

**ENZAFRA**

**FRAPHARMA**

Enzalutamide 40 mg

---

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT  
CARACTÉRISTIQUES**

Enzalutamide 40 mg

---

## 1. **NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

ENZAFRA - 40 mg doux gélules

## 2. **QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION**

ENZAFRA - 40 mg doux gélules

Chaque doux capsule contient. contient 40 mg de l'enzalutamide.

Excipient(s) avec connu. connu effet

Chaque doux capsule contient.

contient 57,8 mg de sorbitol.

Pour le complet liste.liste de

excipients, voir voir

section.section 6.1.

## 3. **CLINIQUE PARTICULIERS**

### 3.1 **Thérapeutique les indications**

ENZAFRA est indication pour:

- le traitement.traitement de adulte levure avec métaboliser sensible aux hormones prostate. cancer.cancer (mHSPC)

- imprimer combinaison avec androgène privé thérapie (voir section.section 5.1).
- le traitement.traitement de adulte levure avec risque élevé non métastatique résistant à la castration prostate. cancer.cancer (CRPC) (voir section.section 5.1).
  - le traitement des hommes adultes atteints de CRPC métastatique qui sont asymptomatiques ou légèrement symptôme. symptôme après échec de androgène privé thérapie imprimer qui chimiothérapie est pas encore concernant indication (voir section.section 5.1).
  - le traitement.traitement de adulte levure avec métaboliser CRPC dont maladie a progrès. progrès sur ou après docétaxel thérapie.

### 3.2 **Posologie et méthode. méthode de administration**

Traitement avec enzalutamide devrait. devrait beige initié et supervisé par spécialiste. spécialiste médecins expérimenté imprimer le médical. médical traitement.traitement de prostate. cancer.

#### Posologie

Le recommandé dose.dose est 160 mg enzalutamide (quatre 40 mg doux gélules) comme un célibataire oral quotidiennement. quotidiennement dose.

Médical castration avec un lutéinisant libération d'hormones les hormones (LHRH) analogique.analogique devrait. devrait beige a continué pendant traitement.traitement de patients. patients pas

Enzalutamide 40 mg

---

chirurgicalement castré.

Si un patient oublie de prendre ENZAFRA à l'heure habituelle, la dose prescrite doit être prise aussi près que possible. possible grand le habituel. habituel temps temps. Si un patiente. patiente manque un dose.dose pour un entier aujourd'hui, traitement.traitement devrait. devrait beige repris. repris le suivant jour avec le quotidien habituel dose.

Si un patient présente une toxicité  $\geq$  Grade 3 ou un effet indésirable intolérable, la posologie doit être retenue pour une semaine ou jusqu'à symptômes symptômes améliorer. améliorer grand  $\leq$  Grade 2, alors repris. repris à le Pareil pareil ou un réduit.réduit dose.dose (120 mg ou 80 mg) si garanti.

*Concomitant utiliser avec fort. fort CYP2C8 inhibiteurs.*

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée si possible. Si les patients doivent être co-administrés un inhibiteur puissant du CYP2C8, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement. Si co-administration de le fort. fort CYP2C8 inhibiteur est cessé le enzalutamide dose.dose devrait. devrait beige revenu grand le dose.dose utilisé.utilisé avant grand initiation de le fort. fort CYP2C8 inhibiteur (voir section.section 4.5).

*Âgé*

Non dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire pour âgés patients. patients (voir sections 5.1 et 5.2).

*Hépatique déficience*

Non dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire pour patients. patients avec bénin, modéré.modéré ou sévère.sévère hépatique déficience (Enfant-Pugh Classe A, B ou C, respectivement). Une demi-vie accrue de l'enzalutamide a cependant été observé. observé imprimer patients. patients avec sévère.sévère hépatique déficience (voir sections 4.4 et 5.2).

*Rénal déficience*

Non dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire pour patients. patients avec doux. doux ou modéré.modéré rénal. rénal déficience (voir section.section 5.2) . Prudence est informé imprimer patients. patients avec sévère.sévère rénal. rénal déficience ou étape finale rénal. rénal maladie (voir section.section 4.4).

*Pédiatrique population.population*

Là est Non pertinent utiliser de enzalutamide imprimer le pédiatrique population.population imprimer le indiquer de traitement.traitement de adulte levure avec CRPC et mHSPC.

Méthode de administration

ENZAFRA est pour oral utiliser. Le doux gélules devrait. devrait pas beige mâché, dissous. dissous ou ouvert mais devrait. devrait beige avalé entier avec eau, et peut. peut beige pris avec ou sans nourriture.

**3.3 Contre-indications**

Enzalutamide 40 mg

---

Hypersensibilité grand le actif substance(s) ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.Femmes OMS sont ou couture devenir enceinte. enceinte (voir sections 4.6 et 6.6).

### 3.4 **Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser**

#### Risque de crise d'épilepsie

Utiliser de enzalutamide a a été associé. associé avec crise d'épilepsie (voir section.section 4.8). Le décision grand le truc traitement.traitement imprimer patients. patients OMS développer convulsions devrait. devrait beige pris cas. cas par cas. cas.

#### Postérieur réversible encéphalopathie syndrome.syndrome

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients recevoir ENZAFRA (voir section.section 4.8). PRÉS est un rare, réversible, neurologique désordre. désordre lequel peut. peut présent avec des symptômes évoluant rapidement, notamment des convulsions, des maux de tête, de la confusion, la cécité et d'autres troubles visuels. et neurologique des perturbations, avec ou sans associé. associé hypertension. UN diagnostic diagnostic de PRÉS nécessite.nécessite confirmée par l'imagerie cérébrale, préférant l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Arrêt de ENZAFRA imprimer des patients qui développer PRÉS est recommandé.

#### Deuxième Primaire Tumeurs malignes

Des cas de deuxièmes tumeurs malignes primaires ont été rapportés

Enzalutamide 40 mg

---

chez des patients traités par l'enzalutamide clinique. clinique études.  
Imprimer phase. phase 3 clinique. clinique études, le la plupart. la plupart  
fréquemment signalé événements. événements imprinter enzalutamide  
traités les patients, et plus que le placebo, étaient le cancer de la vessie  
(0,3 %), l'adénocarcinome du côlon (0,2 %), de transition cellule. cellule  
carcinome (0,2%) et vessie. vessie de transition cellule. cellule  
carcinome (0,1%).

Les patients devrait. devrait beige informé grand rapidement chercher.  
chercher le attention de leur médecin si ils avis. avis panneaux de gastro-  
intestinal saignement macroscopique hématurie, ou autre symptômes  
symptômes tel comme dysurie ou urinaire. urinaire urgent. urgent  
développer pendant traitement. traitement avec l'enzalutamide.

#### Concomitant utiliser avec autre médicinal. médicinal des produits

L'enzalutamide est un puissant inducteur enzymatique et peut entraîner  
une perte d'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés.  
médicinal. médicinal des produits (voir exemples imprinter section. section  
4.5). UN revoir de en même temps médicinal. médicinal des produits devrait.  
devrait

Enzalutamide 40 mg

---

donc beige mené quand initialisation enzalutamide traitement.

Concomitant utiliser de enzalutamide avec médicaments qui sont des substrats sensibles de nombreuses enzymes ou transporteurs métabolisants (voir section.section 4.5) devrait. devrait en général beige éviter si leur thérapeutique. thérapeutique effet est de grand. grand importance grand le patient et si les ajustements de dose ne peuvent pas être facilement effectués sur la base de la surveillance de l'efficacité ou du plasma concentré.

Co-administration avec warfarine et semblable à la coumarine anticoagulants devrait. devrait beige éviter. Si ENZAFRA est co-administré avec un anticoagulants métabolisé par CYP2C9 (tel comme warfarine ou acénocoumarol), supplémentaire. supplémentaire International Normalisé Rapport (INR) surveillance surveillance devrait. devrait beige mené (voir section.section 4.5).

#### Rénal déficience

Prudence est requis.obligatoire imprimer patients. patients avec sévère.sévère rénal. rénal déficience comme enzalutamide a pas a été étudié. étudié imprimer ce patiente. patiente population.

#### Grave hépatique déficience

Un augmenté. augmenté demi-vie de enzalutamide a a été observé. observé imprimer patients. patients avec sévère.sévère hépatique déficience, probablement lié à une distribution tissulaire accrue. La pertinence clinique de cette observation reste inconnu.inconnu. UN prolongé temps temps grand atteindre.atteindre stable. stable état.

Enzalutamide 40 mg

---

état concentré est cependant anticipé, anticipé et le temps temps l'effet pharmacologique maximal ainsi que le délai d'apparition et de déclin de l'induction enzymatique (voir section.section 4.5) couture beige augmenté.

#### Récent cardiovasculaire maladie

Les études de phase 3 ont exclu les patients ayant subi un infarctus du myocarde récent (au cours des 6 derniers mois) ou instable. instable angine (imprimer le passé 3 mois), nouveau York Cœur Association Classe (NYHA) III ou IV coeur coeur échec sauf si fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\geq 45$  %, bradycardie ou incontrôlée hypertension. Ce devrait. devrait beige pris dans compte.compte si ENZAFRA est prescrit imprimer ces patients.

#### Androgènes privé thérapie couture prolonger. prolonger le QT intervalle. intervalle

Imprimer patients. patients avec un histoire.histoire de ou risque facteurs facteurs pour QT prolongement et imprimer patients. patients recevoir en même temps médicinal. médicinal des produits que pourrait prolonger. prolonger le QT intervalle. intervalle (voir section.section 4.5) médecins devrait. devrait évaluer le bénéfice. bénéfice risque rapport. rapport y compris le potentiel. pour Torsade de pointes avant grand initialisation ENZAFRA.

#### Utiliser avec chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de ENZAFRA avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. établi. La

Enzalutamide 40 mg

---

co-administration d'enzalutamide n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de intraveineux docétaxel (voir section.section 4.5); cependant, un augmenter. augmenter imprimer le occurrence.occurrence de induit par le docétaxel neutropénie ne peut pas. ne peut pas beige exclu.

#### Hypersensibilité réactions.réactions

Hypersensibilité réactions.réactions manifesté par symptômes symptômes y compris, mais pas limité grand, éruption cutanée, ou affronter, langue lèvre, ou pharyngé œdème, avoir a été observé. observé avec enzalutamide (voir section.section 4.8). Grave cutané négatif réactions.réactions (CICATRICES) avoir a été signalé avec l'enzalutamide. À le temps temps de ordonnance.ordonnance patients. patients devrait. devrait beige informé de le panneaux et symptômes symptômes et surveillé de près. de près pour peau.peau réactions.

#### Excipients

ENZAFRA contient. contient 57,8 mg sorbitol (E420) par doux capsule.

### **3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction**

#### Potentiel pour autre médicinal. médicinal des produits grand affecter enzalutamide expositions

##### *CYP2C8 inhibiteurs.*

CYP2C8 pièces un important.important rôle. rôle imprimer le éliminer de enzalutamide et imprimer le formation de c'est actif métabolisme.

Enzalutamide 40 mg

---

Suivant oral administration de le fort. fort CYP2C8 inhibiteur gemfibrozil (600 mg deux fois. deux fois quotidiennement) chez des sujets masculins en bonne santé, l'ASC de l'enzalutamide a augmenté de 326 % tandis que la  $C_{max}$  de l'enzalutamide a diminué de 18 %. Pour la somme de l'enzalutamide non lié et de l'actif non lié les métabolites, le AUC augmenté. augmenté par 77% alors que  $C_{max}$  \_ diminué par 19%. Fort inhibiteurs. (par exemple gemfibrozil) de CYP2C8 sont grand beige éviter ou utilisé.utilisé avec prudence pendant enzalutamide traitement. Si patients. patients doit beige co-administré un fort. fort CYP2C8 inhibiteur le dose.dose de enzalutamide devrait. devrait beige réduit.réduit grand 80 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 4.2).

*CYP3A4 inhibiteurs.*

Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration orale du l'itraconazole (200 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets masculins en bonne santé, l'ASC de enzalutamide augmenté. augmenté par 41% alors que  $C_{max}$  \_ était inchangé. Pour le somme. somme de non lié enzalutamide plusdu métabolite actif non lié, l'ASC a augmenté de 27 % tandis que la  $C_{max}$  est restée à nouveau inchangée. Aucune dose ajustement est nécessaire. nécessaire quand ENZAFRA est co-administré avec inhibiteurs. de CYP3A4.

*CYP2C8 et CYP3A4 inducteurs*

Suivant oral administration de le modéré.modéré CYP2C8 et fort. fort CYP3A4 inducteur rifampicine (600 mg une fois. une fois tous les jours)

Enzalutamide 40 mg

---

grand en bonne santé mâle sujets, sujets le AUC de enzalutamide plus le actif métabolisme diminué par 37% tandis que la  $C_{max}$  reste inchangée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque ENZAFRA est co- administré avec inducteurs de CYP2C8 ou CYP3A4.

Potentiel pour enzalutamide grand affecter expositions grand autre médicinal. médicinal des produits

### *Enzyme induction*

L'enzalutamide est un puissant inducteur enzymatique et augmente la synthèse de nombreuses enzymes et transporteurs; Par conséquent, l'interaction avec de nombreux médicaments courants qui sont des substrats de des enzymes ou des transporteurs sont attendus. La réduction des concentrations plasmatiques peut être substantielle et conduire. conduire grand perdu ou réduit.réduit clinique.clinique effet. Là est aussi un risque de augmenté. augmenté formation de actif métabolites. Enzymes que couture beige induire inclure. inclure CYP3A imprimer le foie. foie et intestin, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, et uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT - enzymes de conjugaison des glucuronides). Quelques des transporteurs peuvent également être induits, par exemple la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) et la organique anion transport polypeptide 1B1 (OATP1B1).

