

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки  
Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ензалутамид (enzalutamide).

Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ензалутамид (enzalutamide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „40“ от едната страна, с диаметър приблизително 10 mm.

Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки

Жълти, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „80“ от едната страна, с размери приблизително 17 mm x 9 mm.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ензалутамид Viatris е показан:

- като монотерапия или в комбинация с андроген-депривационна терапия за лечение на възрастни мъже с високорисков, с биохимичен рецидив (biochemical recurrent, BCR), неметастирал, хормон-чувствителен рак на простатата (non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer, nmHSPC), които не са подходящи за спасителна лъчетерапия (вж. точка 5.1).
- в комбинация с андроген-депривационна терапия за лечение на възрастни мъже с метастазирал, хормон-чувствителен рак на простатата (mHSPC) (вж. точка 5.1).
- за лечение на възрастни мъже с високорисков, неметастирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (вж. точка 5.1).
- за лечение на възрастни мъже с метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (castration-resistant prostate cancer, CRPC), които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген-депривационна терапия и за които все още не е клинично показана химиотерапия (вж. точка 5.1).
- за лечение на възрастни мъже с метастазирал CRPC, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение с доцетаксел.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ензалутамид трябва да бъде започнато и проследявано от лекар специалист, с опит в лечението на рак на простатата.

### Дозировка

Препоръчителната доза е 160 mg ензалутамид (четири филмирани таблетки от 40 mg или две филмирани таблетки от 80 mg) като единична перорална дневна доза.

Медикаментозната кастрация с аналог на хормон, освобождаващ лутеинизиращия хормон (LHRH) трябва да продължи по време на лечението при пациенти със CRPC или mHSPC, които не са хирургично кастрирани.

Пациенти с високорисков BCR nmHSPC могат да бъдат лекувани с Ензалутамид Viatris със или без аналог на LHRH. При пациенти, които получават Ензалутамид Viatris със или без аналог на LHRH, лечението може да бъде спряно, ако PSA не може да се установи ( $< 0,2$  ng/ml) след 36 седмици лечение. Лечението трябва да се започне отново, когато PSA се повиши до  $\geq 2,0$  ng/ml за пациенти с предишна радикална простатектомия или  $\geq 5,0$  ng/ml за пациенти, които са имали предишна първична лъчетерапия. Ако PSA може да се установи ( $\geq 0,2$  ng/ml) след 36 седмици терапия, лечението трябва да продължи (вж. точка 5.1).

Ако пациентът пропусне прием на Ензалутамид Viatris в обичайното време, предписаната доза трябва да се приеме възможно най-близо до обичайното време. Ако пациентът пропусне доза за целия ден, лечението трябва да се продължи на следващия ден с обичайната дневна доза.

Ако пациент получи токсична реакция степен  $\geq 3$  или непоносима нежелана реакция, приложението трябва да се прекъсне за една седмица или докато симптомите се подобрят до степен  $\leq 2$  и тогава, ако е необходимо, да се възобнови със същата или понижена доза (120 mg или 80 mg).

### *Съпътстващо приложение с мощни инхибитори на CYP2C8*

Ако е възможно, трябва да се избягва съпътстващото приложение с мощни инхибитори на CYP2C8. Ако пациентите трябва да приемат едновременно мощен инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно. Ако се спре съпътстващото приложение на мощния инхибитор на CYP2C8, дозата на ензалутамид трябва да се върне към дозата, използвана преди започване на мощния инхибитор на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас A, B или C). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност обаче е наблюдаван удължен полуживот на ензалутамид (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или с терминален стадий на бъбречна болест се препоръчва внимание (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на ензалутамид в педиатричната популация за показанието за лечение на възрастни мъже със CRPC, mHSPC или високорисков BCR nmHSPC.

## Начин на приложение

Ензалутамид Viatris е за перорално приложение. Филмираните таблетки не трябва да се режат, разтрошават или дъвчат, а трябва да се гълтат цели с достатъчно количество вода и могат да се приемат със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точки 4.6 и 6.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Риск от гърчове

Употребата на ензалутамид се свързва с гърчове (вж. точка 4.8). Решението за продължаване на лечението при пациенти, които са получили гърчове, трябва да се взема за всеки отделен случай.

#### Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Налични са редки съобщения за синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, получаващи ензалутамид (вж. точка 4.8). PRES е рядко, обратимо неврологично нарушение, което може да се изяви с бързо развиващи се симптоми, включващи гърчове, главоболие, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения, с или без свързана хипертония. Диагнозата на PRES изисква потвърждение с образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс (MRI). Препоръчва се спиране на ензалутамид при пациенти развили PRES.

#### Вторично възникнали първични злокачествени заболявания

В клинични проучвания са съобщавани случаи на вторично възникнали злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с ензалутамид. В клинични проучвания фаза 3, най-често съобщаваните събития при лекуваните с ензалутамид пациенти, с по-голяма честота от тези при плацебо, са били рак на пикочния мехур (0,3%), аденокарцином на дебелото черво (0,2%), преходноклетъчен карцином (0,2%) и малигнен меланом (0,2%).

Пациентите трябва да бъдат съветвани незабавно да потърсят техния лекар, ако забележат признаци на стомашно-чревна кървене, макроскопска хематурия или други симптоми като например дизурия или неотложност при уриниране, които се развиват по време на лечение с ензалутамид.

#### Съпътстващо приложение с други лекарствени продукти

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и може да доведе до загуба на ефикасност при много, често използвани лекарствени продукти (вж. примерите в точка 4.5). По тази причина трябва да се прави преглед на съпътстващите лекарствени продукти при започване на лечение с ензалутамид. Съпътстващо приложение на ензалутамид с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на много метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), трябва като цяло да се избягва, ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и ако не може лесно да се направи адаптиране на дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации.

Трябва да се избягва съпътстващо приложение с варфарин и кумаринови антикоагуланти. Ако ензалутамид се прилага едновременно с антикоагуланти, метаболизирани чрез CYP2C9 (като

варфарин и аценокумарол), трябва да се прави допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение [INR]) (вж. точка 4.5).

### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е необходимо внимание, тъй като ензалутамид не е проучван при тази популация пациенти.

### Тежка степен на чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане се наблюдава удължен полуживот на ензалутамид, възможно свързан с повишено тъканно разпределение. Клиничната значимост на това наблюдение остава неизвестна. Очаква се обаче удължено време за достигане на концентрации в стационарно състояние, а времето до максималния фармакологичен ефект, както и времето до началото и понижението на ензимната индукция (вж. точка 4.5), може да бъде удължено.

### Неотдавнашно сърдечно-съдово заболяване

Проучванията фаза 3 изключват пациенти с неотдавнашен инфаркт на миокарда (през последните 6 месеца) или нестабилна стенокардия (през последните 3 месеца), сърдечна недостатъчност клас III или IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association [NYHA]), освен ако левокамерната фракция на изтласкване [LVEF]) е  $\geq 45\%$ , брадикардия или неконтролирана хипертония. Това трябва да се има предвид, ако ензалутамид се назначава при тези пациенти.

### Андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала

При пациенти с анамнеза за, или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които биха могли да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), преди започване на ензалутамид, лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за развитие на Torsades de pointes.

### Приложение при химиотерапия

Безопасността и ефикасността при съпътстващо приложение на ензалутамид с цитотоксична химиотерапия не са установени. Съпътстващото приложение на ензалутамид не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозно прилаган доцетаксел (вж. точка 4.5), но не може да се изключи увеличаване на случаите на индуцирана от доцетаксел неутропения.

### Тежки кожни реакции

Тежки кожни нежелани реакции (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson, който може да е животозастрашаващ или летален, са съобщавани при лечение с ензалутамид.

По време на предписването пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции.

Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тази реакция, ензалутамид трябва да се спре незабавно и да се обмисли подходящо алтернативно лечение.

### Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност, наблюдавани с ензалутамид, се изиявяват със симптоми, включващи, но не ограничаващи се до, обрив или оток на лицето, езика, устните или оток на фаринкса (вж. точка 4.8).

## Ензалутамид като монотерапия при пациенти с високорисков BCR nmHSPC

Резултатите от проучването EMBARK предполагат, че ензалутамид като монотерапия и в комбинация с андроген-депривационна терапия, не са еквивалентни терапевтични възможности при пациенти с високорисков BCR nmHSPC (вж. точки 4.8 и 5.1). Ензалутамид в комбинация с андроген-депривационна терапия е смятан за предпочитана терапевтична възможност, с изключение на случаите, при които добавянето на андроген-депривационна терапия може да доведе до неприемлива токсичност или риск.

### Дисфагия, свързана с лекарствената форма на продукта

Има съобщения за пациенти, изпитали трудност при гълтането на ензалутамид, включително съобщения за задавяне. Трудностите при гълтането и случаите на задавяне са съобщавани предимно за лекарствената капсулна форма, което може да е свързано с по-големия размер на продукта. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да глътат таблетките цели с достатъчно количество вода.

### Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят експозицията на ензалутамид

#### *CYP2C8 инхибитори*

CYP2C8 играе важна роля при елиминирането на ензалутамид и при образуването на неговия активен метаболит. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP2C8 гемфиброзил (600 mg два пъти дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 326%, докато  $C_{max}$  на ензалутамид намалява с 18%. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC се увеличава с 77%, докато  $C_{max}$  намалява с 19%. Мощни инхибитори (напр. гемфиброзил) на CYP2C8 трябва да се избягват или използват с внимание по време на лечение с ензалутамид. Ако на пациента трябва да се прилага едновременно мощен CYP2C8 инхибитор, дозата на ензалутамид трябва да се намали до 80 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

#### *CYP3A4 инхибитори*

CYP3A4 има малка роля за метаболизма на ензалутамид. След перорално приложение на мощния инхибитор на CYP3A4 итраконазол (200 mg веднъж дневно) на здрави мъже доброволци, AUC на ензалутамид се увеличава с 41%, докато  $C_{max}$  не се променя. За сумата от несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит AUC се увеличава с 27%, докато  $C_{max}$  отново не се променя. Не е необходимо адаптиране на дозата, когато ензалутамид се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4.

#### *CYP2C8 и CYP3A4 индуктори*

След перорално приложение на умерения индуктор на CYP2C8 и мощния индуктор на CYP3A4 рифампин (600 mg веднъж дневно) при здрави индивиди от мъжки пол, AUC на ензалутамид плюс активния метаболит намаляват с 37% докато  $C_{max}$  остава непроменена. Не е необходимо коригиране на дозата, когато ензалутамид се прилага едновременно с индуктори на CYP2C8 или CYP3A4.

### Потенциал на ензалутамид да повлияе експозициите на други лекарствени продукти

#### *Ензимна индукция*

Ензалутамид е мощен ензимен индуктор и увеличава синтеза на много ензими и транспортери; следователно се очаква взаимодействие с много, често използвани лекарствени продукти, които са субстрати на ензими или транспортери. Намалението в плазмените концентрации може да е

значително и да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект. Съществува също риск за засилено образуване на активни метаболити. Ензимите, които може да бъдат индуцирани включват CYP3A в черния дроб и червата, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT – глюкуронид-конюгиращи ензими). Някои транспортери също може да се индуцират, напр. изоформа 2 на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2) и транспортиращият органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1).

