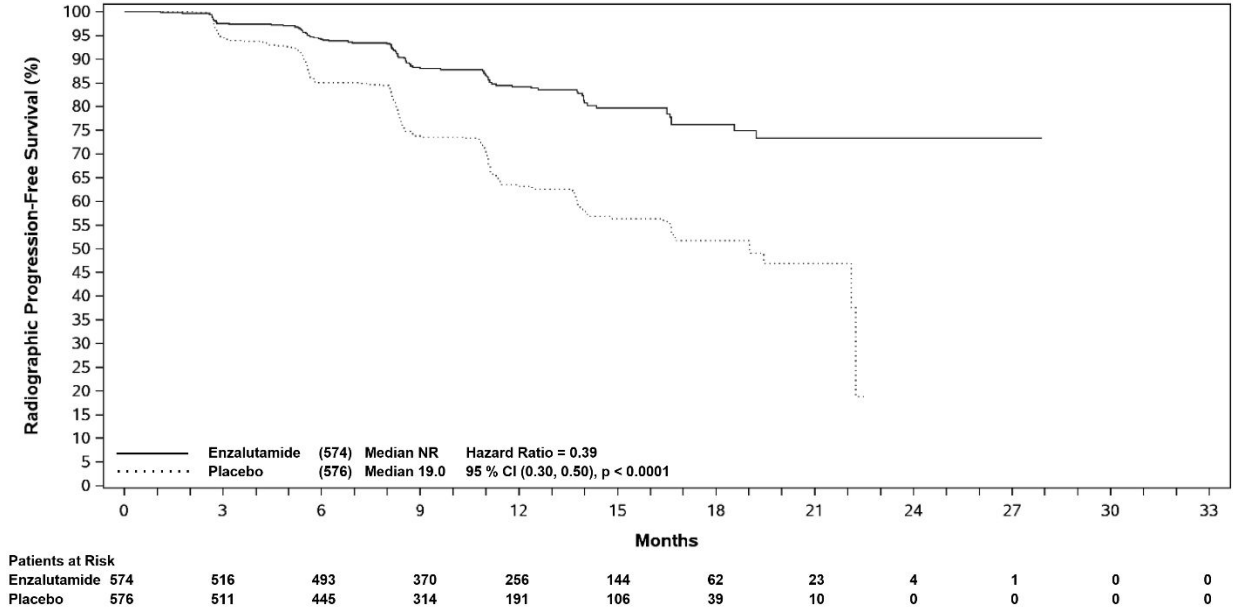
Tabel 3: Overzicht van werkzaamheidsresultaten bij patiënten behandeld met enzalutamide of placebo in de studie ARCHES ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Radiologisch progressievrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaan, maanden (95 % BI) ¹	NB	19,0 (16,6, 22,2)
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,39 (0,30, 0,50)	

P-waarde ²	p < 0,0001
-----------------------	------------

NB = Niet bereikt.

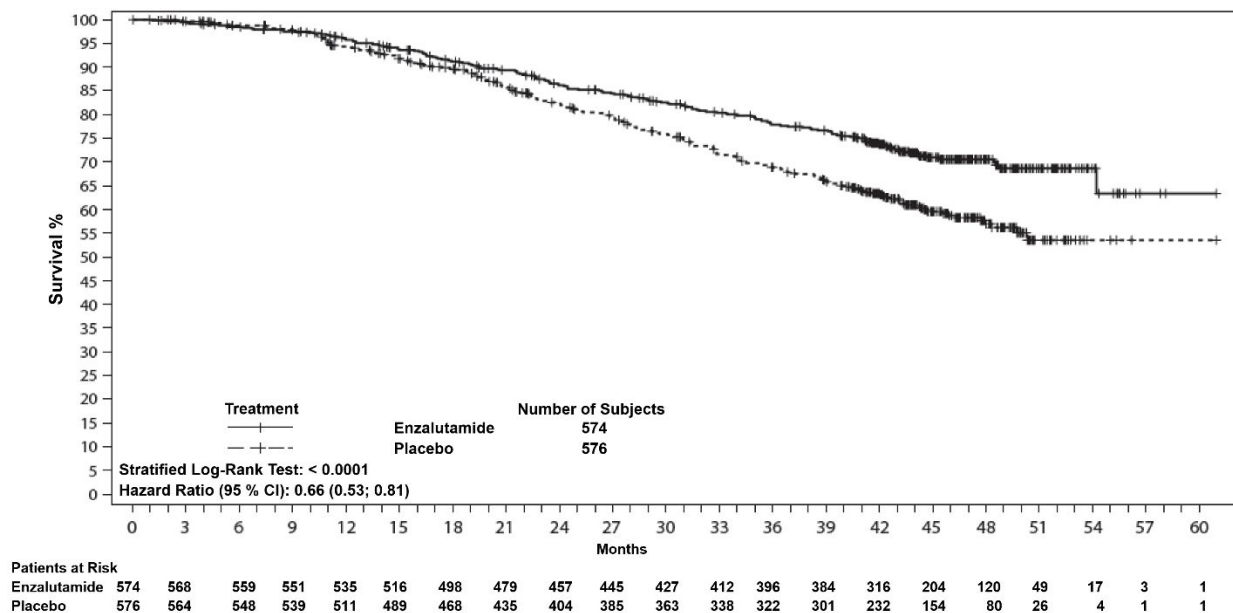
1. Berekend met de Brookmeyer-Crowley-methode.
2. Gestratificeerd naar het ziektevolume (laag t.o.v. hoog) en al of geen eerder gebruik van docetaxel.



Figuur 3: Kaplan-Meijer-curve van rPFS in de ARCHES-studie ('intention to treat'-analyse)

Tot de belangrijkste secundaire eindpunten van de studie behoorden: tijd tot PSA-progressie, tijd tot start van nieuwe antineoplastische therapie, niet-detecteerbaar niveau van PSA (daling tot < 0,2 µg/l) en objectieve responspercentage (RECIST 1.1 op basis van onafhankelijke beoordeling). Statistisch significante verbeteringen bij patiënten behandeld met enzalutamide in vergelijking met placebo werden aangetoond voor al deze secundaire eindpunten.

De totale overleving was een ander belangrijk secundair werkzaamheidseindpunt dat in de studie is beoordeeld. Bij de vooraf gespecificeerde eindanalyse voor totale overleving, uitgevoerd wanneer er 356 sterfgevallen werden waargenomen, werd een statistisch significante daling met 34% van het risico op overlijden aangetoond bij patiënten die via randomisatie enzalutamide toegewezen hadden gekregen, vergeleken met de groep die via randomisatie placebo toegewezen had gekregen (HR = 0,66, [95%-BI: 0,53; 0,81], p < 0,0001]. De mediane tijd voor totale overleving werd in geen van beide behandelgroepen bereikt. De geschatte mediane opvolgingstijd voor alle patiënten was 44,6 maanden (zie Figuur 4).



Figuur 4: Kaplan-Meier-curven van de totale overleving in de studie ARCHES (‘intention to treat’-analyse)

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC)

De studie PROSPER includeerde 1.401 patiënten met asymptomatische, niet-gemetastaseerde hoogrisico-CRPC, die de androgeendeprivatietherapie voorzetten (ADT; gedefinieerd als LHRH-analoog of eerdere bilaterale orchidectomie). De patiënten moesten een PSA-verdubbelingstijd van ≤ 10 maanden en PSA ≥ 2 ng/ml hebben, plus bevestiging via geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) van niet-gemetastaseerde ziekte.

Patiënten met licht tot matig hartfalen (NYHA klasse I of II) in de voorgeschiedenis, en patiënten die geneesmiddelen gebruikten die de toevallsdrempel verlagen, waren toegelaten. Patiënten met in de voorgeschiedenis toevallen, een aandoening die ze vatbaarder voor toevallen zou kunnen maken, of bepaalde eerdere behandelingen voor prostaatkanker (zoals chemotherapie, ketoconazol, abirateronacetaat, aminoglutethimide en/of enzalutamide) waren uitgesloten.

De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 933) ofwel placebo (N = 468). De patiënten werden gestratificeerd op basis van de PSA-verdubbelingstijd (PSADT) (< 6 maanden of ≥ 6 maanden) en al of geen gebruik van botgerichte middelen (ja of neen).