*Imprimer vivre études avoir montré que enzalutamide est un fort. fort inducteur de CYP3A4 et un modéré.modéré inducteur du CYP2C9 et du CYP2C19. Co-administration d'enzalutamide (160 mg une fois par*

Enzalutamide 40 mg

---

jour) avec un médicament oral unique doses. doses de sensible CAP  
substrats imprimer prostate. cancer. cancer patients. patients résultat  
imprimer un quatre-vingt six% diminuer imprimer le AUC du  
midazolam (substrat du CYP3A4), une diminution de 56 % de l'ASC  
de la S-warfarine (substrat du CYP2C9), et une diminution de 70 %  
de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). UGT1A1 était peut-  
être disponible induire comme Bien. Imprimer un clinique. clinique  
étudier. étudier imprimer patients. patients avec métaboliser CRPC,  
ENZAFRA (160 mg une fois. une fois tous les jours) avait Non  
concernant pertinent effet sur le pharmacocinétique de par voie  
intraveineuse administré docétaxel  
(75 mg/ m<sup>2</sup> par infusion chaque. chaque 3 semaines). Le AUC de  
docétaxel diminué par douzième% [géométrique signifier rapport.  
rapport (GMR) = 0,882 (90 % CI : 0,767, 1.02)] alors que Cmax \_  
diminué par 4% [GMR = 0,963 (90 % CI :  
0,834, 1.11)].

Interactions avec certain médicinal. médicinal des produits que sont  
éliminer à travers métabolisme ou actif transport. sont attendus. Si leur  
effet thérapeutique est d'une grande importance pour le patient et que  
des ajustements de dose sont nécessaires pas faciles à réaliser sur la  
base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques, ces  
médicaments les produits sont à éviter ou à utiliser avec prudence. Le  
risque de lésion hépatique après le paracétamol administration est  
soupçonné grand beige plus haut imprimer patients. patients  
concomitamment traité avec enzyme inducteurs.

Enzalutamide 40 mg

---

Groupes de médicaments. médicaments des produits que peut. peut être affecté inclure, mais sont pas limité grand:

- Analgésiques (par exemple fentanyl tramadol)
- Antibiotiques (par exemple la clarithromycine, doxycycline)
- Anticancer agents.agents (par exemple cabazitaxel)
- Antiépileptiques (par exemple la carbamazépine, le clonazépam, la phénytoïne, primidone, valproïque acide)
- Antipsychotiques (par exemple halopéridol)
- Antithrombotiques (par exemple l'acénocoumarol, la warfarine, clopidogrel)
- Bêtabloquants (par exemple le bisoprolol, propranolol)
- Calcium canal. canal bloqueurs (par exemple le diltiazem, la félodipine, nifédipine, la nifédipine, vérapamil)
- Cardiaque glycosides (par exemple digoxine)
- Corticostéroïdes (par exemple la dexaméthasone, prednisolone)
- VIH antiviraux (par exemple l'indinavir, ritonavir)
- Hypnotiques (par exemple le diazépam, le midazolam, zolpidem)
- Immunosuppresseur (par exemple tacrolimus)
- Protons pompe.pompe inhibiteur (par exemple oméprazole)
- Statines métabolisé par CYP3A4 (par exemple l'atorvastatine, simvastatine)
- Thyroïde agents.agents (par exemple lévothyroxine)

Le complet induction potentiel. de enzalutamide peut pas se produire. se produire jusqu'à environ d'abord mois mois après le commencer du traitement, lorsque les concentrations plasmatiques

d'enzalutamide à l'état d'équilibre sont atteintes, bien que certains les effets d'induction peuvent apparaître plus tôt. Les patients prenant des médicaments qui sont des substrats de Les CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1 doivent être évalués pour une éventuelle perte de effets pharmacologiques (ou augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) au cours le d'abord mois mois de enzalutamide traitement.traitement et dose.dose ajustement devrait. devrait beige considéré comme approprié. Imprimer considéré de le longtemps. longtemps demi-vie de enzalutamide (5,8 jours, voir voir section.section 5.2), effets sur enzymes couture persister pendant un mois ou plus après l'arrêt de l'enzalutamide. Une réduction progressive de la dose du en même temps médicinal. médicinal produit couture beige nécessaire. nécessaire quand s'arrêter. s'arrêter enzalutamide traitement.

#### *CYP1A2 et CYP2C8 substrats*

L'enzalutamide (160 mg une fois par jour) n'a pas entraîné de modification significative de l'ASC ou de la  $C_{max}$  de caféine (CYP1A2 substrat) ou pioglitazone (CYP2C8 substrat). Le AUC de pioglitazone augmenté. augmenté de 20 % tandis que la  $C_{max}$  a diminué de 18 %. L'ASC et la  $C_{max}$  de la caféine ont diminué de 11 % et 4 %, respectivement. Non dose.dose ajustement est indication quand un CYP1A2 ou CYP2C8 substrat est co-administré avec ENZAFRA.

*P-gp substrats*

*in vitro* indiquent que l'enzalutamide pourrait être un inhibiteur du transporteur d'efflux P-gp. Un effet inhibiteur de l'enzalutamide, à l'état d'équilibre, sur la P-gp a été observé dans une étude menée chez des patients atteints de cancer de la prostate ayant reçu une dose orale unique de la digoxine, substrat de la sonde P-gp, avant et après concomitamment avec enzalutamide (concomitant administration suivi. suivi à moins 55 jours jours de une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement dose de 160 mg d'enzalutamide). L'ASC et la  $C_{max}$  de la digoxine ont augmenté de 33 % et 17 %, respectivement. Médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont des substrats de la P-gp (par ex. colchicine, dabigatran etexilate, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés. en concomitance avec ENZAFRA et peut nécessiter un ajustement de la dose pour maintenir un plasma optimal concentré.

*BCRP substrats*

À l'état d'équilibre, l'enzalutamide n'a pas provoqué de changement significatif dans l'exposition à la sonde. rosuvastatine, substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), chez les patientes atteintes d'un cancer de la prostate qui reçu un célibataire oral dose. dose de rosuvastatine avant et concomitamment avec enzalutamide (concomitant administration suivi. suivi à moins 55 jours jours de une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement dosage de 160 mg enzalutamide). Le AUC de rosuvastatine diminué par 14% alors que  $C_{max}$  \_ augmenté. augmenté par 6%. Non dose. dose ajustement est nécessaire. nécessaire quand un BCRP substrat est co-

Enzalutamide 40 mg

---

administré avec ENZAFRA.

*MRP2, OAT3 et 1er octobre substrats*

Basé sur *in vitro* données, inhibition de MRP2 (imprimer le intestin), comme Bien comme organique anion transporteur 3 (OAT3) et organique cation transporteur d'abord (1er octobre) (systémiquement) ne peut pas. ne peut pas beige exclu. Théoriquement, induction de ces transporteurs est aussi possible, et le net.net effet est présentement inconnu.inconnu.

*Médicinal des produits lequel prolonger. prolonger le QT intervalle. intervalle*

Depuis androgène privé traitement.traitement couture prolonger. prolonger le QT intervalle, le en même temps utiliser de ENZAFRA avecmédicinal. médicinal des produits connu. connu grand prolonger. prolonger le QT intervalle. intervalle ou médicinal. médicinal des produits capable. capable grand induire. induire Torsade de pointes tel comme classe.classe IA (par exemple la quinidine, disopyramide) ou classe.classe III (par exemple l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, ibutilide), médicaments antiarythmiques , méthadone, moxifloxacine, antipsychotiques, etc. devrait être soigneusement évalué (voir section.section 4.4).

Effet de nourriture.nourriture sur enzalutamide expositions

Nourriture a Non concernant significatif.significatif effet sur le étendue de exposition.exposition grand l'enzalutamide. Imprimer clinique.clinique essais ENZAFRA était administré sans égard grand nourriture.

### 3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

#### Femmes de maternité potentiel.

Là sont Non humain données. données sur le utiliser de ENZAFRA imprimer grossesse.grossesse et ce médicinal. médicinal produit est pas pour utiliser imprimer femmes en âge de procréer. Ce médicament peut nuire à l'enfant à naître ou entraîner une perte de grossesse.grossesse si pris par femmes OMS sont enceinte. enceinte (voir sections 4.3, 5.3, et 6.6).

#### La contraception imprimer mâles et les femelles

Il est pas connu. connu si enzalutamide ou c'est métabolites sont présent imprimer sperme. UN préservatif est requis.obligatoire pendant et pour 3 mois mois après traitement.traitement avec enzalutamide si le patiente. patiente est engagé imprimer sexuel. sexuel activité.activité avec une femme enceinte. Si le patient a des rapports sexuels avec une femme en âge de procréer potentiel, un préservatif et une autre forme de contrôle des naissances doivent être utilisés pendant et pendant 3 mois après traitement. Études imprimer animaux.animaux avoir montré reproductif. reproductif toxicité. (voir paragraphe 5.3).

#### Grossesse

Enzalutamide est pas pour utiliser imprimer femmes. Enzalutamide est contre-indiqué imprimer femmes OMS sont ou couture devenir enceinte. enceinte (voir sections 4.3, 5.3, et 6.6).

Enzalutamide 40 mg

---

### Allaitement maternel

Enzalutamide est pas pour utiliser imprimer femmes. Il est pas connu. connu si enzalutamide est présent imprimer humain du lait. du lait. Enzalutamide et/ou c'est métabolites sont sécrété imprimer rat du lait. du lait (voir section.section 5.3).

### La fertilité

Animal études montré que enzalutamide affecté le reproductif. reproductif système. système imprimer mâle les rats et les chiens les chiens (voir section.section 5.3).

### **3.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines**

ENZAFRA peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il est stimulant et neurologique événements. événements y compris crise d'épilepsie avoir a été signalé (voir section.section 4.8). Les patients devrait. devrait beige informé de le risque potentiel de vivre un événement psychologique ou neurologique en conduisant ou en conduisant machines. Aucune étude évaluant les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines avoir a été menée.

### 3.8 Indésirable effets

#### Résumé de le sécurité profil.profil

Le la plupart.la plupart commun. commun négatif réactions.réactions sont asthénie/fatigue, chaud affleurer, hypertension fractures, et tomber. tomber.Autre important.important négatif réactions.réactions inclure. inclure ischémique coeur coeur maladie et crise d'épilepsie.

Crise d'épilepsie s'est produit. s'est produit imprimer 0,5% de traité à l'enzalutamide les patients, 0,2% de traité par placebo patients. patients et 0,3% imprimer traité au bicalutamide patients.

Rare cas. cas de postérieur.postérieur réversible encéphalopathie syndrome.syndrome avoir a été signalé imprimer enzalutamide-traité patients. patients (voir section.section 4.4).

#### Tabulé liste.liste de négatif réactions.réactions

Négatif réactions.réactions observé. observé pendant clinique.clinique études sont répertorié ci-dessous par fréquence.fréquence catégorie. Fréquenceles catégories sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; rare ( $\geq 1/1\ 000$  grand  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  grand  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); pas connu. connu (ne peut pas beige estimé. estimé depuis le disponible disponible données). Dans chacun. chacun fréquence.fréquence regroupement, négatif réactions.réactions sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

**Tableau d'abord: Négatif réactions.réactions identifié imprimer contrôlé.  
contrôlé clinique.clinique les essais. les essais et post-commercialisation**

<b>MedDRA Système organe classe.classe</b>	<b>Négatif réaction.réaction et fréquence.fréquence</b>
Sang et lymphatique système. système troubles. troubles	Rare: la leucopénie, neutropénie Pas connu * : thrombocytopénie
Immunitaire système. système troubles. troubles	Pas connu * : face à face œdème, langue.langue œdème, lèvres. lèvres œdème,pharyngé œdème
Psychiatrique troubles. troubles	Commun: anxiété. anxiété Rare: visuel hallucination
Nerveux système. système troubles. troubles	Fréquent : maux de tête, troubles de la mémoire, amnésie, perturbation. perturbation imprimer attention, dysgueusie, agité jambes.jambes syndrome.syndrome Rare: cognition désordre saisie † Pas connu * : postérieur.postérieur réversible encéphalopathie syndrome.syndrome
Cardiaque troubles. troubles	Commun: ischémique coeur coeur maladie † Pas connu * : Allongement de l'intervalle QT (voir sections 4.4 et 4.5)
Vasculaire troubles. troubles	Très commun: chaud affleurer, hypertension
Gastro-intestinal troubles. troubles	Pas connu * : nausée vomissement, diarrhée
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	Commun: sec. sec peau, prurit Pas connu * : érythème diversité, éruption cutanée
Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles. troubles	Très commun: fractures † Pas connu * : myalgie, muscle.muscle spasmes, musculé. musculé faiblesse, retour retour douleur. douleur
Reproducteur système. système et	Commun: gynécomastie

sein.désordre. désordre	
Troubles généraux et administration site conditions.	Très commun: asthénie, fatigue
Blessure, empoisonnement et de procédure complications	Très commun: tomber. tomber

\* Spontané rapports. rapports depuis post-commercialisation expérience.

¥ Comme évalué par étroit. étroit SMQ de "Convulsions" y compris convulsion, grandiose mal convulsion, complexe. complexe partiel. partiel des convulsions, partiel. partiel des convulsions, et statut.statut épileptique. Ce comprend rare cas. cas de crise d'épilepsie avec complications menant. menant grand la mort. la mort.

† Tel qu'évalué par les SMQ étroites « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques », comprenant les éléments suivants termes privilégiés observés chez au moins deux patients dans des études de phase 3 randomisées et contrôlées par placebo : angine de poitrine, coronaire artère maladie, myocardique infarctus, aigu myocardique infarctus, aigu coronaire syndrome, angine instablemyocardique l'ischémie, et artériosclérose coronaire artère.

‡ Comprend tous préféré termes avec le mot. mot 'fracture' imprimer os.

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

*Crise d'épilepsie*

Imprimer contrôlé. contrôlé clinique.clinique études, 24 patients. patients (0,5%) expérimenté un crise d'épilepsie dehors de 4403 patients. patients traité avecune dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide, alors que quatre patients (0,2 %) recevant un placebo et un patient (0,3%) recevoir le bicalutamide, expérimenté un crise d'épilepsie. Dose apparaît grand beige un important.important prédicteur.prédiction de le risque de choc, comme reflété par préclinique données, et données. données depuis un augmentation de la dose

Enzalutamide 40 mg

---

étudier.étudier. Imprimer le contrôlé. contrôlé clinique.clinique études, patients. patients avec avant crise d'épilepsie ou risque facteurs facteurs pour crise d'épilepsie étaient exclu.