*In vivo* проучвания показват, че ензалутамид е мощен индуктор на CYP3A4 и умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19. Съпътстващото приложение на ензалутамид (160 mg веднъж дневно) с еднократни перорални дози от чувствителни субстрати на CYP на пациенти с рак на простатата води до 86% понижение в AUC на мидазолам (CYP3A4 субстрат), 56% понижение в AUC на S-варфарин (CYP2C9 субстрат) и 70% понижение в AUC на омепразол (CYP2C19 субстрат). UGT1A1 също така може да бъде индуцирана. По данни от едно клинично проучване на пациенти с метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC), ензалутамид (160 mg веднъж дневно) не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на интравенозно прилаган доцетаксел (75 mg/m<sup>2</sup> чрез инфузия на всеки 3 седмици). AUC на доцетаксел намалява с 12% [средно геометрично съотношение (geometric mean ratio, GMR) = 0,882 (90% доверителен интервал (Confidence Interval, CI): 0,767, 1,02)], докато C<sub>max</sub> се увеличава с 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Очакват се взаимодействия с определени лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизъм или активен транспорт. Ако техният терапевтичен ефект е от голямо значение за пациента, и не е лесно да се адаптира дозата въз основа на проследяване на ефикасност или плазмени концентрации, тези лекарствени продукти трябва да се избягват или използват с внимание. Допуска се, че рискът за чернодробно увреждане след приложение на парацетамол е по-висок при пациенти лекувани едновременно с ензимни индуктори.

Групите лекарствени продукти, които може да се засегнат включват, но не се ограничават до:

- Аналгетици (напр. фентанил, трамадол)
- Антибиотици (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Противотуморни средства (напр. кабазитаксел)
- Антиепилептични средства (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Антипсихотици (напр. халоперидол)
- Антитромботични (напр. аценокумарол, варфарин, клопидогрел)
- Бета блокери (напр. бисопролол, пропранолол)
- Калциеви антагонисти (напр. дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин)
- Кортикостероиди (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Антивирусни средства за лечение на HIV инфекции (напр. индинавир, ритонавир)
- Хипнотици (напр. диазепам, мидазолам, золпидем)
- Имуносупресори (напр. такролимус)
- Инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол)
- Статини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. аторвастатин, симвастатин)
- Тиреоидни средства (напр. левотироксин)

Пълният индукционен потенциал на ензалутамид може да не се прояви до приблизително 1 месец след началото на лечението, докато бъдат достигнати плазмени концентрации на ензалутамид в стационарно състояние, въпреки че някои индукционни ефекти може да са видими по-рано. Пациентите, приемащи лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1 трябва да се оценяват за възможна загуба на фармакологични ефекти (или засилване на ефектите, в случаите когато се образуват активни метаболити) по време на първите месеци на лечение с ензалутамид и при необходимост трябва да се обмисли корекция на дозата. Предвид дългия полуживот на ензалутамид (5,8 дни, вж. точка 5.2), след спиране на ензалутамид ефектите върху ензимите може да персистират в

продължение на един месец или по-дълго. Може да е необходимо постепенно понижаване на дозата на съпътстващия лекарствен продукт, когато се спира лечението с ензалутамид.

#### *CYP1A2 и CYP2C8 субстрати*

Ензалутамид (160 mg веднъж дневно) не води до клинично значима промяна в AUC или  $C_{max}$  на кофеин (CYP1A2 субстрат) или пиоглитазон (CYP2C8 субстрат). AUC на пиоглитазон се увеличава с 20%, докато  $C_{max}$  намалява с 18%. AUC и  $C_{max}$  на кофеина намаляват съответно с 11% и 4%. Не е показана корекция на дозата, когато субстрат на CYP1A2 или CYP2C8 се прилага едновременно с ензалутамид.

#### *P-gp субстрати*

*In vitro* данни показват, че ензалутамид може да е инхибитор на ефлуксияния транспортер P-gp. Слаб инхибиращ ефект на ензалутамид, в стационарно състояние, върху P-gp е наблюдаван в проучване при пациенти с рак на простатата, които са получавали единична перорална доза от пробния P-gp субстрат дигоксин преди и съпътстващо с ензалутамид (съпътстващо приложение последвано от най-малко 55 дни приложение на единична дневна доза 160 mg ензалутамид). AUC и  $C_{max}$  на дигоксин се повишават съответно с 33% и 17%. Лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати за P-gp (напр. колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин), трябва да се използват с внимание, когато се прилагат едновременно с ензалутамид и може да се наложи корекция на дозата, за да се поддържат оптимални плазмени концентрации.