De demografische kenmerken en uitgangswaarden waren evenwichtig verdeeld over de twee behandelingsarmen. De mediane leeftijd bij randomisatie was 74 jaar in de enzalutamide-arm en 73 jaar in de placebo-arm. De meeste patiënten (ongeveer 71%) in het onderzoek waren blank; 16% was Aziatisch en 2% was zwart. Eenentachtig procent (81%) van de patiënten had een ‘ECOG performance status score’ van 0 en 19% van de patiënten had een ‘ECOG performance status’ van 1.

De metastasevrije overleving (MFS) was het primaire eindpunt, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot radiologische progressie, of overlijden binnen 112 dagen na stopzetting van de behandeling zonder bewijs van radiologische progressie; welk voorval maar als eerste optrad. De belangrijkste secundaire eindpunten van de studie waren: tijd tot progressie in de PSA-waarde, tijd tot eerste gebruik van nieuwe

antineoplastische therapie (TTA) en totale overleving (OS). Bijkomende secundaire eindpunten waren: tijd tot eerste gebruik van cytotoxische chemotherapie en chemotherapievrije overleving. Zie resultaten hieronder (tabel 4).

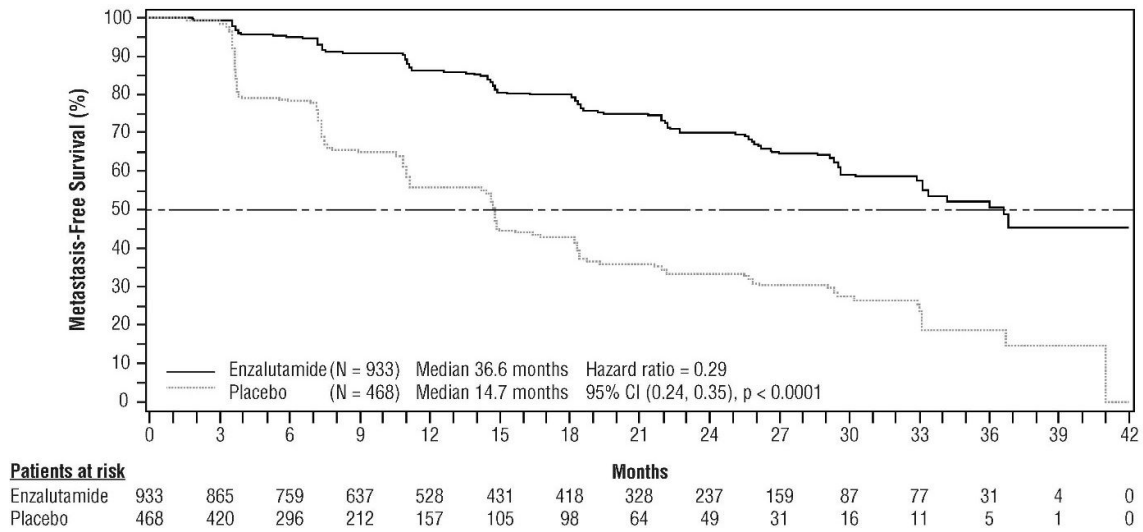
Enzalutamide vertoonde een statistisch significante daling van 71% in het relatieve risico van radiologische progressie of overlijden vergeleken met placebo (HR = 0,29 [95%-BI: 0,24, 0,35], $p < 0,0001$). De mediane MFS was 36,6 maanden (95%-BI: 33,1, NB) in de enzalutamide-arm t.o.v. 14,7 maanden (95%-BI: 14,2, 15,0) in de placeboarm. Er werden ook consistente MFS-resultaten waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten waaronder PSADT (< 6 maanden of ≥ 6 maanden), demografische regio (Noord-Amerika, Europa, rest van de wereld), leeftijd (< 75 of ≥ 75), al of geen eerder gebruik van botgerichte middelen (zie Figuur 5).

Tabel 4: Overzicht van de werkzaamheidresultaten in de studie PROSPER ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primair eindpunt		
Metastasevrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaan, maanden (95 % BI) ¹	36,6 (33,1, NR)	14,7 (14,2, 15,0)
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
P-waarde ³	p < 0,0001	
Voornaamste secundaire eindpunten voor werkzaamheid / veiligheid		
Totale overleving⁴		
Aantal voorvallen (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaan, maanden (95 % BI) ¹	67,0 (64,0, NR)	56,3 (54,4, 63,0)
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
P-waarde ³	p < 0,0011	
Tijd tot progressie van PSA		
Aantal voorvallen (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaan, maanden (95 % BI) ¹	37,2 (33,1, NR)	3,9 (3,8, 4,0)
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
P-waarde ³	p < 0,0001	
Tijd tot eerste gebruik van een nieuwe antineoplastische therapie		
Aantal voorvallen (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaan, maanden (95 % BI) ¹	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2, 19,7)
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
P-waarde ³	p < 0,0001	

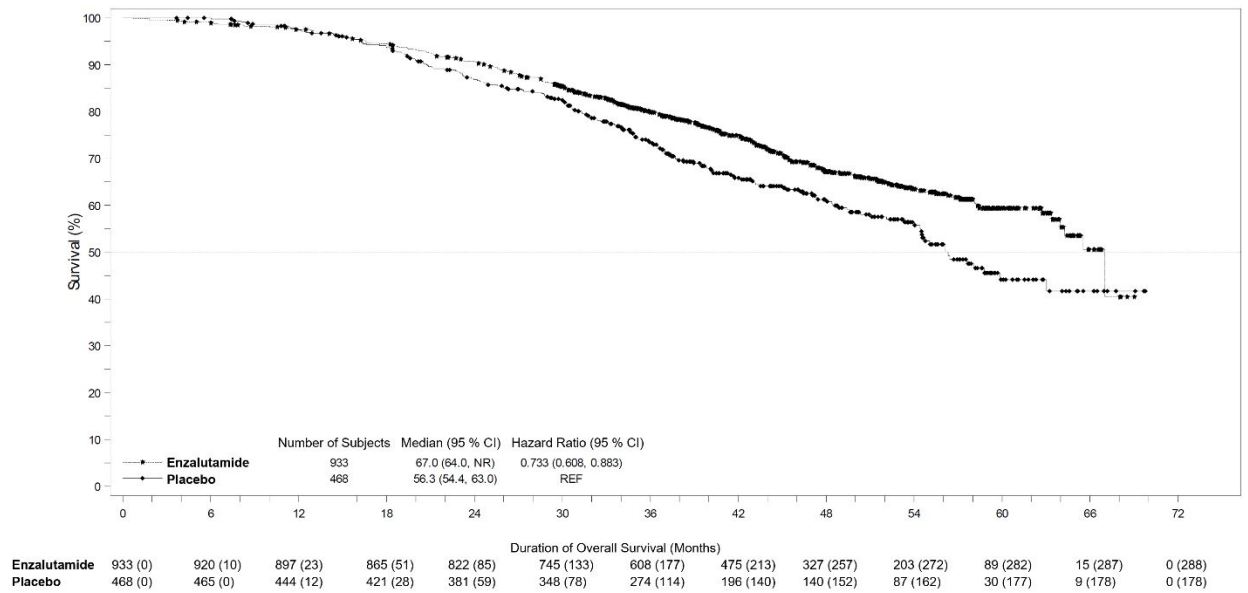
NB = Niet bereikt.

1. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.
2. De HR is gebaseerd op het regressiemodel van Cox (met behandeling als de enige covariabele), gestratificeerd op basis van de verdubbelingstijd van de PSA-waarde en eerder of gelijktijdig gebruik van een botgericht middel. De HR verhoudt zich tot placebo met < 1 ten gunste van enzalutamide.
3. De P-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-rangtest op basis van PSA-verdubbelingstijd (< 6 maanden, ≥ 6 maanden) en al of geen eerder of gelijktijdig gebruik van een botgericht middel.
4. Op basis van een vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse met de cut-offdatum voor gegevens van 15 okt. 2019.