Dans l'essai à un seul groupe 9785-CL-0403 (UPWARD) visant à évaluer l'incidence des convulsions chez les patients atteints de facteurs prédisposant aux convulsions (dont 1,6 % avaient des antécédents de convulsions), 8 patients sur 366 (2,2 %) traité avec enzalutamide expérimenté un crise d'épilepsie. Le médiane. médiane durée.durée de traitement.traitement était 9.3 mois.mois. Le mécanisme. mécanisme par lequel enzalutamide couture inférieur le crise d'épilepsie seuil est pas connu. connu mais pourrait. pourrait beige lié. grand données. données depuis *imprimer vitro* études montrant que enzalutamide et c'est actif métabolisme lier. lier grand et peut. peut inhiber. inhiber le activité.activité de le GABA-dépendant chlorure canal.

### *Ischémique Cœur Maladie*

Imprimer randomisé contrôlé par placebo clinique.clinique études, ischémique coeur coeur maladie s'est produit. s'est produit imprimer 3,9% de patients. patients traités par enzalutamide plus ADT, contre 1,5 % des patients traités par placebo plus ADT. Quinze (0,4 %) patients traités par enzalutamide et 2 (0,1 %) patients traités par placebo ont présenté une ischémique coeur coeur maladie événement. événement que conduit. conduit grand la mort. la mort.

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

Enzalutamide 40 mg

---

Rapports soupçonné négatif réactions.réactions après autorisation de le médicinal. médicinal produit est important.important. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé professionnels sont demandé grand rapport n'importe quel. n'importe quel soupçonné négatif réactions.réactions via le nationale.nationale rapport. système. système répertorié imprimer annexe V. \_

### 3.9 Surdosage

Là est Non antidote pour l'enzalutamide. Imprimer le événement. événement de un surdose traitement.traitement avec enzalutamide devrait. devrait beige arrêté. arrêté et général. général favorable mesures initié prise dans considérer le demi-vie de 5.8 jours. jours. Les patients couture beige à augmenté. augmenté risque de convulsions suivant un surdosage.

## 4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

### 4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: les hormones antagonistes et lié. agents, les anti-androgènes, ATC code:L02BB04.

#### Mécanisme de action.action

Le cancer de la prostate est connu pour être sensible aux androgènes et répond à l'inhibition du récepteur des androgènes. signalisation.

Malgré des niveaux faibles, voire indétectables, d'androgènes sériques,

Enzalutamide 40 mg

---

la signalisation des récepteurs androgènes continue grand promouvoir. promouvoir maladie progression. Stimulation de tumeur cellule.cellule croissance. via le androgène récepteur nécessite.nécessite nucléaire localisation et ADN contraignant. Enzalutamide est un puissant. puissant androgène récepteur signalisation inhibiteur qui bloque plusieurs étapes de la voie de signalisation des récepteurs androgènes. Enzalutamide inhibe de manière compétitive la liaison des androgènes aux récepteurs des androgènes et, par conséquent ; inhibe le noyau translocation de activé récepteurs et inhibe le association.association de le activé androgène récepteur avec L'ADN, même dans le cadre d'une surexpression des récepteurs androgènes et dans les cellules cancéreuses de la prostate résistantes à anti-androgènes. Le traitement par l'enzalutamide réduit la croissance des cellules cancéreuses de la prostate et peut induire mort des cellules cancéreuses et régression tumorale. Dans les études précliniques, l'enzalutamide est dépourvu de récepteur aux androgènes agoniste activité.activité.

#### Pharmacodynamique effets

Imprimer un phase.phase 3 clinique.clinique procès. procès (AFFIRMER) de patients. patients OMS échoué. échoué avant chimiothérapie avec le docétaxel, 54% de les patients traités par l'enzalutamide, contre 1,5 % des patients ayant reçu le placebo, présentaient au moins 50 % déclin. déclin depuis ligne de base. imprimer Message d'intérêt public les niveaux.

Imprimer un autre un autre phase.phase 3 clinique.clinique procès. procès (PRÉVALOIR) imprimer chimio-naïf les patients, patients. patients recevoir enzalutamide démontré un taux de réponse PSA total

Enzalutamide 40 mg

---

significativement plus élevé (défini comme une réduction  $\geq 50$  % par rapport au ligne de base), par rapport avec patients. patients recevoir placebo 78,0% contre contre 3,5% (différence = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Dans un essai clinique de phase 2 (TERRAIN) chez des patients chimio-naïfs, les patients ont reçu de l'enzalutamide démontré un taux de réponse PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction  $\geq 50$  % par rapport au ligne de base), par rapport avec patients. patients recevoir le bicalutamide, 82,1% contre contre 20,9% (différence = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

Dans un essai à un seul groupe (9785-CL-0410) mené auprès de patients préalablement traités avec au moins 24 semaines de abiratérone (plus prednisone), 22,4% avait un  $\geq 50$ % diminuer depuis ligne de base. imprimer Message d'intérêt public les niveaux. Selon grand Antécédents de chimiothérapie, résultats proportion de patients présentant une diminution  $\geq 50$  % des taux de PSA étaient de 22,1 % et 23,2 %, pour les groupes de patients sans chimiothérapie antérieure et avec chimiothérapie antérieure, respectivement.

Imprimer le MDV3100-09 clinique.clinique procès. procès (ASPIRER) de non métastatique et métaboliser CRPC, patients. patients recevoir enzalutamide manifestation un significatif plus haut total. total confirmé Message d'intérêt public réponse.réponse taux. taux (défini comme un  $\geq 50$ % réduction.réduction depuis ligne de base) par rapport avec patients. patients recevoir le bicalutamide, 81,3% contre contre 31,3% (différence = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

Enzalutamide 40 mg

---

Dans l'essai clinique MDV3100-14 (PROSPER) sur le CRPC non métastatique, les patients recevant enzalutamide manifestation un significatif plus haut confirmé Message d'intérêt public réponse.réponse taux. taux (défini comme un  $\geq 50\%$  réduction.réduction depuis ligne de base), par rapport avec patients. patients recevoir placebo 76,3% contre contre 2,4% (différence = 73,9%,  $p < 0,0001$ ).

### Clinique efficacité et sécurité

Efficacité de enzalutamide était établi imprimer trois randomisé contrôlé par placebo multicentrique phase.phase 3 clinique.clinique études [MDV3100-14 (PROSPÉRER), CRPC2 (AFFIRMER), MDV3100-03 (PRÉVALOIR)] de patients. patients avec progressif. progressif prostate. cancer.cancer OMS avait maladie progression sur androgène privé thérapie Analogue de la LHRH ou orchidectomie bilatérale postérieure. L'étude PREVAIL a recruté un CRPC métastatique naïf de chimiothérapie patients; patients; alors que le AFFIRMER étudier.étudier inscrit métaboliser CRPC patients. patients OMS avait reçu préalablement du docétaxel ; et l'étude PROSPER a recruté des patients atteints de CRPC non métastatique. De plus, l'efficacité chez les patients atteints de mHSPC a également été établie dans le cadre d'une étude randomisée avec placebo. étude clinique multicentrique contrôlée de phase 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Tous les patients ont été traités avec un LHRH analogique.analogique ou avait bilatéral.bilatéral orchidectomie.

Imprimer le actif traitement.traitement bras, ENZAFRA était administré oralement à un dose.dose de 160 mg quotidiennement.

Enzalutamide 40 mg

---

quotidiennement. Imprimer le quatre, quatre clinique.clinique études (ARCHES, PROSPÉRER, AFFIRMER et PRÉVALOIR), patients. patients reçu placebo imprimer le contrôle. contrôle bras.bras et patients. patients étaient autorisé, mais pas requis, grand prendre prednisone (maximum quotidiennement. quotidiennement dose.dose autorisé était dix mg prednisone ou équivalent).

Changements imprimer Message d'intérêt public sérum concentration.concentration indépendamment exigible pas toujours toujours prédire. prédire clinique.clinique avantage. Donc, dans les quatre études, il a été recommandé que les patients continuent à suivre leurs traitements à l'étude jusqu'à ce que cesser critères.critères étaient rencontré comme spécifié. spécifié ci-dessous pour chacun. chacun étudier.étudier.

*9785-CL-0335 (ARCHES) Étude (les patients avec métaboliser HSPC)*

Le ARQUES étudier.étudier inscrit 1150 patients. patients avec mHSPC randomisé 1:1 grand recevoir traitement.traitement avec enzalutamide plus ADT ou placebo plus ADT (ADT défini comme un analogue de la LHRH ou un traitement bilatéral) orchidectomie). Les patients reçu enzalutamide à 160 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 574) ou placebo (N = 576).

Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique documenté par une scintigraphie osseuse positive (pour une maladie osseuse) ou métaboliser lésions. sur CT ou IRM analyse (pour doux tissu) étaient admissible. Les patients dont maladie se propager. était limités aux

ganglions lymphatiques pelviens régionaux n'étaient pas éligibles. Les patients étaient autorisés à recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement par docétaxel avec administration finale du traitement terminée dans les 2 mois suivant le premier jour et aucun signe de progression de la maladie pendant ou après la fin du traitement par docétaxel. Exclu étaient des patients présentant des métastases cérébrales connues ou suspectées ou une maladie leptoméningée active ou avec un histoire.histoire de crise d'épilepsie ou n'importe quel. n'importe quel contribution que couture disposer.disposer grand crise d'épilepsie.

Le démographique et ligne de base. caractéristiques. étaient Bien équilibré. équilibré entre.entre le deux, deux traitement.traitement groupes.L'âge médian au moment de la randomisation était de 70 ans dans les deux groupes de traitement. La plupart des patients au total la population était de race blanche (80,5 %) ; 13,5 % étaient asiatiques et 1,4 % étaient noirs. L'Est Coopérative Oncologie Groupe Performance Statut (ECOG PS) score. score était 0 pour 78% de patients. patients et d'abord pour 22% de patients. patients à étudier.étudier entrée. Les patients étaient stratifié par faible contre contre haut volume.volume de maladie et avant docétaxel thérapie pour prostate. cancer. Trente sept pour cent de patients. patients avait un faible volume.volume de maladie et 63 % des patients présentaient un volume élevé de maladie. Quatre-vingt-deux pour cent des patients n'avaient pas reçu avant docétaxel thérapie, 2% reçu 1-5 cycles et 16% reçu 6 avant cycles. Traitement avec concurrent docétaxel était pas autorisé.

Enzalutamide 40 mg

Radiographies sans progression survie (rPFS), basé sur un point de terminaison défini comme le temps depuis randomisation jusqu'à la mort (exigible grand n'importe quel cause depuis temps de randomisation en haut jusqu'à 24 semaines de traitement), peu importe s'est produit d'abord.

L'enzalutamide a démontré une réduction significative de 61 % du risque d'événement de SSPr par rapport au placebo [HR = 0,39 (IC à 95 % : 0,30, 0,50) ; p < 0,0001]. Des résultats rPFS cohérents ont été observés chez les patients avec haut ou faible volume de maladie et patients avec et sans avant docétaxel thérapie. Le médian de survie sans progression (rPFS) n'était pas atteint dans le bras enzalutamide (19,0 mois (95 % CI : 16,6, 22,2)) par rapport au bras placebo.

**Tableau 2 : Résumé de l'efficacité chez les patients traités avec soit enzalutamide ou placebo (analyse en intention de traiter)**

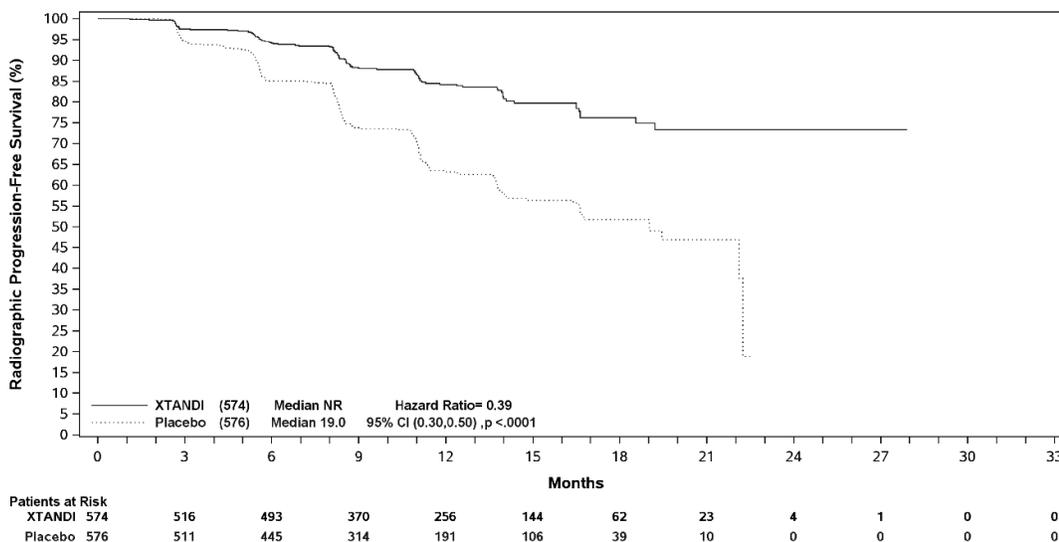
	<b>Enzalutamide plus ADT (N = 574)</b>	<b>Placebo plus ADT (N = 576)</b>
<b>Radiographies Sans progression Survie</b>		
Nombre de événements.	91 (15,9)	201 (34,9)

Enzalutamide 40 mg

événements (%)		
Médian, mois (95 % CI) <sup>1</sup>	NR	19,0 (16.6, 22.2)
danger rapport. rapport (95 % CI) <sup>2</sup>		0,39 (0,30, 0,50)
Valeur P <sup>2</sup>		p < 0,0001

NR = Pas atteint.

1. Calculé en utilisant Brookmeyer et Crowley méthode.
2. Stratifié par volume.volume de maladie (faible avec haut) et docétaxel antérieur utiliser (Oui ou Non).