Figuur 5: Kaplan-Meier-curven van metastasevrije overleving in de studie PROSPER ('intention to treat'-analyse)

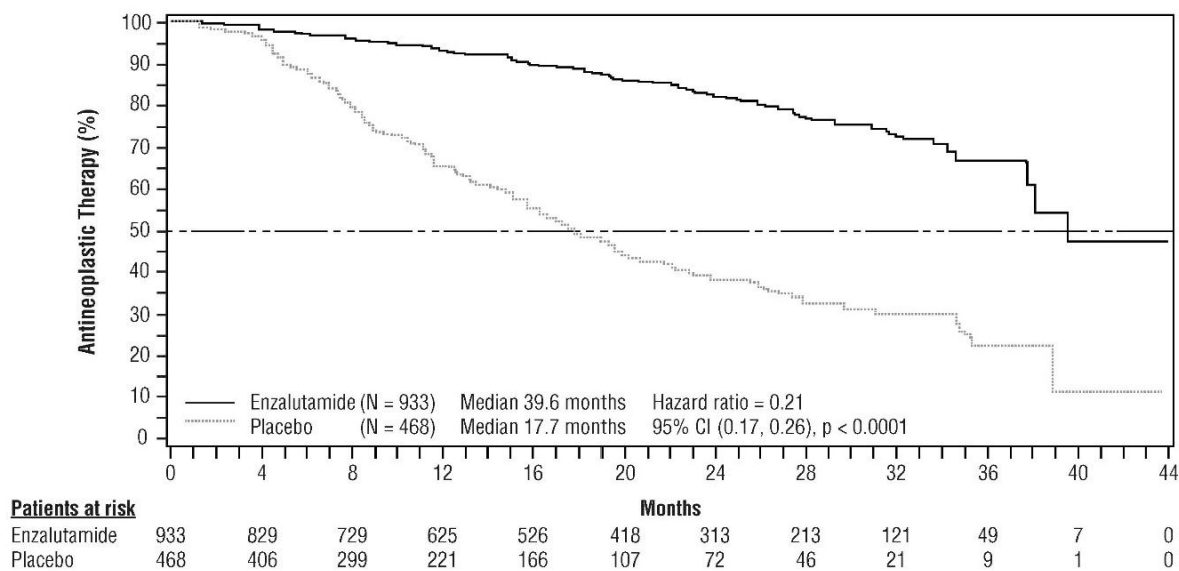
Bij de eindanalyse voor totale overleving, uitgevoerd wanneer er 466 sterfgevallen waren waargenomen, werd een statistisch significante verbetering in totale overleving aangetoond bij patiënten die via randomisatie enzalutamide toegewezen hadden gekregen, ten opzichte van patiënten die via randomisatie placebo toegewezen hadden gekregen, met een afname van 26,6% in het risico op overlijden (hazardratio [HR] = 0,734 [95%-BI: 0,608; 0,885], p = 0,0011) (zie Figuur 6). De mediane opvolgingstijd was respectievelijk 48,6 en 47,2 maanden in de enzalutamide- en placebogroep. Drieëndertig procent van de met enzalutamide behandelde patiënten en 65% van de met placebo behandelde patiënten kreeg ten minste één antineoplastische vervolgbehandeling die de totale overleving kan verlengen.



Figuur 6: Kaplan-Meier-curven van totale overleving in de studie PROSPER ('intention to treat'-analyse)

Enzalutamide vertoonde een statistisch significante daling van 93% in het relatieve risico op PSA-progressie vergeleken met placebo (HR = 0,07 [95%-BI: 0,05, 0,08], $p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie was 37,2 maanden (95%-BI: 33,1, NB) in de enzalutamide-arm t.o.v. 3,9 maanden (95%-BI: 3,8, 4,0) in de placeboarm.

Met enzalutamide was de tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie t.o.v. placebo statistisch significant langer (HR = 0,21 [95%-BI: 0,17, 0,26], $p < 0,0001$). De mediane tijd tot het eerste gebruik van een nieuwe antineoplastische therapie was 39,6 maanden (95%-BI: 37,7, NB) in de enzalutamide-arm t.o.v. 17,7 maanden (95%-BI: 16,2, 19,7) in de placeboarm (zie Figuur 7).

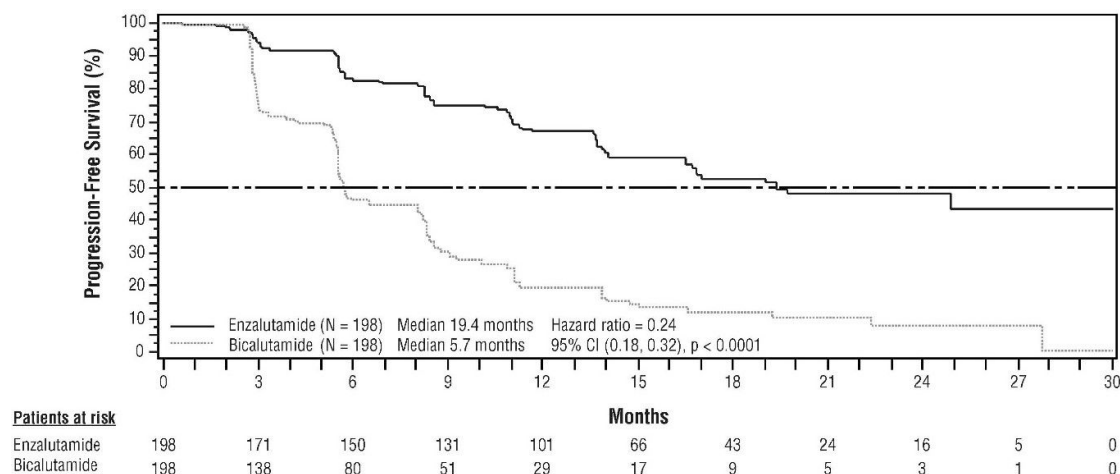


Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van tijd tot eerste gebruik van een nieuwe antineoplastische therapie in PROSPER ('intention to treat'-analyse)

MDV3100-09 (STRIVE) (chemotherapienaïeve patiënten met niet-gemetastaseerde/gemetastaseerde CRPC)

De studie STRIVE includeerde 396 patiënten met niet-gemetastaseerde of gemetastaseerde CRPC die serologische of radiologische ziekteprogressie vertoonden ondanks primaire androgeendeprivatietherapie, die werden gerandomiseerd naar ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 198) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 198). De progressievrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste objectieve bewijs van radiologische progressie, progressie in PSA of overlijden tijdens de studie.

De mediane PFS was 19,4 maanden (95%-BI: 16,5, niet bereikt) in de enzalutamidegroep t.o.v. 5,7 maanden (95% BI: 5,6, 8,1) in de bicalutamidegroep [HR = 0,24 (95% BI: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Er werd een consistent voordeel waargenomen voor enzalutamide ten opzichte van bicalutamide in de PFS bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten. In de niet-gemetastaseerde subgroep (N = 139) maakten in totaal 19 van de 70 (27,1%) patiënten die werden behandeld met enzalutamide en 49 van de 69 (71,0%) patiënten die werden behandeld met bicalutamide een PFS-voorzval mee (in totaal 68 events). De hazardratio was 0,24 (95%-BI: 0,14, 0,42) en de mediane tijd tot een PFS-voorzval werd niet bereikt in de enzalutamidegroep t.o.v. 8,6 maanden in de bicalutamidegroep (zie Figuur 8).



Figuur 8: Kaplan-Meier-curven van progressievrije overleving in STRIVE ('intention to treat'-analyse)

9785-CL-0222 (TERRAIN) (chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerde CRPC)

De studie TERRAIN includeerde 375 chemo- en antiandrogeentherapienaïeve patiënten met gemetastaseerde CRPC die werden gerandomiseerd naar ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 184) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 191). De mediane PFS was 15,7 maanden voor patiënten op enzalutamide t.o.v. 5,8 maanden voor patiënten op bicalutamide (HR = 0,44 [95%-BI: 0,34, 0,57], $p < 0,0001$). De progressievrije overleving werd gedefinieerd als objectief bewijs van radiologische progressie van de ziekte door een onafhankelijke centrale beoordeling, skeletgerelateerde voorvallen, start van nieuwe antineoplastische therapie of overlijden door welke oorzaak dan ook; welk voorval maar als eerste optrad. Er werd een consistent voordeel voor de PFS waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten.