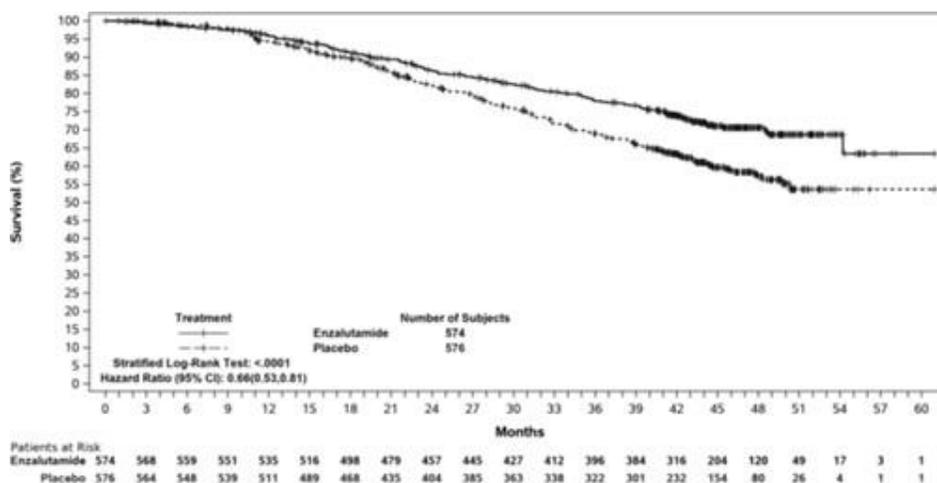


**Chiffre d'abord: Kaplan-Meier courbe.courbe de rPFS imprimer ARQUES étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

Clé secondaire.secondaire efficacité points de terminaison évalué  
 imprimer le étudier.étudier inclus temps temps grand Message d'intérêt  
 public progression, temps temps grand commencer de nouveau  
 traitement antinéoplasique, taux de PSA indétectable (diminution à < 0,2 µg/L) et réponse objective taux (RECIST 1.1 basé sur un examen indépendant). Améliorations statistiquement significatives chez les patients traité avec enzalutamide par rapport grand placebo étaient manifestation pour tous ces secondaire.secondaire points finaux.

Enzalutamide 40 mg

Un autre critère secondaire d'efficacité clé évalué dans l'étude était la survie globale. Au pré-spécifié finale. finale analyse analyse pour dans l'ensemble. dans l'ensemble survie, mené quand 356 décès. décès étaient observé, un une réduction significative de 34 % du risque de décès a été démontrée dans le groupe randomisé grand recevoir enzalutamide par rapport avec le groupe. groupe randomisé grand recevoir placebo [HEURE = 0,66, (95 % CI :0,53 ; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Le délai médian de survie globale n'a été atteint dans aucun des deux traitements groupe. Le estimé. estimé médiane. médiane suivi temps temps pour tous patients. patients était 44,6 mois mois (voir Chiffre 2).



**Chiffre 2 : Kaplan-Meier Courbes de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie imprimer le ARQUES étudiant. étudiant (en intention de traiter analyse)**

*MDV3100-14 (PROSPÉRER) étudiant. étudiant (les patients avec non métastatique CRPC)*

Le PROSPÉRER étudier.étudier inscrit 1401 patients. patients avec silencieux, risque élevé non métastatique CRPC OMS poursuivi le traitement par privation androgénique (ADT ; défini comme un analogue de la LHRH ou un traitement bilatéral antérieur) orchidectomie). Les patients étaient requis.obligatoire grand avoir un Message d'intérêt public doublé temps temps  $\leq$  dix mois, Message d'intérêt public  $\geq$  2 ng/ml, et confirmation.confirimation de non métastatique maladie par aveugle indépendant central. central revoir (BICR).

Les patients avec un histoire.histoire de doux. doux grand modéré.modéré coeur coeur échec (NYHA Classe I ou II), et patients. patients priseles médicaments associés à l'abaissement du seuil épileptique étaient autorisés. Les patients étaient exclu avec un précédent. précédent histoire.histoire de choc, un état état que pourrait prédisposer eux grand choc, ou certain avant traitements pour prostate. cancer.cancer (c'est à dire, chimiothérapie, le kétoconazole, abiratérone acétate,aminoglutéthimide et/ou enzalutamide).

Les patients étaient randomisé 2:1 grand recevoir soit.soit enzalutamide à un dose.dose de 160 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 933) ou placebo (N = 468). Les patients ont été stratifiés selon le temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). (PSADT) (< 6 mois mois ou  $\geq$  6 mois) et le utiliser de ciblage osseux agents.agents (Oui ou Non).

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient bien

équilibrées entre les deux groupes de traitement. Le médiane. médiane âge.âge à randomisation était 74 années années imprimer le enzalutamide bras.bras et soixante-treize années années imprimer le placebo bras.bras. La plupart patients. patients (environ 71%) imprimer le étudier.étudier étaient Caucasiens; 16% étaient asiatique et 2% étaient Noir. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients avaient un score d'indice de performance ECOG de 0 et 19 % patients. patients avait un ECOG performance. statut.statut de d'abord.

Sans métastases survie.survie (MFS) était le primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison défini. défini comme le temps temps depuis randomisation grand progression radiographique ou décès dans les 112 jours suivant l'arrêt du traitement sans signe de progression radiographique, selon la première éventualité. Principaux critères d'évaluation secondaires évalués dans l'étude étaient temps temps grand Message d'intérêt public progression, temps temps grand d'abord utiliser de nouveau antinéoplasique thérapie (TTA), dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie (OS). Les critères d'évaluation secondaires supplémentaires incluaient le délai avant la première utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique et sans chimiothérapie survie. Voir résultats. ci-dessous (Tableau 3).

Enzalutamide manifestation un soudainement significatif.significatif 71% réduction.réduction imprimer le relatif. relatif risque de radiographique progression ou la mort. la mort par rapport grand placebo [HEURE = 0,29 (95 % CI : 0,24, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Médian MFS était de 36,6 mois (IC à 95 % : 33,1, NR) dans le bras enzalutamide contre 14,7 mois (IC à 95 % : 14,2, NR). 15,0) dans le

Enzalutamide 40 mg

bras placebo. Des résultats MFS cohérents ont également été observés chez tous les sous-groupes de patients prédéfinis, groupes comprenant PSADT (< 6 mois ou ≥ 6 mois), région démographique (Amérique du Nord, Europe, repos de monde), âge ( < 75 ou ≥ 75), utilisation d'un agent ciblé osseux (Oui ou Non) (voir Chiffre 3).

**Tableau 3 : Résumé de efficacité résultats. imprimer le PROSPÉRER étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

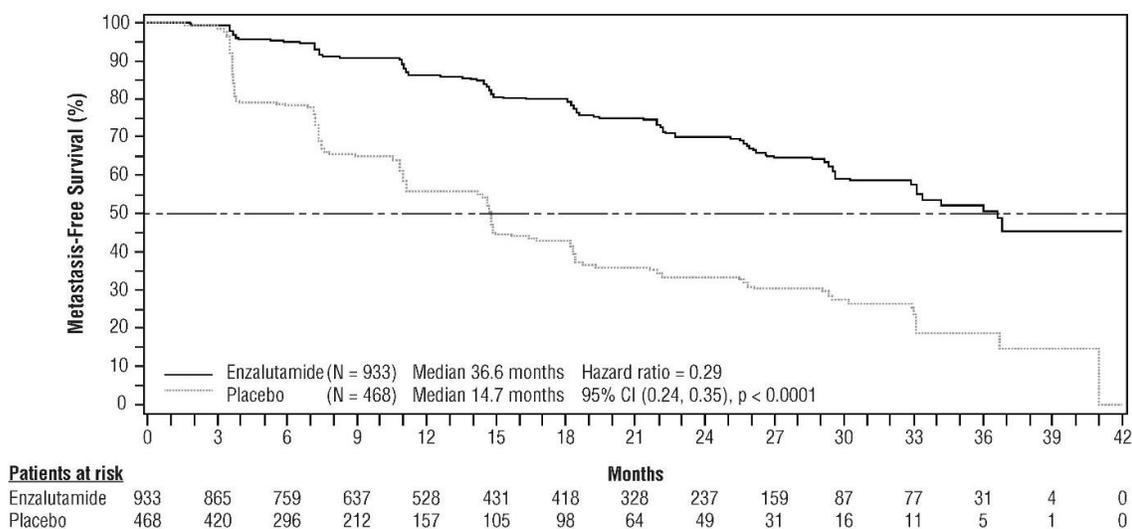
	<b>Enzalutamide (N = 933)</b>	<b>Placebo (N = 468)</b>
<b>Primaire Point de terminaison</b>		
<b>Sans métastases survie</b>		
Nombre de Evénements (%)	219 (23.5)	228 (48,7)
Médian, mois (95 % CI) <sup>1</sup>	36,6 (33,1, NR)	14,7 (14,2, 15,0)
danger Rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,29 (0,24, 0,35)	
Valeur P <sup>3</sup>	p < 0,0001	
<b>Clé Secondaire Efficacité Points de terminaison</b>		
<b>Dans l'ensemble Survie <sup>4</sup></b>		
Nombre de Evénements (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Médian, mois (95 % CI) <sup>1</sup>	67,0 (64,0, NR)	56,3 (54,4, 63,0)
danger Rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,734 (0,608, 0,885)	
Valeur P <sup>3</sup>	p = 0,0011	
<b>Temps grand Message d'intérêt public progression</b>		
Nombre de Evénements (%)	208 (22.3)	324 (69,2)
Médian, mois (95 % CI) <sup>1</sup>	37,2 (33,1, NR)	3,9 (3,8, 4,0)
danger Rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,07 (0,05, 0,08)	
Valeur P <sup>3</sup>	p < 0,0001	
<b>Temps grand d'abord utiliser de nouveau antinéoplasique thérapie</b>		
Nombre de Evénements (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Médian, mois (95 % CI) <sup>1</sup>	39,6 (37,7, NR)	17,7 (16,2, 19,7)
danger Rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,21 (0,17, 0,26)	
Valeur P <sup>3</sup>	p < 0,0001	

NR = Pas atteint.

1. Basé sur Kaplan-Meier estimations.

**Enzalutamide 40 mg**

2. HEURE est basé.basé sur un Barreur régression modèle (avec traitement.traitement comme le seulement.seulement covariable) stratifié par Message d'intérêt public doublé temps temps etavant ou concurrent utiliser de un os. os ciblage. ciblage agent.agent. Le HEURE est relatif. relatif grand placebo avec < d'abord favorisant l'enzalutamide.
3. Valeur P est basé.basé sur un stratifié log-rank kiếm TRA par Message d'intérêt public doublé temps temps (< 6 mois, ≥ 6 mois) et avant ou concurrent utiliser de un os. os ciblage. ciblage agent.agent (Oui, Non).
4. Basé sur un prédéfini intérimaire.intérimaire analyse analyse avec données. données couper date.date de 15 Octobre 2019.



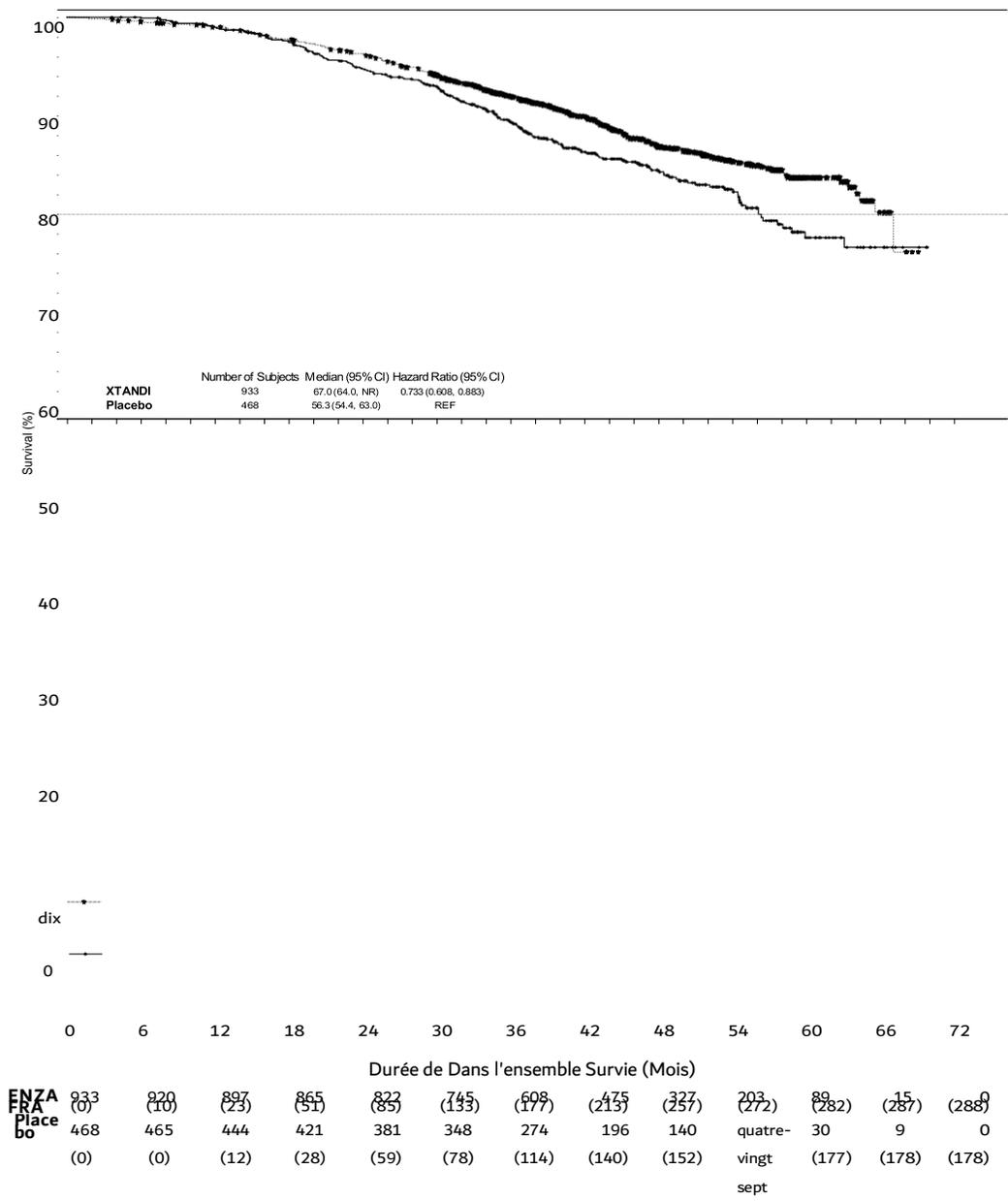
**Chiffre 3 : Kaplan-Meier Courbes de sans métastases survie.survie imprimer le PROSPÉRER étudiant.étudiant (intention de-traiter. traiter analyse)**

Lors de l'analyse finale de la survie globale, réalisée lorsque 466 décès ont été observés, une persistance Une amélioration significative de la survie globale a été démontrée chez les patients randomisés pour recevoir enzalutamide par rapport avec patients. patients randomisé grand recevoir placebo avec un 26,6% réduction.réduction imprimer risque de décès [hazard ratio (HR) = 0,734, (IC à 95 % : 0,608 ; 0,885),

Enzalutamide 40 mg

p = 0,0011] (voir Figure 4). La médiane suivi temps temps était 48,6 et 47.2 mois mois pour le enzalutamide et placebo groupes, respectivement.