MDV3100-03 (PREVAIL) (chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerde CRPC)

In totaal werden 1.717 asymptomatische of licht symptomatische chemotherapienaïeve patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel oraal enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 872) ofwel oraal placebo eenmaal daags (N = 845). Patiënten met viscerale ziekte, patiënten met een voorgeschiedenis van licht tot matig hartfalen (NYHA klasse I of II) en patiënten die geneesmiddelen gebruikten geassocieerd met een verlaging van de toevalsdrempel, mochten deelnemen. Patiënten met een voorgeschiedenis van toevallen of een aandoening die de vatbaarheid zou kunnen verhogen voor een toeval en patiënten met matig ernstige of ernstige pijn van prostaatkanker werden uitgesloten. De studiebehandeling duurde voort tot ziekteprogressie (bevestigde radiologische progressie, een skeletgerelateerd voorval of klinische progressie) en de start van ofwel een cytotoxische chemotherapie, een onderzoeksmiddel, of tot onaanvaardbare toxiciteit.

De demografische patiëntgegevens en de ziektekenmerken bij aanvang waren gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (spreiding 42-93) en de etnische verdeling was 77% blank, 10% Aziatisch, 2% zwart en 11% andere of onbekende rassen. Achttien procent (68%) van de patiënten had een 'ECOG-score voor de prestatiestatus' van 0 en 32% van de patiënten had een 'ECOG-score voor de prestatiestatus' van 1.

De pijnbeoordeling bij aanvang was 0-1 (asymptomatisch) bij 67% van de patiënten en 2-3 (licht symptomatisch) bij 32% van de patiënten zoals gedefinieerd door het 'Brief Pain Inventory Short Form' (ergste pijn gedurende de voorafgaande 24 uur op een schaal van 0 tot en met 10). Bij inclusie in de studie

had ongeveer 45% van de patiënten een meetbare aandoening van de weke delen, en 12% van de patiënten had viscerale (long- en/of lever-) metastasen.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving en radiologisch progressievrije overleving (rPFS). Naast de co-primaire eindpunten werd het voordeel ook beoordeeld op basis van de tijd tot start van cytotoxische chemotherapie, beste totale radiologische respons van de weke delen, tijd tot eerste skeletgerelateerd voorval, PSA-respons ($\geq 50\%$ daling ten opzichte van baseline), tijd tot PSA-progressie en tijd tot afname in de FACT-P totaalscore.

De radiologische progressie werd beoordeeld met het gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals gedefinieerd door de criteria van de 'Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2' (PCWG2) (voor botlaesies) en/of van de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST v 1.1) (voor laesies in weke delen). Bij analyse van de rPFS werd gebruik gemaakt van een centraal geëvalueerde radiologische beoordeling van de progressie.

Bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse voor totale overleving van 540 sterfgevallen, wees behandeling met enzalutamide een statistisch significante verbetering uit in de totale overleving vergeleken met de placebobehandeling met een afname van 29,4% van het risico op overlijden (HR = 0,706 [95%-BI: 0,60; 0,84], $p < 0,0001$). Een geüpdatete overlevingsanalyse werd uitgevoerd nadat er 784 sterfgevallen waren waargenomen. De resultaten van deze analyse strookten met de resultaten van de tussentijdse analyse (Tabel 5). Ten tijde van de geactualiseerde analyse had 52% van de met enzalutamide behandelde patiënten en 81% van de met placebo behandelde patiënten vervolgetherapieën gekregen voor gemetastaseerde CRPC die de totale overleving kunnen verlengen.

Een eindanalyse van de 5-jaarsresultaten in de studie PREVAIL wees een statistisch significante toename uit in de totale overlevingskansen van patiënten behandeld met enzalutamide vergeleken met patiënten behandeld met placebo (HR = 0,835, [95%-BI: 0,75, 0,93]; p waarde = 0,0008) ondanks dat 28% van de patiënten die placebo kregen, waren overgestapt naar de enzalutamidegroep. Het totale overlevingspercentage na 5 jaar was 26% voor de enzalutamide-arm vergeleken met 21% voor de placebo-arm.

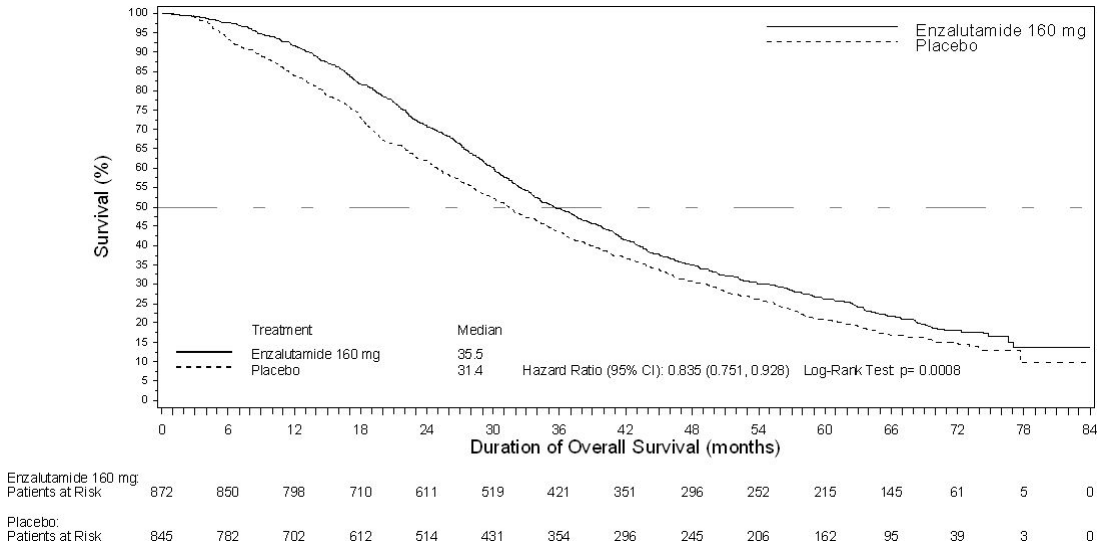
Tabel 5: Totale overleving van patiënten behandeld met enzalutamide of met placebo in PREVAIL ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse		
Aantal overlijdens (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediane overleving, maanden (95 % BI)	32,4 (30,1, NB)	30,2 (28,0, NB)
P-waarde ¹	$p < 0,0001$	
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Geactualiseerde overlevingsanalyse		
Aantal overlijdens (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediane overleving, maanden (95 % BI)	35,3 (32,2, NB)	31,3 (28,8, 34,2)
P-waarde ¹	$p = 0,0002$	
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
Analyse van de 5-jaarsoverleving		
Aantal overlijdens (%)	689 (79)	693 (82)
Mediane overleving, maanden (95 % BI)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
P-waarde ¹	$p = 0,0008$	

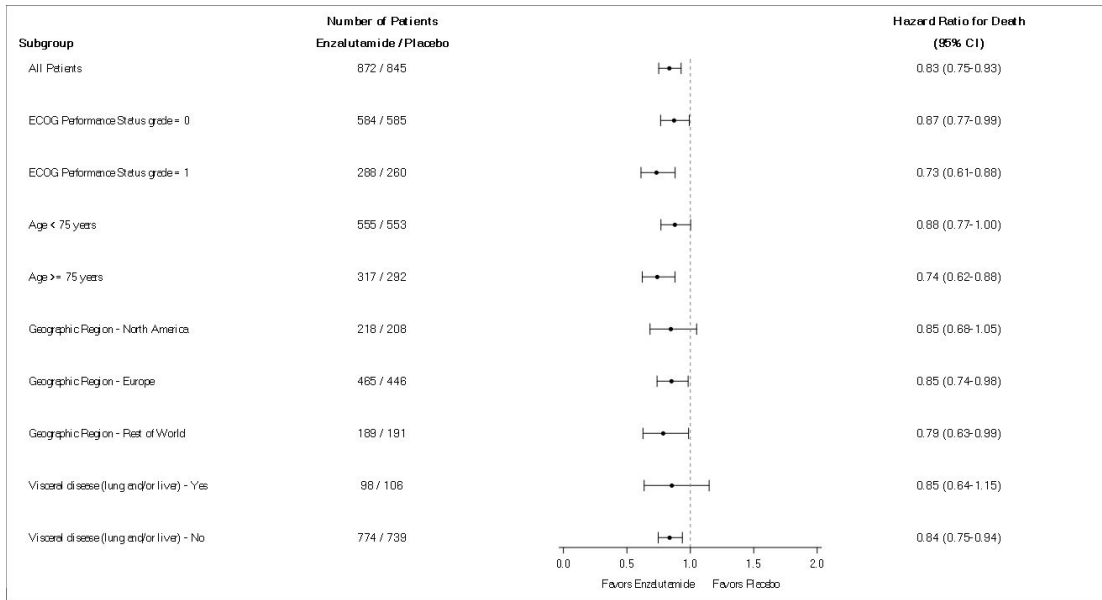
Hazardratio (95 % BI) ²	0,835 (0,75, 0,93)
------------------------------------	--------------------

NB = Niet bereikt.

1. De P-waarde is afgeleid van een ongestratificeerde log-rangtest.
2. De hazardratio is afgeleid van een ongestratificeerd proportioneel hazardmodel. Hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide.



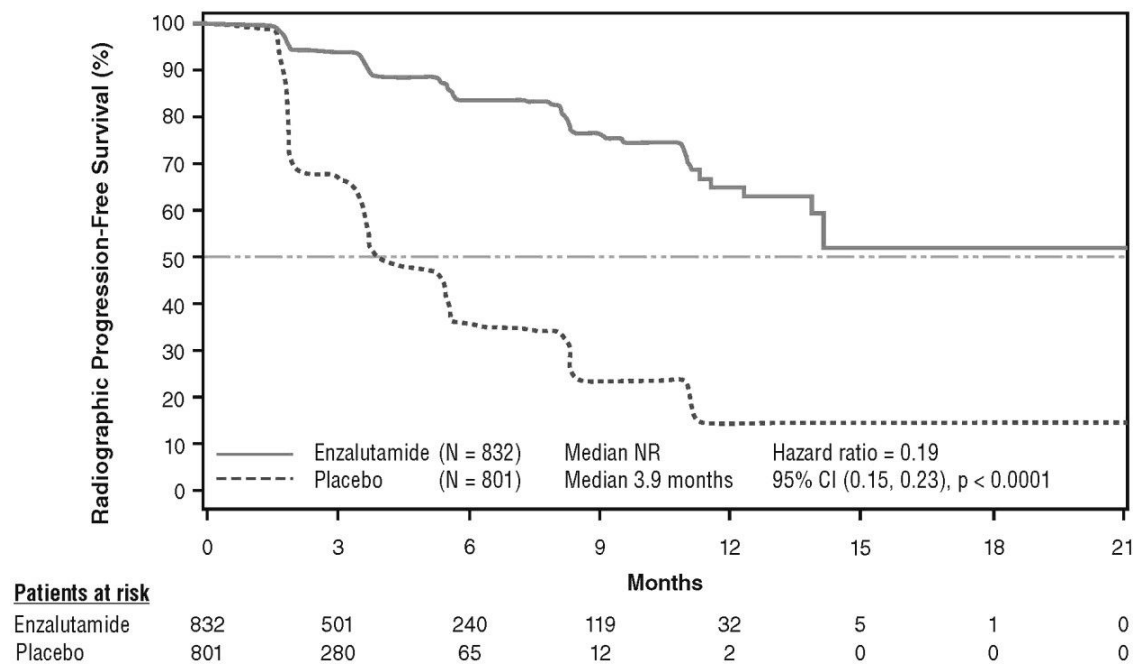
Figuur 9: Kaplan-Meier-curven van totale overleving gebaseerd op de 5-jaarsoverlevingsanalyse van PREVAIL ('intention to treat'-analyse)



Figuur 10: Totale overlevingsanalyse na 5 jaar per subgroep: hazardratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval in PREVAIL ('intention to treat'-analyse)

Bij de vooraf gespecificeerde rPFS-analyse werd een statistisch significante verbetering aangetoond tussen de behandelgroepen met een afname van 81,4% in het risico op radiologische progressie of overlijden (HR = 0,19 [95%-BI: 0,15, 0,23], p < 0,0001). Honderdachtien (14%) met enzalutamide

behandelde patiënten en 321 (40%) van de met placebo behandelde patiënten hadden een 'voorval'. De mediane rPFS werd niet bereikt (95%-BI: 13,8, niet bereikt) in de met enzalutamide behandelde groep en was 3,9 maanden (95%-BI: 3,7, 5,4) in de met placebo behandelde groep (Figuur 11). Er werd een consistent voordeel voor de rPFS waargenomen in alle vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen (bijv. leeftijd, 'ECOG-prestatie' bij aanvang, uitgangswaarde voor PSA en LDH, Gleason-score bij diagnose en viscerale aandoening bij de selectie). Een vooraf gespecificeerde follow-up rPFS-analyse, op basis van de beoordeling van radiologische progressie door de onderzoeker, toonde een statistisch significante verbetering aan tussen de behandelgroepen met een afname van 69,3% in het risico op radiologische progressie of overlijden [HR = 0,31 (95% CI: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. De mediane rPFS was 19,7 maanden in de enzalutamidegroep en 5,4 maanden in de placebogroep.



Ten tijde van de primaire analyse waren 1 633 patiënten gerandomiseerd.

Figuur 11: Kaplan-Meier-curven van radiologisch progressievrije overleving in PREVAIL ('intention to treat'-analyse)

Naast de co-primaire werkzaamheidseindpunten werden statistisch significante verbeteringen ook aangetoond in de volgende prospectief gedefinieerde eindpunten.

De mediane tijd tot de start van cytotoxische chemotherapie was 28,0 maanden voor patiënten die enzalutamide kregen en 10,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,35 [95%-BI: 0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

Het percentage met enzalutamide behandelde patiënten met meetbare ziekte bij aanvang die een objectieve radiologische respons vertoonden in de weke delen, was 58,8% (95%-BI: 53,8, 63,7) vergeleken met 5,0% (95%-BI: 3,0, 7,7) van de patiënten die placebo kregen. Het absolute verschil in objectieve radiologische respons van de weke delen tussen de enzalutamide- en de placebo-arm was (53,9% [95%-BI: 48,5, 59,1), $p < 0,0001$). Complete respons werd gemeld bij 19,7% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 1,0% van de met placebo behandelde patiënten, en partiële respons werd gemeld bij 39,1% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 3,9% van de met placebo behandelde patiënten.

Enzalutamide verlaagde met 28% [HR = 0,718 (95%-BI: 0,61, 0,84) $p < 0,0001$] significant het risico op het eerste skeletgerelateerde voorval. Een skeletgerelateerd voorval werd gedefinieerd als bestralingstherapie of chirurgie van het bot voor prostaatkanker, pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie of verandering van antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 587 skeletgerelateerde voorvallen, waarvan 389 gevallen van (66,3%) bestraling van het bot, 79 gevallen (13,5%) van ruggenmergcompressie, 70 gevallen (11,9%) van pathologische botfractuur, 45 gevallen (7,6%) van een verandering in antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn en 22 gevallen (3,7%) van chirurgie van het bot.

Patiënten die enzalutamide kregen, vertoonden een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde), dan patiënten die placebo kregen, 78,0% t.o.v. 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie volgens de PCWG2-criteria was 11,2 maanden voor patiënten behandeld met enzalutamide en 2,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,17 [95%-BI: 0,15, 0,20], $p < 0,0001$).

Behandeling met enzalutamide verlaagde het risico op afname van de FACT-P met 37,5% vergeleken met placebo ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot afname van de FACT-P was 11,3 maanden in de enzalutamidegroep en 5,6 maanden in de placebogroep.