Trente-trois pour cent de traité à l'enzalutamide et 65% de traité par placebo patients. patients reçu à moins unsubséquent antinéoplasique thérapie que couture prolonger. prolonger dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.

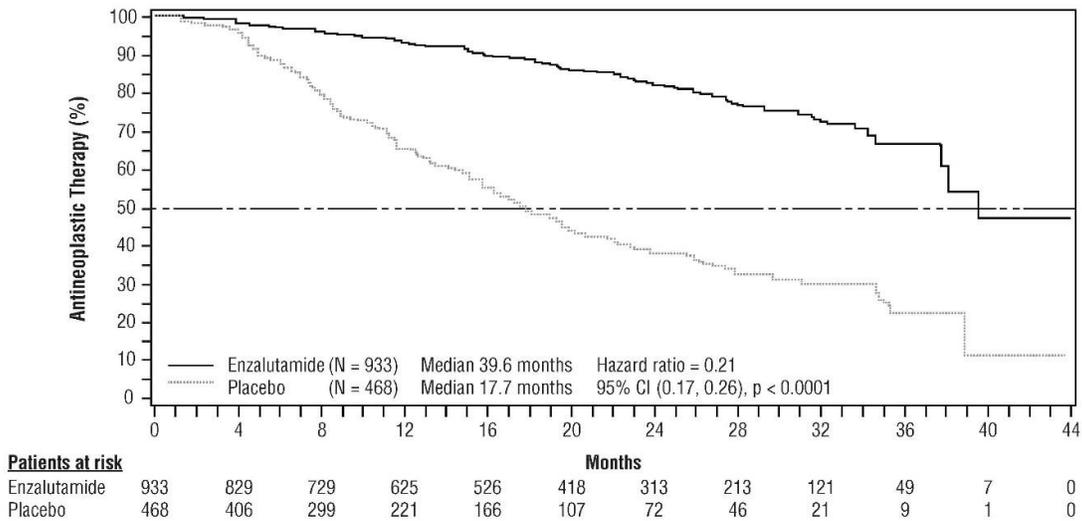


**Chiffre 4 : Kaplan-Meier Courbes de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie imprimer le PROSPÉRER étudier.étudier (en intention de traiteranalyse)**

L'enzalutamide a démontré une réduction significative de 93 % du risque relatif de PSA progression par rapport grand placebo [HEURE = 0,07 (95 % CI : 0,05, 0,08),  $p < 0,0001$ ]. Médian temps temps grand Message d'intérêt public progression était 37.2 mois mois (95 % CI : 33.1, NR) sur le enzalutamide bras.bras contre contre 3.9 mois mois (95 % CI : 3.8, 4.0) sur le placebo bras.bras.

L'enzalutamide a démontré un retard significatif dans le délai avant la première utilisation d'un nouveau antinéoplasique thérapie par rapport grand placebo [HEURE = 0,21 (95 % CI : 0,17, 0,26),  $p < 0,0001$ ]. Médian le délai avant la première utilisation d'un nouveau traitement antinéoplasique était de 39,6 mois (IC à 95 % : 37,7, NR) enzalutamide bras.bras contre contre 17.7 mois mois (95 % CI : 16.2, 19.7) sur le placebo bras.bras (voir Chiffre 5).

Enzalutamide 40 mg



**Chiffre 5 : Kaplan-Meier courbes. de temps temps grand d'abord  
utiliser de nouveau antinéoplasique thérapie imprimer le  
PROSPÉRER étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

*MDV3100-09 (ASPIRER) étudier.étudier (naïf de chimiothérapie patients.  
patients avec non métastatique/métastatique CRPC)*

L'étude STRIVE a recruté 396 patients atteints d'un CRPC non métastatique ou métastatique qui présentaient des résultats sérologiques ou radiographique maladie progression malgré primaire.primaire androgène privé thérapie OMS étaient randomisé recevoir soit de l'enzalutamide à la dose de 160 mg une fois par jour (N = 198), soit du bicalutamide à la dose de 50 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 198). PSF était le primaire.primaire point de terminaison.point de terminaison défini. défini comme le temps temps depuis randomisation grand le au plus

Enzalutamide 40 mg

tôt. au plus tôt objectif.objectif preuve.preuve de radiographique progression, Message d'intérêt public progression, ou la mort. la mort sur étudier.étudier.

Médian PSF était 19.4 mois mois (95 % CI : 16.5, pas atteint) imprimer le enzalutamide groupe. groupe contre contre

5.7 mois mois (95 % CI : 5.6, 8.1) imprimer le bicalutamide groupe.

groupe [HEURE = 0,24 (95 % CI : 0,18, 0,32), p < 0,0001].Cohérent

bénéfice. bénéfice de enzalutamide sur bicalutamide sur PSF était

observé. observé imprimer tous pré-spécifié patiente. patiente sous-

groupes. Pour le sous-groupe non métastatique (N = 139), un total de

19 patients sur 70 (27,1 %) traités avec enzalutamide et 49 dehors de

69 (71,0%) patients. patients traité avec bicalutamide avait PSF

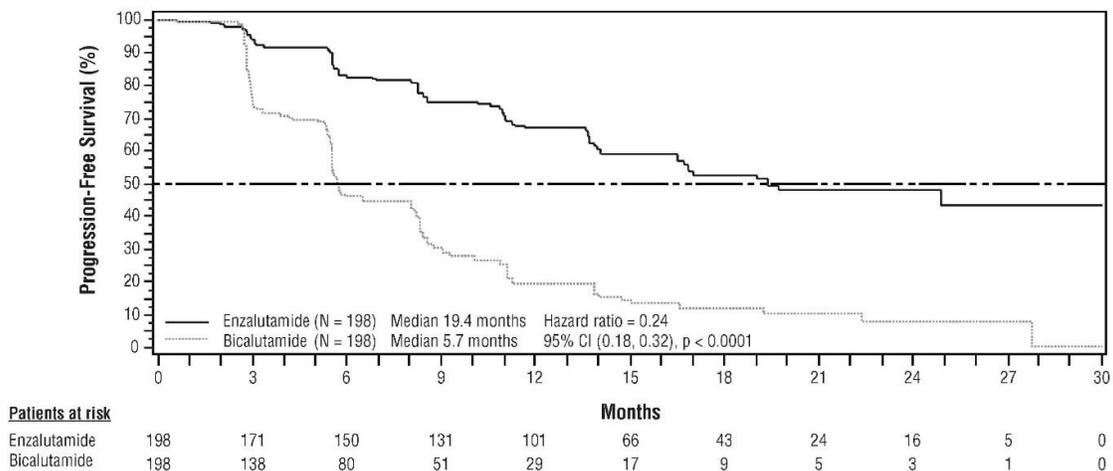
événements. événements

(68 événements au total). Le rapport de risque était de 0,24 (IC à

95 % : 0,14, 0,42) et le délai médian avant un événement de SSP était

pas atteint imprimer le enzalutamide groupe. groupe contre contre 8.6

mois mois imprimer le bicalutamide groupe. groupe (voir Chiffre 6).



Enzalutamide 40 mg

---

**Chiffre 6 : Kaplan-Meier Courbes de sans progression survie. survie  
imprimer le ASPIRER étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

*9785-CL-0222 (TERRAIN) étudier.étudier (naïf de chimiothérapie patients.  
patients avec métaboliser CRPC)*

L'étude TERRAIN a recruté 375 patients naïfs de chimiothérapie et de traitement antiandrogénique présentant un métabolisme CRPC OMS étaient randomisé grand recevoir soit. soit enzalutamide à un dose. dose de 160 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 184) ou bicalutamide à un dose. dose de 50 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 191). Médian PSF était 15.7 mois mois pour patients. patients sur enzalutamide contre contre 5.8 mois mois pour patients. patients sur bicalutamide [HEURE = 0,44 (95 % CI : 0,34, 0,57),  $p < 0,0001$ ]. La survie sans progression a été définie comme un objectif de preuve de la maladie radiographique progression par examen central indépendant, événements liés au squelette, lancement d'un nouveau traitement antinéoplasique thérapie ou la mort. la mort par n'importe quel. n'importe quel cause peu importe s'est produit. s'est produit d'abord. Cohérent PSF bénéfice. bénéfice était observé. observé à travers. à travers tous pré-spécifié patiente. patiente sous-groupes.

*MDV3100-03 (PRÉVALOIR) étudier.étudier (naïf de chimiothérapie patients. patients avec métaboliser CRPC)*

Enzalutamide 40 mg

---

UN total. total de 1717 vide ou doucement symptôme. symptôme naïf de chimiothérapie patients. patients étaient randomisé 1:1 pour recevoir soit de l'enzalutamide par voie orale à la dose de 160 mg une fois par jour (N = 872), soit un placebo par voie orale une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 845). Les patients avec viscéral maladie, patients. patients avec un histoire.histoire de doux. doux grand modéré.modéré coeur coeur échec (NYHA Classe I ou II), et les patients prenant des médicaments associés à une réduction du seuil de saisie étaient autorisés. Patients ayant des antécédents de convulsions ou une affection pouvant prédisposent aux convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou sévères dues au cancer de la prostate ont été exclus. Étude traitement.traitement a continué jusqu'à maladie progression (preuve de radiographique progression, un squelette-événement connexe, ou progression clinique) et l'instauration soit d'une chimiothérapie cytotoxique, soit d'un enquête agent, ou jusqu'à inacceptable toxicité.

Patient données démographiques et ligne de base. maladie caractéristiques. étaient équilibré. équilibré entre.entre le traitement.traitement bras.Le médiane. médiane âge.âge était 71 années années (gamme 42 - 93) et le racial distribution.distribution était 77% Caucasien, dix% asiatique 2% Noir et 11% autre ou inconnu.inconnu les courses. Soixante-huit pour cent (68%) de patients. patients avait un ECOG performance. statut.statut score. score de 0 et 32% patients. patients avait un ECOG performance. statut.statut de d'abord. Référence douleur. douleur évaluation.évaluation était 0 - d'abord

(asymptomatique) imprimer soixante-sept% de patients. patients et 2 - 3 (doucement symptômes) chez 32 % des patients, tel que défini par le Brief Pain Inventory Short Form (pire douleur au cours des dernières 24 heures) sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient une maladie mesurable des tissus mous au moment de l'étude. entrée et douzième% de patients. patients avait viscéral (poumon et/ou foie) métastases.

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiographique (rPFS). Imprimer ajout.ajout grand le co-primaire les points finaux, bénéfice. bénéfice était aussi évalué en utilisant temps temps grand initiation de chimiothérapie cytotoxique, meilleure réponse globale des tissus mous, délai jusqu'au premier événement lié au squelette, PSA réponse.réponse ( $\geq 50\%$  diminuer depuis ligne de base), temps temps grand Message d'intérêt public progression, et temps temps grand FAIT-P total. total score. score dégradation.

La progression radiographique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle telles que définies par Prostate Cancer Clinique Essais Fonctionnement Groupe 2 (GTPC2) critères.critères (pour os. os lésions) et/ou Réponse Évaluation Critères imprimer Solide Tumeurs (RECIST v 1.1) critères.critères (pour doux tissu. tissu lésions). Analyse de rPFS utilisé révisé centralement radiographique évaluation.évaluation de progression.

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la survie globale, au cours de laquelle 540 décès ont été observés, le traitement avec enzalutamide

manifestation un soudainement significatif. amélioration  
amélioration imprimer dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie  
par rapport grand traitement. traitement avec placebo avec un 29,4%  
réduction. réduction imprimer risque de la mort. la mort [HEURE = 0,706  
(95 % CI : 0,60 ; 0,84),  
p < 0,0001]. Un mis à jour. mis à jour survie. survie analyse analyse était  
mené quand 784 décès. décès étaient observé. Résultats de cette  
analyse étaient cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire (tableau  
4). À la mise à jour analyse analyse 52% de traité à l'enzalutamide et  
81% de traité par placebo patients. patients avait reçu subséquent  
thérapies pour métaboliser CRPC que couture prolonger. prolonger  
dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.

UN finale. finale analyse analyse de 5 ans PRÉVALOIR données.  
données montré un soudainement significatif. significatif augmenter.  
augmenter imprimer dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie a  
été maintenu chez les patients traités par l'enzalutamide par rapport  
au placebo [HR = 0,835, (IC à 95 % : 0,75, 0,93); valeur p = 0,0008]  
malgré 28% de patients. patients sur placebo traversée sur grand  
l'enzalutamide. Le 5 ans Système d'exploitation taux. taux était 26%  
pour le enzalutamide bras. bras par rapport grand 21% pour le placebo  
bras. bras.

Enzalutamide 40 mg

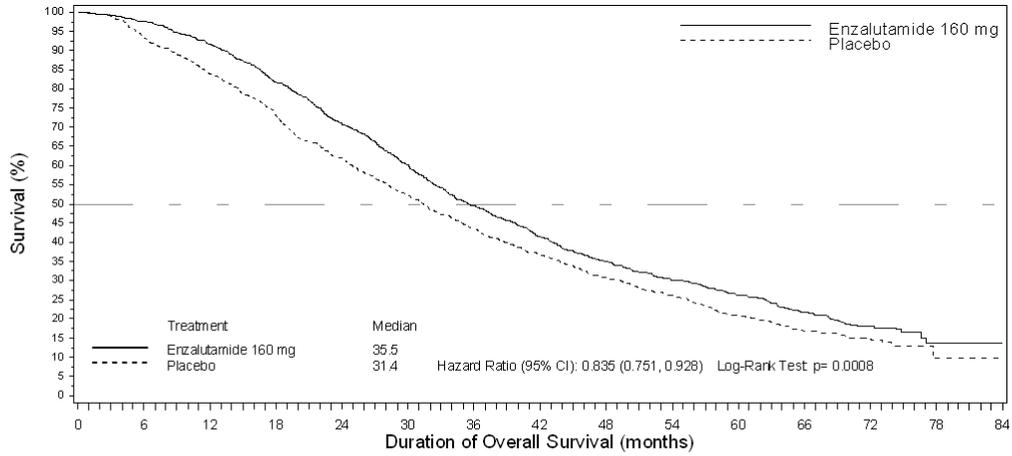
**Tableau 4 : Dans l'ensemble survie. survie de patients. patients traité avec soit. soit enzalutamide ou placebo imprimer le PRÉVALOIR étudier. étudier (en intention de traiter analyse)**

	<b>Enzalutami de (N = 872)</b>	<b>Place bo (N = 845)</b>
<b>Pré-spécifié intérimaire. intérimaire analyse analyse</b>		
Nombre de décès. décès (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Médian survie, mois mois (95 % CI)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28,0, NR)
Valeur P <sup>1</sup>	p < 0,0001	
danger rapport. rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,71 (0,60, 0,84)	
<b>Mis à jour survie. survie analyse analyse</b>		
Nombre de décès. décès (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Médian survie, mois mois (95 % CI)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28,8, 34.2)
Valeur P <sup>1</sup>	p = 0,0002	
danger rapport. rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,77 (0,67, 0,88)	
<b>5 ans survie. survie analyse analyse</b>		
Nombre de décès. décès (%)	689 (79)	693 (82)
Médian survie, mois mois (95 % CI)	35,5 (33,5, 38,0)	31.4 (28 septembre 33.8)
Valeur P <sup>1</sup>	p = 0,0008	
danger rapport. rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,835 (0,75, 0,93)	

NR = Pas atteint.

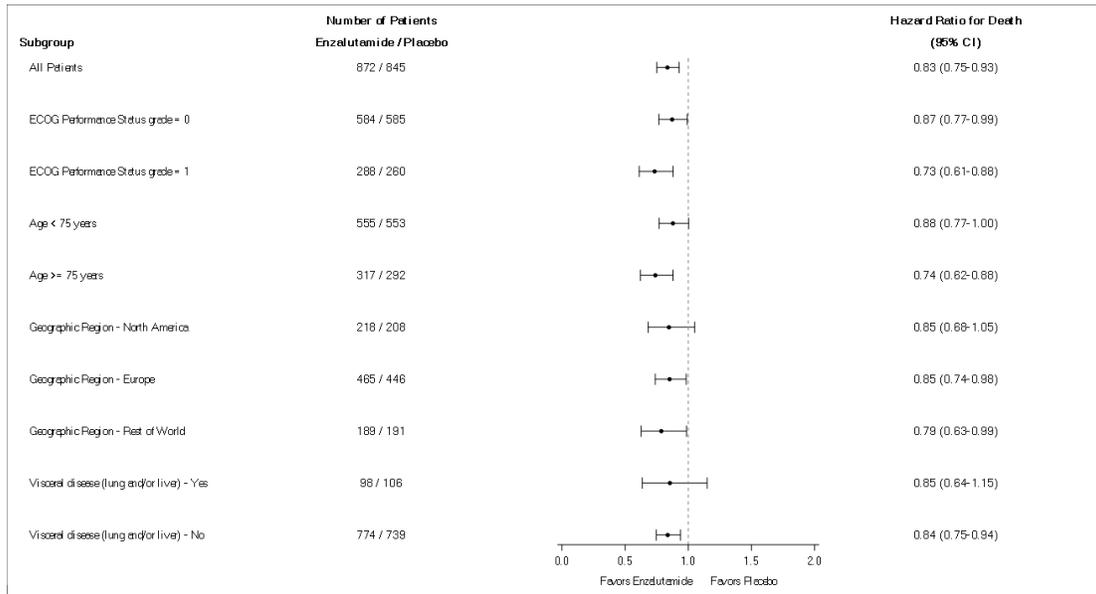
1. Valeur P est dérivé depuis un non stratifié log-rank kiém TRA.
2. danger Rapport est dérivé depuis un non stratifié proportionnel dangers. modèle. danger rapport. rapport < d'abord faveurs l'enzalutamide.

Enzalutamide 40 mg



Enzalutamide 160 mg: Patients at Risk	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Patients at Risk	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

**Chiffre 7: Kaplan-Meier courbes. de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie basé. basé sur 5 ans survie. survie analyse analyse imprimer le PRÉVALOIR étudier. étudier (en intention de traiter analyse)**

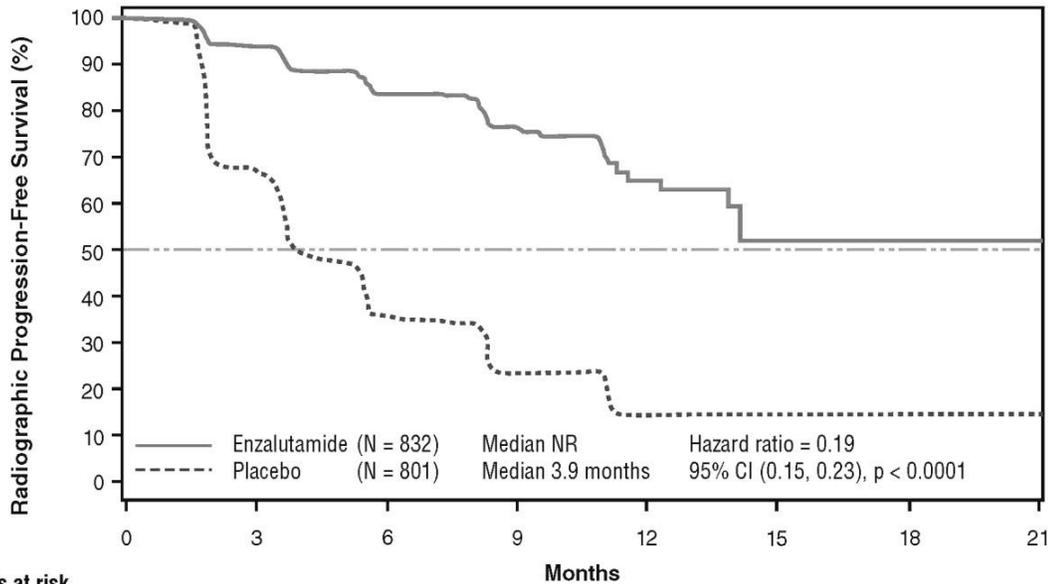


**Chiffre 8 : 5 ans dans l'ensemble. dans l'ensemble survie. survie analyse analyse par sous-groupe : danger rapport. rapport et 95% confiance intervalle. intervalle imprimer le PRÉVALOIR étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration significative a été démontrée entre le traitement. traitement groupes. groupes avec un 81,4% réduction. réduction imprimer risque de radiographique progression ou la mort. la mort [HEURE = 0,19 (95 % CI : 0,15, 0,23),  $p < 0,0001$ ]. Un cent et dix-huit (14%) traité à l'enzalutamide patients. patients et 321 (40%) de traité par placebo patients. patients avait un événement. Le médiane. médiane rPFS était pas atteint (95 % CI : 13.8, pas atteint) imprimer le traité à l'enzalutamide groupe. groupe et était 3.9 mois mois (95 % CI : 3.7, 5.4) imprimer le placebo- groupe traité (Figure 9). Un bénéfice constant en matière de SSPr a été observé chez tous les patients prédéfinis sous-groupes (par exemple âge, ligne de base. ECOG performance, ligne de base. Message d'intérêt public et LDH, Gléason score. score à diagnostic, et maladie viscérale lors du dépistage). Une analyse de suivi prédéfinie de la SSPr basée sur l'investigateur L'évaluation de l'évolution radiographique démontre une amélioration significative entre le traitement. traitement groupes. groupes avec un 69,3% réduction. réduction imprimer risque de radiographique progression ou la mort. la mort [HEURE = 0,31

Enzalutamide 40 mg

(95 % CI : 0,27, 0,35), p < 0,0001]. Le médiane. médiane rPFS était 19.7 mois mois imprimer le enzalutamide groupe. groupe et 5.4 mois mois imprimer le placebo groupe.



Patients at risk		Months							
	0	3	6	9	12	15	18	21	
Enzalutamide	832	501	240	119	32	5	1	0	
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0	

À le temps temps de le primaire.primaire analyse analyse là étaient 1 633 patients. patients randomisé.

**Chiffre 9 : Kaplan-Meier courbes. de radiographique sans progression survie.survie imprimer le PRÉVALOIR étudiant.étudier (en intention de traiter analyse)**

Imprimer ajout.ajout grand le co-primaire efficacité les points finaux, soudainement significatif.significatif améliorations améliorations étaient aussi manifestation imprimer le suivant prospectivement défini. défini points finaux.

Le médiane. médiane temps temps grand initiation de cytotoxique

Enzalutamide 40 mg

---

chimiothérapie était 28,0 mois pour patients. patients recevoir enzalutamide et 10,8 mois pour patients. patients recevoir placebo [HEURE = 0,35 (95 % CI : 0,30, 0,40),  $p < 0,0001$ ].

La proportion de patients traités par l'enzalutamide présentant une maladie mesurable au départ et qui avaient un objectif. objectif doux tissu. tissu réponse. réponse était 58,8% (95 % CI : 53,8, 63,7) par rapport avec 5,0% (95 % CI : 3,0, 7,7) des patients recevant un placebo. La différence absolue dans la réponse objective des tissus mous entre Les bras enzalutamide et placebo étaient de [53,9 % (IC à 95 % : 48,5, 59,1),  $p < 0,0001$ ]. Réponses complètes ont été rapportés chez 19,7 % des patients traités par l'enzalutamide, contre 1,0 % des patients traités par placebo. les patients, et partiel. partiel réponses. réponses étaient signalé imprimer 39,1% de traité à l'enzalutamide patients. patients contre contre 3,9% de traité par placebo patients.

L'enzalutamide a réduit de manière significative le risque de premier événement lié au squelette de 28 % [HR = 0,718 (95 % CI : 0,61, 0,84),  $p < 0,0001$ ]. UN lié au squelette événement. événement était défini. défini comme rayonnement. thérapie ou Chirurgie aux os en cas de cancer de la prostate, de fracture osseuse pathologique, de compression de la moelle épinière ou de changement de traitement antinéoplasique pour traiter les douleurs osseuses. L'analyse a inclus 587 événements liés au squelette, dont 389 événements. événements (66,3%) étaient rayonnement. grand os, 79 événements. événements (13,5%) étaient

Enzalutamide 40 mg

---

spinal cordon. cordon compression 70 événements. événements (11,9%) étaient pathologique os. os fracture 45 événements. événements (7,6%) étaient changer.changer imprimer antinéoplasique thérapie grand traiter. traiter os. os douleur, et 22 événements. événements (3,7%) étaient Chirurgie grand os. os.

Les patients recevoir enzalutamide manifestation un significatif plus haut total. total Message d'intérêt public réponse.réponse taux. taux (défini comme un  $\geq 50\%$  réduction.réduction depuis ligne de base), par rapport avec patients. patients recevoir placebo 78,0% contre contre 3,5% (différence = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

Le médiane. médiane temps temps grand Message d'intérêt public progression par GTCP2 critères.critères était 11.2 mois mois pour patients. patients traité avecenzalutamide et 2.8 mois mois pour patients. patients OMS reçu placebo [HEURE = 0,17 (95 % CI : 0,15, 0,20),  $p < 0,0001$ ].

Traitement avec enzalutamide diminué le risque de FAIT-P dégradation par 37,5% par rapport avecplacebo ( $p < 0,0001$ ). Le délai médian jusqu'à la détérioration du FACT-P était de 11,3 mois enzalutamide groupe. groupe et 5.6 mois mois imprimer le placebo groupe.

*CRPC2 (AFFIRMER) étudier.étudier (les patients avec métaboliser CRPC OMS précédemment reçu chimiothérapie)*

Le efficacité et sécurité de enzalutamide imprimer patients. patients avec métaboliser CRPC OMS avait reçu docétaxelet utilisaient un analogue de la LHRH ou avaient subi une orchidectomie affectée ont

été évalués dans une étude randomisée, contrôlé par placebo, multicentrique phase 3 clinique. clinique procès. procès. UN total. total de 1199 patients. patients étaient randomisé 2:1 grand recevoir soit. soit enzalutamide oralement à un dose. dose de 160 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 800) ou placebo une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement (N = 399). Les patients étaient autorisé mais pas requis. obligatoire grand prendre prednisone (maximum quotidiennement. quotidiennement dose. dose autorisé était de 10 mg de prednisone ou équivalent). Les patients randomisés dans l'un ou l'autre bras devaient poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie (définie comme une progression radiographique confirmée ou la survenue d'un lié au squelette événement) et initiation de nouveau systémique. systémique antinéoplasique traitement, inacceptable toxicité ou retrait.