CRPC2 (AFFIRM) studie (patiënten met gemetastaseerde CRPC die eerder chemotherapie kregen)

De werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide bij patiënten met gemetastaseerde CRPC die docetaxel hadden gekregen en die een LHRH-analoog gebruikten of een orchidectomie hadden ondergaan werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studie. In totaal werden 1.199 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar ofwel enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N=800) ofwel placebo eenmaal daags (N = 399). De patiënten waren vrij, maar niet verplicht om prednison te gebruiken (de maximale toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent). De patiënten die gerandomiseerd waren naar één van de armen dienden de behandeling voort te zetten totdat er sprake was van ziekteprogressie (gedefinieerd als bevestigde radiologische progressie of het optreden van een skeletgerelateerd voorval) en de start van een nieuwe systemische antineoplastische behandeling, onaanvaardbare toxiciteit of terugtrekking uit het onderzoek.

De volgende demografische patiëntgegevens en ziektekenmerken bij aanvang werden gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 41-92) en de etnische verdeling was 93% blank, 4% zwart, 1% Aziatisch en 2% overig. De 'ECOG prestatiescore' was 0-1 bij 91,5% van de patiënten en 2 bij 8,5% van de patiënten; 28% had een gemiddelde 'Brief Pain Inventory'-score van ≥ 4 (gemiddelde van de door de patiënt gemelde ergste pijn gedurende de voorgaande 24 uur berekend over zeven dagen vóór randomisatie). Het merendeel (91%) van de patiënten had botmetastasen en 23% had een viscerale aandoening van de longen en/of de lever. Bij opname in de studie vertoonde 41% van de gerandomiseerde patiënten alleen progressie in PSA, terwijl 59% van de patiënten radiologische progressie vertoonde. Eenenvijftig procent (51%) van de patiënten gebruikte bij aanvang bisfosfonaten.

In de AFFIRM-studie waren patiënten uitgesloten die medische aandoeningen hadden waardoor zij mogelijk vatbaar waren voor toevallen (zie rubriek 4.8) en die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze de toevallendrempeel verlagen. Exclusie gold ook voor klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen zoals ongecontroleerde hypertensie, recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of onstabiele angina, hartfalen klasse III of IV van de 'New York Heart Association' (behalve bij een ejectionfracatie van $\geq 45\%$), klinisch significante ventriculaire aritmieën of AV-blok (zonder permanente pacemaker).

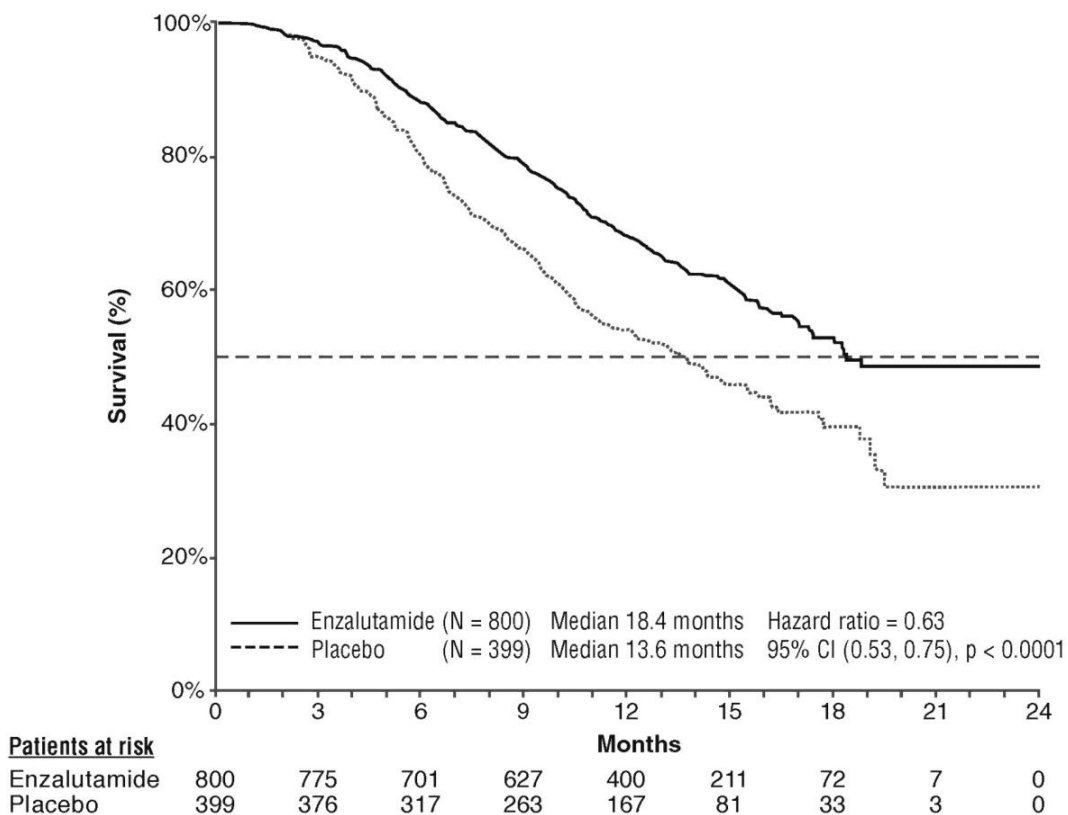
De in het protocol vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse na 520 sterfgevallen toonde een statistisch significante superioriteit aan in de totale overleving bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide t.o.v. placebo (tabel 6 en figuren 12 en 13).

Tabel 6: Totale overleving van patiënten die ofwel met enzalutamide of met placebo zijn behandeld in AFFIRM ('intention to treat'-analyse)

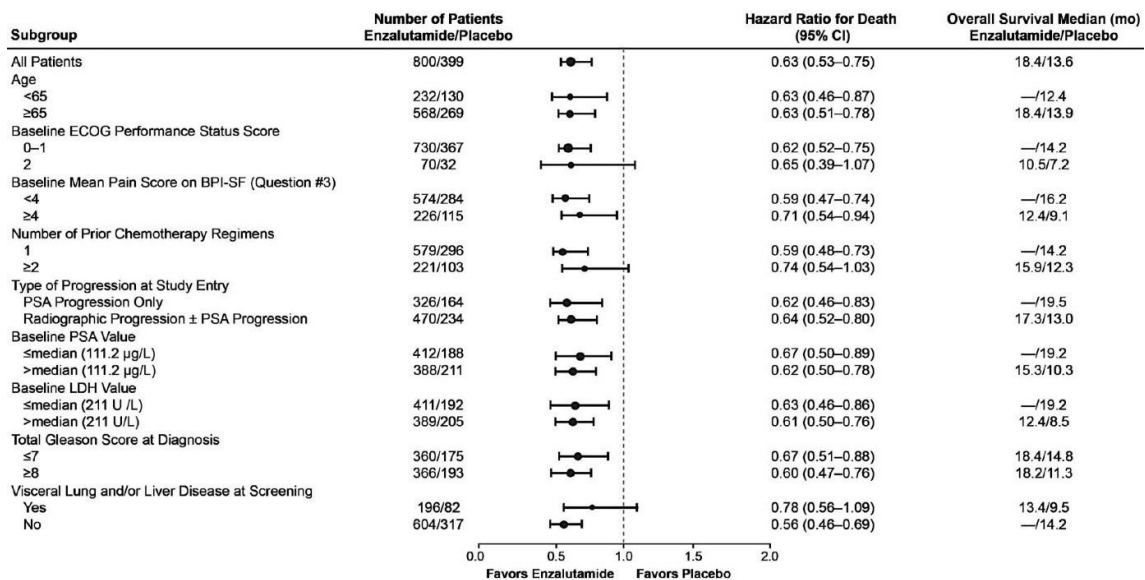
	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (n = 399)
Overlijdens (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediane overleving, maanden (95 % BI)	18,4 (17,3, NB)	13,6 (11,3, 15,8)
P-waarde ¹	p < 0,0001	
Hazard-ratio (95 % BI) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

NB = Niet bereikt.

1. De P-waarde is afgeleid van een log-rangtest gestratificeerd naar de score voor de ECOG prestatiestatus (0-1 t.o.v. 2) en de gemiddelde pijnscore (< 4 t.o.v. ≥ 4).
2. De hazardratio is afgeleid van een ongestratificeerd proportioneel hazardmodel. Een hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide.