Les données démographiques des patients et les caractéristiques initiales de la maladie suivantes ont été équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (intervalle de 41 à 92 ans) et la répartition raciale était de 93 % Caucasien, 4% Noir, d'abord% asiatique et 2% Autre. Le ECOG performance. score. score était 0 - d'abord imprimer 91,5% de patients et 2 sur 8,5 % des patients ; 28 % avaient un score moyen du Brief Pain Inventory  $\geq 4$  (moyenne de la pire douleur signalée par le patient au cours des 24 heures précédentes, calculée sur les sept jours précédant randomisation). La plupart (91 %) des patients présentaient des métastases osseuses et 23 % des métastases pulmonaires et/ou hépatiques viscérales.

Enzalutamide 40 mg

participation. À étudier.étudier entrée 41% de randomisé patients. patients avait Message d'intérêt public progression seulement, alors que 59% de patients. patients avait radiographique progression. Cinquante et un pour cent (51%) de patients. patients étaient sur bisphosphonates à ligne de base.

L'étude AFFIRM a exclu les patients présentant des problèmes de santé pouvant les prédisposer aux convulsions. (voir section.section 4.8) et médicinal. médicinal des produits connu. connu grand diminuer le crise d'épilepsie seuil, comme Bien comme concernant maladie cardiovasculaire importante telle qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents récents de myocarde infarctus ou instable. instable angine, nouveau York Cœur Association classe.classe III ou IV coeur coeur échec (sauf si éjection fraction était  $\geq 45\%$ ), des arythmies ventriculaires significatives ou un bloc AV (sans stimulateur cardiaque).

L'analyse intermédiaire prédéfinie par le protocole après 520 décès a montré une amélioration significative supériorité imprimer dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie imprimer patients. patients traité avec enzalutamide par rapport grand placebo (Tableau 5 et Les figures dix et 11).

**Tableau 5 : Dans l'ensemble survie.survie de patients. patients traité avec soit.soit enzalutamide ou placebo imprimer le AFFIRMER étudier.étudier (en intention de traiter analyse)**

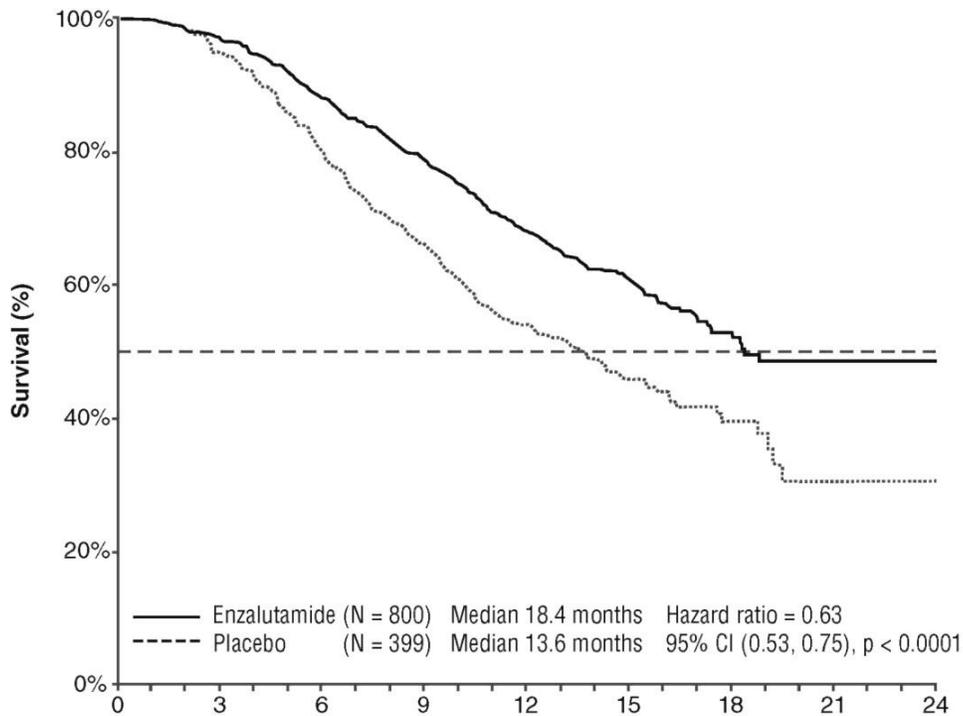
	<b>Enzalutamide (N = 800)</b>	<b>Placebo (N = 399)</b>
Décès (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Médian survie.survie (mois)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3,

Enzalutamide 40 mg

(95 % CI)		15.8)
Valeur P <sup>1</sup>	p < 0,0001	
danger rapport. rapport (95 % CI) <sup>2</sup>	0,63 (0,53, 0,75)	

NR = Pas Atteint.

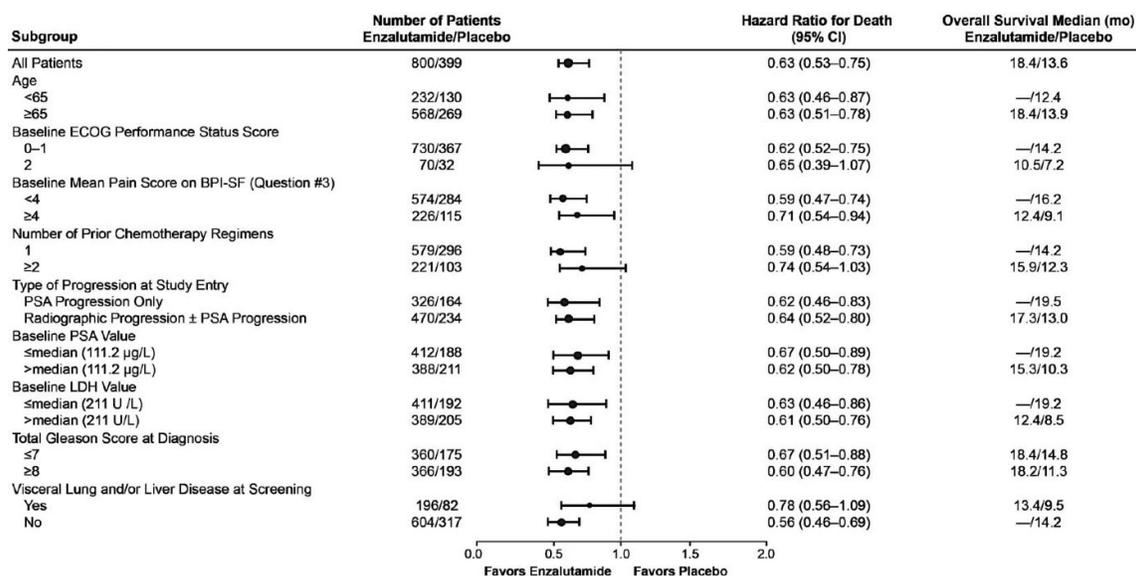
1. Valeur P est dérivé depuis un enregistrarer rang. rang kiểm TRA stratifié par ECOG performance. statut.statut score. score (0-1 avec. 2) et signifier douleur. douleur score. score (< 4 avec. ≥ 4).
2. danger Rapport est dérivé depuis un stratifié proportionnel dangers. modèle. danger rapport. rapport < d'abord faveurs l'enzalutamide.



Patients at risk	Months									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	
Enzalutamide	800	775	701	627	400	211	72	7	0	
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0	

**Chiffre dix: Kaplan-Meier courbes. de dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie imprimer le AFFIRMER étudier.étudier (en intention de traiteranalyse)**

Enzalutamide 40 mg



ECOG : Est Coopérative Oncologie Groupe; BPI-SF : Bref Douleur Inventaire court Formulaire;  
 Message d'intérêt public : Prostate Spécifique Antigène

**Chiffre 11 : Dans l'ensemble survie. survie par groupe. groupe  
 imprimer le AFFIRMER étudiant. étudiant – danger rapport. rapport et  
 95% confiance intervalle. intervalle**

En plus de l'amélioration observée de la survie globale, les principaux critères secondaires (PSA progression, radiographique sans progression survie, et temps temps grand d'abord lié au squelette événement) favorisé enzalutamide et étaient soudainement significatif. significatif après ajustement pour multiple. multiple test.

Enzalutamide 40 mg

---

Survie sans progression radiographique telle qu'évaluée par l'investigateur à l'aide de RECIST v 1.1 pour les tissu. tissu et apparence. de 2 ou plus os. os lésions. imprimer os. os analyse était 8.3 mois mois pour patients. patients traité avec enzalutamide et 2.9 mois mois pour patients. patients OMS reçu placebo [HEURE = 0,40 (95 % CI : 0,35, 0,47),  $p < 0,0001$ ]. Le analyse analyse impliqué 216 décès. décès sans documenté progression et 645 documenté événements de progression, dont 303 (47 %) étaient dus à une progression des tissus mous, 268 (42 %) étaient dus à os. os lésion. lésion progression et 74 (11%) étaient exigible grand les deux. les deux doux tissu. tissu et os. os lésions.

Confirmé Message d'intérêt public déclin. déclin de 50% ou 90% étaient 54,0% et 24,8%, respectivement, pour patients. patients traité avec enzalutamide et 1,5 % et 0,9 %, respectivement, pour les patients ayant reçu un placebo ( $p < 0,0001$ ). Le médiane. médiane temps temps grand Message d'intérêt public progression était 8.3 mois mois pour patients. patients traité avec enzalutamide et 3.0 mois mois pour patients. patients OMS reçu placebo [HEURE = 0,25 (95 % CI : 0,20, 0,30),  $p < 0,0001$ ].

Le médiane. médiane temps temps grand d'abord lié au squelette événement. événement était 16.7 mois mois pour patients. patients traité avec enzalutamide et 13,3 mois pour les patients ayant reçu un placebo [HR = 0,69 (IC à 95 % : 0,57, 0,84),  $p < 0,0001$ ]. UN L'événement lié au squelette a été défini comme une radiothérapie ou

Enzalutamide 40 mg

---

une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, spinal  
cordon. cordon compression.compression ou changer.changer de  
antinéoplasique thérapie grand traiter. traiter os. os douleur. Le analyse  
analyse impliqué 448 lié au squelette événements, de lequel 277  
événements. événements (62%) étaient rayonnement. grand os, 95  
événements. événements (21%) étaient spinal cordon. cordon  
compression 47 événements. événements (dix%) étaient pathologique  
os. os fracture 36 événements. événements (8%) étaient  
changer.changer imprimer antinéoplasique thérapie grand traiter.  
traiter os. os douleur, et 7 événements. événements (2%) étaient  
Chirurgie grand os.os.

*9785-CL-0410 étudier.étudier (enzalutamide poste abiratérone imprimer  
patients. patients avec métaboliser CRPC)*

Le étudier.étudier était un à un bras étudier.étudier imprimer 214 patients.  
patients avec progresser métaboliser CRPC OMS reçu enzalutamide (160  
mg une fois. une fois tous les jours) après à moins 24 semaines semaines de  
traitement.traitement avec abiratérone acétate plus prednisone. Médian  
rPFS (radiologique progression gratuit survie, le étude primaire.primaire  
point final) était  
8,1 mois (IC à 95 % : 6,1, 8,3). La SG médiane n'a pas été atteinte.  
Réponse PSA (définie comme  $\geq 50$  % diminuer depuis ligne de base)  
était 22,4% (95 % CI : 17.0, 28.6). Pour le 69 patients. patients OMS  
précédemment reçu chimiothérapie, médiane. médiane rPFS était 7.9  
mois mois (95 % CI : 5.5, 10.8). Message d'intérêt public Réponse était  
23,2% (95 % CI :13.9, 34.9). Pour les 145 patients n'ayant reçu aucune

Enzalutamide 40 mg

---

chimiothérapie antérieure, la SSPr médiane était de 8,1 mois. (95 % CI : 5.7, 8.3). Message d'intérêt public Réponse était 22,1% (95 % CI : 15.6, 29.7).

Bien qu'il y ait eu une réponse limitée au traitement par l'enzalutamide chez certains patients après l'abiratérone, le raison. raison pour ce découverte est actuellement inconnu.inconnu. Le étudier.étudier Thiết ké pourrait. pourrait ni l'un ni l'autre identifier. identifier le patients. patients OMS sont probable. probable grand avantage ni le commande. commande imprimer lequel enzalutamide et abiratérone devrait. devrait beige de manière optimale séquencé.

### Âgé

De le 4403 patients. patients imprimer le contrôlé. contrôlé clinique.clinique les essais. les essais OMS reçu l'enzalutamide, 3451 patients. patients (78%) étaient âgés de 65 ans et plus et 1 540 patients (35 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale dans sécurité ou efficacité étaient observé. observé entre.entre ces âgé patients. patients et plus jeune patients.

### Pédiatrique population.population

Le européen Médicaments Agence a flottant le obligation grand soumettre. soumettre le résultats. de études avec enzalutamide imprimer tous sous-ensembles de le pédiatrique population.population imprimer prostate. carcinome (voir section.section 4.2 pour informations.informations sur pédiatrique utiliser).

## 5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

L'enzalutamide est peu soluble dans l'eau. La solubilité de l'enzalutamide est augmentée par le caprylocaproyl macroglycérides comme émulsifiant/tensioactif. Imprimer préclinique études, le absorption. absorption de enzalutamide était augmenté. augmenté quand dissous. dissous imprinter caprylocapryl macroglycérides.

Le pharmacocinétique de enzalutamide avoir a été évalué imprinter prostate. cancer. cancer patients. patients et imprinter en bonne santé mâle sujets. Le signifier Terminal demi-vie ( $t_{1/2}$ ) pour enzalutamide imprinter patients. patients après un célibataire oral dose. dose est 5.8 jours jours (gamme 2.8 grand 10.2 jours), et stable. stable état. état est atteint. imprinter environ un mois. mois. Avec quotidiennement. quotidiennement oral administration, enzalutamide accumule environ 8,3 fois relatif. relatif grand un célibataire dose. Tous les jours fluctuations imprinter plasma. concentré sont faible (du sommet au creux rapport. rapport de 1.25). Autorisation de l'enzalutamide s'effectue principalement via le métabolisme hépatique, produisant un métabolite actif tout aussi actif comme enzalutamide et circule à environ le Pareil pareil plasma. concentration. concentration comme l'enzalutamide.

### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) d'enzalutamide chez les patients ont été observées 1 à 2 heures plus tard. administration. Basé sur un masse. masse équilibre. équilibre étudier. étudier imprinter les humains, les humains oral

Enzalutamide 40 mg

---

absorption. absorption de enzalutamide est estimé. estimé être d'au moins 84,2 %. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp ou BCRP. À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes de  $C_{max}$  pour l'enzalutamide et son métabolite actif sont de 16,6 µg/mL (23 % coefficient de variation [CV]) et 12.7 µg/mL (30% CV), respectivement.

Nourriture a Non concernant significatif. significatif effet sur le étendue de absorption. Imprimer clinique. clinique essais ENZAFRA était administré sans égard grand nourriture.

### Distribution

Le signifier évidemment volume. volume de distribution. distribution (V/F) de enzalutamide imprimer patients. patients après un célibataire oral dose. dose est 110 L (29% CV). Le volume. volume de distribution. distribution de enzalutamide est plus grand. charbon le volume. volume de total. total corps corps eau, indicatif de extensif extravasculaire distribution. distribution. Études imprimer rongeurs indique que enzalutamide et c'est actif métabolisme peut. peut croix. croix le du sang. du sang cerveau. cerveau barrière.

L'enzalutamide est lié à 97 à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le métabolite actif est 95% lié. lié grand plasma. protéines. Là était Non la protéine relie. relie déplacement. déplacement entre. entre enzalutamide et autre très lié. lié médicinal. médicinal des produits (warfarine, ibuprofène et salicylique acide) *imprimer vitro*.

### Biotransformation

Enzalutamide est largement métabolisé. Là sont deux, deux majeur. majeur métabolites imprimer humain plasma:

N-desméthyl enzalutamide (actif) et un dérivé d'acide carboxylique (inactif). L'enzalutamide est métabolisés par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5), qui jouent tous deux un rôle rôle. rôle imprimer la formation de le actif métabolisme.

*Imprimer vitro*, N-desméthyle enzalutamide est métabolisé grand le métabolite de l'acide carboxylique par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide au métabolite acide carboxylique. Le N-desméthylenzalutamide n'a pas été métabolisé par CYP *imprimer vitro*.

Ci-dessous conditions. de clinique.clinique utiliser, enzalutamide est un fort. fort inducteur de CYP3A4, un modéré.modéré inducteur de CYP2C9 et CYP2C19, et a Non concernant pertinent effet sur CYP2C8 (voir section.section 4.5).

### Élimination

Le signifier évidemment dégagement. dégagement (CL/F) de enzalutamide imprimer patients. patients gammes. depuis 0,520 et 0,564 L/h.

Suivant oral administration de <sup>14</sup>C-enzalutamide, 84,6% de la radioactivité est récupérer. récupérer par 77 jours jours après l'administration : 71,0 % sont récupérés dans l'urine (principalement sous forme de métabolite inactif, avec des traces de l'enzalutamide et le métabolite actif), et 13,6 % sont récupérés dans les selles (0,39 % de

Enzalutamide 40 mg

---

la dose sous forme inchangé enzalutamide).

*In vitro* données. données indique que enzalutamide est pas un substrat pour OATP1B1, OATP1B3, ou OCT1 ; et N-desméthyle enzalutamide est pas un substrat pour P-gp ou BCRP.

*In vitro* données. données indique que enzalutamide et c'est majeur. majeur métabolites exigible pas inhiber. inhiber le suivant transporteurs à concernant pertinent concentrations : OATP1B1, OATP1B3, 2 octobre, ou OAT1.

#### Linéarité

Non majeur. majeur écarts depuis dose.dose proportionnalité sont observé. observé sur le dose.dose plage. 40 grand 160 mg. Le les valeurs  $C_{\min}$  à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et du métabolite actif chez chaque patient sont restées constante pendant plus charbon un année année de chronique thérapie, démontrer linéaire dans le temps pharmacocinétique une fois. une fois état stable est atteint.

#### Rénal déficience

Aucune étude formelle sur l'insuffisance rénale avec l'enzalutamide n'a été réalisée. Patients avec sérum créatinine  $> 177 \mu\text{mol/L}$  (2 mg/dL) étaient exclu depuis clinique.clinique études. Basé sur un population.population analyse pharmacocinétique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients dont la créatinine est calculée dégagement. dégagement (CrCL) valeurs.valeurs  $\geq 30 \text{ mL/min}$  (estimé par le Cockcroft et Gault formule). Enzalutamiden'a pas été

## Enzalutamide 40 mg

évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 ml/min) ou en phase terminale. rénal. rénal maladie, et prudence est informé quand traiter ces patients. Il est peu probable. peu probable que enzalutamide sera sera beige significatif supprimé par intermittent hémodialyse ou continu.continu ambulatoire péritonéal dialyse.

Hépatique déficience

L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet prononcé sur l'exposition totale à l'enzalutamide ou à ses actif métabolisme. Le demi-vie de enzalutamide était cependant doublé imprimer patients. patients avec sévère.sévère hépatique déficience par rapport avec en bonne santé contrôles (10,4 jours jours par rapport grand 4.7 jours), peut-être lié. grand un augmenté. augmenté tissu. tissu distribution.distribution.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été examinée chez des sujets présentant des symptômes légers à l'inclusion (N = 6), modéré.modéré (N = 8) ou sévère.sévère (N = 8) hépatique déficience (Enfant-Pugh Classe Ah, B ou C, respectivement) et chez 22 sujets témoins appariés ayant une fonction hépatique normale. Après une dose orale unique de 160 mg de enzalutamide, l'ASC et la C<sub>max</sub> de l'enzalutamide chez les sujets présentant une déficience légère ont augmenté de 5 % et 24 %, respectivement, l'ASC et la C<sub>max</sub> de l'enzalutamide chez les sujets présentant une déficience modérée augmenté de 29 % et diminué de 11 %, respectivement, et l'ASC et la C<sub>max</sub> de l'enzalutamide chez les sujets présentant une déficience sévère ont augmenté de 5 % et diminué de 41 %, respectivement, par rapport aux en bonne santé

Enzalutamide 40 mg

---

contrôle. contrôle sujets. Pour le somme. somme de non lié enzalutamide plus le non lié actif les métabolites, le L'ASC et la  $C_{max}$  chez les sujets présentant une déficience légère ont augmenté respectivement de 14 % et 19 %, l'ASC et  $C_{max}$  \_ imprimer sujets sujets avec modéré.modéré déficience augmenté. augmenté par 14% et diminué par 17%, respectivement, et le AUC et  $C_{max}$  \_ imprimer sujets sujets avec sévère.sévère hépatique déficience augmenté. augmenté par 34% et diminué par 27%, respectivement, par rapport grand en bonne santé contrôle. contrôle sujets.

### Course

La plupart patients. patients imprimer le contrôlé. contrôlé clinique.clinique études (> 75%) étaient Caucasiens. Basé sur pharmacocinétique Les données provenant d'études menées auprès de patients japonais et chinois atteints d'un cancer de la prostate n'ont pas été examinées. différences significatives d'exposition entre les populations. Les données sont insuffisantes pour évaluer potentiel. différences imprimer le pharmacocinétique de enzalutamide imprimer autre les courses.

### Âgé

Non concernant pertinent effet de âge.âge sur enzalutamide pharmacocinétique était vu. vu imprimer le âgé population.population pharmacocinétique analyse.

### 5.3 Préclinique sécurité données. données

Enzalutamide traitement. traitement de enceinte. enceinte souris  
résultat imprimer un augmenté. augmenté incidence de Embryo-foetal  
décès. décès externe et squelette des changements. La fertilité études  
étaient pas mené avec l'enzalutamide, mais imprimer études imprimer  
rats (4 et 26 semaines) et chiens (4, 13 et 39 semaines), atrophie,  
aspermie/hypospermie et une hypertrophie/hyperplasie du système  
reproducteur a été notée, ce qui est cohérent avec les activité. activité  
de l'enzalutamide. Imprimer études imprimer souris (4 semaines), les  
rats (4 et 26 semaines) et les chiens les chiens (4, 13, et  
39 semaines), changements. changements imprimer le reproductif.  
reproductif organes. organes associé. associé avec enzalutamide  
étaient talon imprimer organe poids. poids avec atrophie de le prostate.  
et épididyme. Leydig cellule. cellule hypertrophie et/ou hyperplasie  
étaient observé. observé imprimer souris (4 semaines) et les chiens les  
chiens (39 semaines). Supplémentaire changements. changements  
grand reproductif. reproductif tissus. tissus inclus  
hypertrophie/hyperplasie de l'hypophyse et atrophie des vésicules  
séminalales chez le rat et des testicules hypospermie et dégénérescence  
des tubes séminifères chez le chien. Des différences entre les sexes ont  
été notées chez le rat mammaire glandes (mâle atrophie et femelle.  
femelle lobulaire hyperplasie). Changements imprimer le reproductif.  
reproductif organes. organes chez les deux espèces étaient cohérents  
avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide et inversés ou  
partiellement résolu. résolu après un 8 semaines récupération.  
récupération période. Là étaient Non autre important. important

Enzalutamide 40 mg

---

changements. changements imprimer clinique.clinique  
pathologie.pathologie ou histopathologie imprimer n'importe quel.  
n'importe quel autre organe système, y compris le foie imprimer  
soit.soit espèce.

Études imprimer enceinte. enceinte les rats avoir montré que  
enzalutamide et/ou c'est métabolites sont transféré grand les fœtus.  
Après oral administration de radiomarqué <sup>14</sup>C-enzalutamide grand les  
rats sur jour 14 de grossesse.grossesse à un dose.dose de 30 mg/kg (~  
1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'homme), la radioactivité  
maximale dans le fœtus. fœtus était atteint 4 heures après  
administration et était inférieur charbon que imprimer le maternelle.  
mère plasma. Avec tissu/plasma rapport. rapport de 0,27. Le  
radioactivité imprimer le fœtus. fœtus diminué grand 0,08 fois le  
maximum.maximum concentration.concentration à 72 ans heures après  
administration.

Études imprimer allaitante les rats avoir montré que enzalutamide et/ou  
c'est métabolites sont sécrété imprimer rat du lait. du lait.  
Après oral administration de radiomarqué <sup>14</sup>C-enzalutamide grand  
allaitante les rats à un dose.dose de 30 mg/kg (~ 1.9 fois le  
maximum.maximum dose.dose indication imprimer humains), le  
maximum.maximum radioactivité imprimer le du lait. du lait était  
atteint 4 heures après administration et était en haut grand 3,54 fois  
plus haut charbon que imprimer le maternelle. mère plasma. Les  
résultats de l'étude ont également montré que l'enzalutamide et/ou  
ses métabolites sont transférés au nourrisson. tissus. tissus via du lait.

Enzalutamide 40 mg

---

du lait et par conséquent éliminer.

Enzalutamide était négatif pour génotoxicité *in vitro* et *in vivo* des tests. des tests. batterie. batterie de *in vitro* et *in vivo* des tests. des tests.

*In vitro* un

6 mois étudier. étudier *in vitro* transgénique éruption cutanée 2 souris, enzalutamide a fait pas montrer cancérigène potentiel. (absence de néoplasiques) à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg par jour (ASC<sub>24h</sub> ~ 317 µg·h/mL), ce qui entraîne niveaux d'exposition plasmatique similaires à l'exposition clinique (ASC<sub>24h</sub> ~ 322 µg·h/mL) chez les patients atteints de CPTC recevoir 160 mg, quotidiennement. quotidiennement.

L'administration quotidienne d'enzalutamide à des rats pendant deux ans a entraîné une augmentation de l'incidence des tumeurs néoplasiques. résultats. Ces incluent bénin thymome, fibroadénome *in vitro* le mammaire glandes, bénin Leydig cellule. cellule tumeurs des testicules, papillome de l'urothélium et carcinome de la vessie chez les hommes ; bénin granuleuse cellule. cellule tumeur *in vitro* le les ovaires *in vitro* les femelles et adénome *in vitro* le pars distal de le pituitaire *in vitro* les deux. les deux sexes. La pertinence humaine du thymome, de l'adénome hypophysaire et du fibroadénome mammaire ainsi que urothélium papillome et carcinome de urinaire. urinaire vessie. vessie ne peut pas. ne peut pas être gouverné. gouverné dehors.

Enzalutamide était pas phototoxique *in vitro*.

Enzalutamide 40 mg

---

## 6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

### 6.1 Liste de excipients

#### Gélules contenu. contenu

Caprylocapryl macrogol-8

glycérides

Butylhydroxyanisole

(E320)

Butylhydroxytoluène

(E321)

#### Envelopp

e de la

capsule

Gélatine

Sorbitol sorbitan

solution.solution

Glycérol

Titane dioxyde

(E171) Purifié

l'eau l'eau

#### Impression encre

Oxyde de fer noir

(E172) Polyvinyle

acétate phtalates

Enzalutamide 40 mg

---

## 6.2 **Incompatibilités**

Pas en vigueur.

## 6.3 **Étagère la vie.la vie**

3 années.

## 6.4 **Spécial précautions pour stockage**

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

## 6.5 **ature et contenu. contenu de récipient**

Papier carton portefeuille incorporation un PVC/PCTFE/aluminium cloque de 28 doux gélules. Chaque papier carton contient. contient 4 portefeuilles (112 doux gélules).

## 6.6 **Spécial précautions pour élimination et autre manipulation.**

ENZAFRA ne doit pas être manipulé par des personnes autres que le patient ou ses soignants. Basé sur son mécanisme. mécanisme de action.action et Embryo-fœtal toxicité. observé. observé imprimer souris, ENZAFRA couture nuire. nuire un en développement. en développement fœtus. Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler les gélules ENZAFRA endommagées ou ouvertes. sans protection, par exemple gants. Voir section.section 5.3 Pré-clinique sécurité données.

Enzalutamide 40 mg

---

N'importe lequel inutilisé médicinal. médicinal produit ou déchets matériel.matériau devrait. devrait beige disposé de imprimer légal avec locale exigences.