Figuur 12: Kaplan-Meier-curven van totale overleving in AFFIRM ('intention to treat'- analyse)



ECOG: ‘Eastern Cooperative Oncology Group’; BPI-SF: ‘Brief Pain Inventory-Short Form’; PSA: Prostaatspecifiek antigeen

Figuur 13: Totale overleving per subgroep in AFFIRM – Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval

Naast de waargenomen verbetering van de totale overleving waren belangrijke secundaire eindpunten (PSA-progressie, radiologisch progressievrije overleving en tijd tot de eerste skeletgerelateerde voorvallen) in het voordeel van enzalutamide en deze waren statistisch significant na correctie voor meervoudig testen. De radiologisch bepaalde progressievrije overleving naar het oordeel van de onderzoeker met RECIST v1.1 voor weke delen en het optreden van 2 of meer botletsels tijdens een botscan bedroeg 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 2,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,40 [95%-BI: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. De analyse betrof 216 sterfgevallen zonder gedocumenteerde progressie en 645 gevallen met gedocumenteerde progressie waarvan 303 (47%) kwam door progressie in weke delen, 268 (42%) door progressie van botlaesies en 74 (11%) door zowel weke delen als botlaesies.

De bevestigde daling in PSA van 50% of 90% was respectievelijk 54,0% en 24,8% voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en respectievelijk 1,5% en 0,9% voor patiënten die placebo kregen ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 3,0 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,25 [95%-BI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$].

De mediane tijd tot het eerste skeletgerelateerde voorval was 16,7 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 13,3 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,69 [95%-BI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Een skeletgerelateerd voorval werd gedefinieerd als bestraling of operatie van het bot, pathologische botbreuk, compressie van het ruggenmerg of verandering van de antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 448 skeletgerelateerde voorvallen waaronder 277 gevallen (62%) bestraling van het bot, 95 gevallen (21%) ruggenmergcompressie, 47 gevallen (10%) een pathologische botfractuur, 36 gevallen (8%) verandering in antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn en 7 gevallen (2%) operaties van het bot.

Studie 9785-CL-0410 (enzalutamide na abirateron bij patiënten met gemetastaseerde CRPC)

De studie was een eenarmige studie bij 214 patiënten met progresserende gemetastaseerde CRPC die enzalutamide (160 mg eenmaal daags) kregen na minstens 24 weken behandeling met abirateronacetaat plus prednison. De mediane rPFS (radiologisch progressievrije overleving, het primaire eindpunt van de studie) was 95 maanden (8,1%-BI: 6,1, 8,3). De mediane OS werd niet bereikt. De PSA-respons (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline) was 22,4% (95%-BI: 17,0, 28,6). Voor de 69 patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 7,9 maanden (95%- BI: 5,5, 10,8). De PSA-respons was 23,2% (95%-BI: 13,9, 34,9). Voor de 145 patiënten die eerder geen chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 8,1 maanden (95%-BI: 5,7, 8,3). De PSA-respons was 22,1% (95%-BI: 15,6, 29,7).

Alhoewel er bij sommige patiënten een beperkte respons was op de behandeling met enzalutamide na abirateron, is de reden voor deze bevinding momenteel niet bekend. De studieopzet kon niet identificeren welke patiënten waarschijnlijk baat zouden hebben, noch de optimale volgorde bepalen waarin enzalutamide en abirateron gegeven moeten worden.

Oudere patiënten

Van de 5.110 patiënten in de gecontroleerde klinische studies die enzalutamide kregen, waren 3.988 patiënten (78%) 65 jaar en ouder en 1.703 patiënten (33%) waren 75 jaar en ouder. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze oudere patiënten en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel met enzalutamide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatkarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enzalutamide is slecht oplosbaar in water. Het is beter oplosbaar met caprylocaproylmacrogolglyceriden als emulgator/surfactant. In preklinische studies loste enzalutamide beter op na oplossing in caprylocaproylmacrogolglyceriden.

De farmacokinetiek van enzalutamide is bestudeerd bij patiënten met prostaatkanker en bij gezonde mannelijke proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 5,8 dagen (bereik 2,8 -10,2 dagen) en het evenwicht wordt na ongeveer een maand bereikt. Met een dagelijkse orale toediening hoopt enzalutamide zich ongeveer 8,3 keer meer op dan met een enkelvoudige dosis. Dagelijkse fluctuaties in plasmaconcentraties zijn klein (piek-tot-dalratio van 1,25). De klaring van enzalutamide verloopt voornamelijk via het levermetabolisme, waarbij een actieve metaboliet wordt geproduceerd die even actief is als enzalutamide en in die circuleert in ongeveer dezelfde plasmaconcentraties als enzalutamide.

Absorptie

De orale absorptie van filmomhulde enzalutamidetabletten werd geëvalueerd bij gezonde, mannelijke vrijwilligers na één enkele dosis van 160 mg enzalutamide filmomhulde tabletten, en farmacokinetische modellen en simulatie werden gebruikt om het farmacokinetisch profiel bij evenwicht te voorspellen. Op basis van deze voorspellingen alsook andere ondersteunende gegevens, is de mediane tijd om de maximale plasmaconcentratie van enzalutamide (C_{max}) te bereiken 2 uur (spreiding 0,5 tot 6 uur), en farmacokinetische profielen bij evenwicht van enzalutamide en de actieve metaboliet zijn vergelijkbaar voor de filmomhulde tabletten en enzalutamide in zachte capsules.

Na orale toediening van de zachte capsules (enzalutamide 160 mg per dag) aan patiënten met gemetastaseerde CRPC, waren de gemiddelde waarden voor de C_{max} in het plasma bij evenwicht voor enzalutamide en de actieve metaboliet respectievelijk 16,6 µg/ml (23% CV) en 12,7 µg/ml (30% CV).

Op basis van een massa-balansstudie bij mensen wordt de orale absorptie van enzalutamide geschat op ten minste 84,2%. Enzalutamide is geen substraat van de effluxtransporters P-gp of BCRP.

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van absorptie. In klinische studies werd enzalutamide toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V/F) van enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 110 l (29% CV). Het distributievolume van enzalutamide is groter dan het totale watervolume in het lichaam, wat wijst op een uitgebreide extravasculaire distributie. Onderzoeken bij knaagdieren wijzen erop dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Enzalutamide wordt voor 97% tot 98% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine. De actieve metaboliet wordt voor 95% gebonden aan plasma-eiwitten. Er was geen verdringing van eiwitbinding tussen enzalutamide en andere sterk gebonden geneesmiddelen (warfarine, ibuprofen en salicylzuur) *in vitro*.

Biotransformatie

Enzalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Er zijn twee belangrijke metabolieten in menselijk plasma: N-desmethyl-enzalutamide (actief) en een carboxylzuurderivaat (niet actief). Enzalutamide wordt door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4/5 gemetaboliseerd (zie rubriek 4.5), beide spelen een rol bij de vorming van de actieve metaboliet. *In vitro* wordt N-desmethyl-enzalutamide gemetaboliseerd tot de carboxylzuurmetaboliet door carboxylesterase 1, die ook een kleine rol speelt bij het metabolisme van enzalutamide tot de carboxylzuurmetaboliet. N-desmethyl-enzalutamide werd *in vitro* niet gemetaboliseerd door CYP's.

Bij klinisch gebruik is enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor, een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor en heeft het geen klinisch relevant effect op CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van enzalutamide bij patiënten varieert van 0,520 tot 0,564 l/u.

Na orale toediening van ^{14}C -enzalutamide wordt 84,6% van de radioactiviteit 77 dagen na toediening teruggevonden: 71,0% wordt teruggevonden in de urine (voornamelijk als de niet actieve metaboliet, met sporenhoeveelheden van enzalutamide en de actieve metaboliet) en 13,6% wordt teruggevonden in de feces (0,39% van de dosis als onveranderd enzalutamide).

In vitro gegevens wijzen erop dat enzalutamide geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of OCT1; en N-desmethyl-enzalutamide is geen substraat voor P-gp of BCRP.

In vitro gegevens wijzen erop dat enzalutamide en de belangrijkste metabolieten ervan de volgende transporters niet remmen bij klinisch relevante concentraties: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 of OAT1.

Lineariteit

Er werden geen belangrijke afwijkingen opgemerkt van de dosisproportionaliteit binnen het dosisbereik van 40 tot 160 mg. De C_{min} -waarden bij evenwicht van enzalutamide en de actieve metaboliet bij

individuele patiënten bleven constant gedurende meer dan een jaar van chronische behandeling, wat aangeeft dat de farmacokinetiek lineair in de tijd is bij evenwicht.

Nierinsufficiëntie

Er werd geen formeel onderzoek gedaan naar nierinsufficiëntie en enzalutamide. Patiënten met serumcreatininewaarden $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) werden uitgesloten uit de klinische studies. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met berekende creatineklaringswaarden (CrCl-waarden) ≥ 30 ml/min (geschat met de Cockcroft en Gault-formule). Enzalutamide is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) of terminale nierziekte en voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van deze patiënten. Het is niet waarschijnlijk dat enzalutamide significant wordt verwijderd door intermitterende hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen uitgesproken effect op de totale blootstelling aan enzalutamide of de actieve metaboliet ervan. De halfwaardetijd van enzalutamide was echter verdubbeld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde controlepersonen (10,4 dagen vergeleken met 4,7 dagen). Dit hield mogelijk verband met een toegenomen weefseldistributie.

De farmacokinetiek van enzalutamide werd onderzocht bij proefpersonen met lichte (N = 6), matige (N = 8), of ernstige (N = 8) leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C) bij aanvang en bij 22 uitgelijnde controlepersonen met een normale leverfunctie. Na een enkelvoudige orale dosis van 160 mg enzalutamide namen de AUC en C_{max} voor enzalutamide bij proefpersonen met lichte insufficiëntie toe met respectievelijk 5% en 24% en namen de AUC en C_{max} van enzalutamide bij proefpersonen met matige insufficiëntie toe met respectievelijk 29% en af met 11%, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie toe met respectievelijk 5% en af met 41%, ten opzichte van gezonde controlepersonen. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus ongebonden actieve metaboliet namen de AUC en de C_{max} bij proefpersonen met lichte insufficiëntie toe met respectievelijk 14% en 19% en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met matige insufficiëntie toe met respectievelijk 14% en af met 17%, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie toe met respectievelijk 34% en af met 27% ten opzichte van gezonde controlepersonen.

Ethniciteit

De meeste patiënten in de gecontroleerde klinische studies ($> 75\%$) waren blank. Op basis van farmacokinetische gegevens uit studies bij Japanse en Chinese patiënten met prostaatkanker waren er geen klinisch relevante verschillen in blootstelling in de populaties. Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke verschillen in de farmacokinetiek van enzalutamide bij andere rassen te kunnen beoordelen.

Oudere patiënten

Er werd geen klinisch relevant effect van de leeftijd waargenomen op de farmacokinetiek van enzalutamide bij de farmacokinetische analyse van de oudere populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van enzalutamide aan drachtige muizen resulteerde in een hogere incidentie van embryofoetale sterfgevallen en externe en skeletveranderingen. Vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met enzalutamide, maar in studies bij ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) werden atrofie, aspermie/hypospermie en hypertrofie/hyperplasie in het voortplantingsstelsel opgemerkt, die strookten met de farmacologische activiteit van enzalutamide. In studies bij muizen (4 weken), ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) werden veranderingen in de voortplantingsorganen in verband gebracht met enzalutamide; verminderingen van het orgaangewicht met atrofie van de prostaat en de epididymis.

Leydigcelhypertrofie en/of -hyperplasie werd waargenomen bij muizen (4 weken) en honden (39 weken). Aanvullende veranderingen in voortplantingsweefsels waren hypertrofie/hyperplasie van de hypofyse en atrofie van de glandula vesiculosa bij ratten en testiculaire hypospermie en degeneratie van de tubuli seminiferi bij honden. Er werden verschillen tussen geslachten opgemerkt in de borstklieren bij ratten (atrofie bij mannetjes en lobulaire hyperplasie bij vrouwtjes). De veranderingen in de voortplantingsorganen bij beide soorten strookten met de farmacologische activiteit van enzalutamide en gingen over of namen gedeeltelijk af na een herstelperiode van 8 weken. Er waren in beide diersoorten geen andere belangrijke verschillen in de klinische pathologie of histopathologie in andere orgaansystemen, ook niet de lever.

Studies bij drachtige ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden overgedragen aan foetussen. Na orale toediening van radioactief gelabeld ¹⁴C-enzalutamide aan ratten op dag 14 van de zwangerschap met een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de foetus 4 uur na toediening bereikt en deze was lager dan in het plasma van de moeder met een weefsel/plasmaverhouding van 0,27. De radioactiviteit in de foetus nam af tot 0,08 maal de maximale concentratie op 72 uur na toediening.

Studies bij zogende ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in rattenmelk. Na orale toediening van radioactief gelabeld ¹⁴C-enzalutamide aan zogende ratten bij een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de melk 4 uur na toediening bereikt en deze was 3,54 maal hoger dan in het plasma van de moeder. De onderzoeksresultaten hebben ook aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan via melk worden overgebracht naar babyratweefsels en vervolgens worden geëlimineerd.

Enzalutamide was negatief voor genotoxiciteit in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* testen. In een 6 maanden durend onderzoek met transgene rasH2-muizen vertoonde enzalutamide geen carcinogeen potentieel (afwezigheid van neoplastische bevindingen) in doseringen tot 20 mg/kg per dag (AUC_{24h} ~317 µg·u/ml), wat resulteerde in blootstellingsniveaus in plasma vergelijkbaar met de klinische blootstelling (AUC_{24h} ~322 µg·u/ml) bij mCRPC-patiënten die 160 mg per dag kregen.

Dagelijkse toediening van enzalutamide aan ratten gedurende twee jaar leidde tot een verhoogde incidentie van neoplastische bevindingen. Deze omvatten goedaardig thymoom, fibroadenoom van de melkklieren, goedaardige Leydigceltumoren in de testikels en urotheelpapilloom en urineblaascarcinoom bij mannetjes; goedaardige tumoren in granulosa cellen in de eierstokken bij vrouwtjes, en adenoom in de pars distalis van de hypofysevoorkwab bij beide geslachten. De relevantie van thymomen, hypofyse-adenomen en fibroadenoom van de melkklieren, alsmede urotheelpapillomen en urineblaascarcinomen voor mensen kan niet worden uitgesloten.

Enzalutamide was *in vitro* niet fototoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Methacryl-zuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1) Type A (bevat natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Microkristallijne cellulose PH 102 (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling

Hypromellose 2910 (E464)

Macrogol 3350 (E1521)

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Verwijder het zuurstof absorberende busje niet uit de flessen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking van Enzalutamide EG bevat 28 of 56 filmomhulde tabletten in aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakking, of 28 x 1 of 56 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakking met perforatie voor eenmalig gebruik.

Enzalutamide EG wordt ook geleverd in multipacks van 84 (2 verpakkingen van 42) filmomhulde tabletten in aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakking, of multipacks van 84 x 1 (2 verpakkingen van 42 x 1) filmomhulde tabletten in geperforeerde aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterverpakking voor eenmalig gebruik.

Enzalutamide EG wordt ook geleverd in flessen van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een witte polypropyleen (PP) zuurstofabsorberende bus, afgesloten met een kindveilige polypropyleen (PP) sluiting, met 28 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enzalutamide EG mag niet worden gehanteerd door andere personen dan de patiënt of zijn verzorgers. Op basis van het werkingsmechanisme en de embryo-foetale toxiciteit van enzalutamide waargenomen bij muizen, kan Enzalutamide EG schade toebrengen aan een foetus in ontwikkeling. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, mogen gebroken of beschadigde Enzalutamide EG tabletten niet hanteren zonder beschermingsmiddelen te dragen, zoals handschoenen. Zie rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'. De filmomhulde tabletten mogen niet gekauwd, gesneden of geplet worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blisterverpakking: BE665192
Fles: BE665193

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/10/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 10/2025