#### *BCRP субстрати*

В стационарно състояние ензалутамид не предизвиква клинично значима промяна в експозицията на пробния субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) розувастатин при пациенти с рак на простатата, които са получавали единична перорална доза розувастатин преди и съпътстващо с ензалутамид (съпътстващо приложение последвано от поне 55 дни приложение на единична дневна доза 160 mg ензалутамид). AUC на розувастатин намалява с 14%, докато  $C_{max}$  се повишава с 6%. Не е необходимо коригиране на дозата, когато BCRP субстрат се прилага едновременно с ензалутамид.

#### *MRP2, OAT3 и OCT1 субстрати*

Въз основа на *in vitro* данни не може да се изключи инхибиране на MRP2 (в червата), както и на транспортера на органични аниони 3 (OAT3) и транспортера на органични катиони 1 (OCT1) (системно). Теоретично е възможно също индуциране на тези транспортери, но понастоящем не е известен нетният ефект.

#### *Лекарствени продукти, които удължават QT интервала*

Тъй като андроген-депривационната терапия може да удължи QT интервала, трябва внимателно да се преценява съпътстващото приложение на ензалутамид с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, способни да индуцират Torsades de pointes, като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. (вж. точка 4.4).

#### Ефект на храната върху експозицията на ензалутамид

Храната няма клинично значим ефект върху степента на експозиция на ензалутамид. При клинични проучвания, ензалутамид е прилаган със или без храна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Няма данни при хора за приложение на ензалутамид при бременност, а този лекарствен продукт не е предназначен за приложение при жени с детероден потенциал. Това лекарство



може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от жени, които са бременни (вж. точки 4.3, 5.3 и 6.6).

#### Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали ензалутамид или неговите метаболити се намират в спермата. Необходим е презерватив по време на или в продължение на 3 месеца след лечение с ензалутамид, ако пациентът има сексуални контакти с бременна жена. Ако пациентът участва в сексуален акт с жена с детероден потенциал трябва да се използва презерватив или друга форма за контрол на раждаемостта по време на и в продължение на 3 месеца след лечение. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

#### Бременност

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Ензалутамид е противопоказан при жени, които са бременни или може да забременеят (вж. точки 4.3, 5.3 и 6.6).

#### Кърмене

Ензалутамид не е предназначен за употреба от жени. Не е известно дали ензалутамид присъства в кърмата. Ензалутамид и/или неговите метаболити се секретират в млякото на плъхове (вж. точка 5.3).

#### Фертилитет

Проучвания при животни показват, че ензалутамид повлиява репродуктивната система на мъжки плъхове и кучета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ензалутамид Viatris може да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като са съобщени психични и неврологични събития, включително гърч (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за потенциалния риск от психично и неврологично събитие при шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на ензалутамид върху способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са астения/умора, горещи вълни, хипертония, фрактури и падания. Други важни нежелани реакции включват исхемична болест на сърцето и гърч.

Гърчове има при 0,6% от лекуваните с ензалутамид пациенти, 0,1% от лекуваните с плацебо пациенти и 0,3% от лекуваните с бикалутамид пациенти.

При пациентите лекувани с ензалутамид са докладвани редки случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (вж. точка 4.4).

Съобщавано е за синдром на Stevens-Johnson при лечение с ензалутамид (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са изредени по-долу по категория честота. Категориите по честота се определят както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена

оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Установени нежелани реакции при контролирани клинични проучвания и постмаркетинг**

| <b>MedDRA системно-органен клас</b>                                       | <b>Нежелани реакции и честота</b>                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система                                    | Нечести: левкопения, неутропения<br>С неизвестна честота*: тромбоцитопения                                                                                                                                                                   |
| Нарушения на имунната система                                             | С неизвестна честота*: оток на лицето, оток на езика, оток на устните, оток на фаринкса                                                                                                                                                      |
| Нарушения на метаболизма и храненето                                      | С неизвестна честота*: намален апетит                                                                                                                                                                                                        |
| Психични нарушения                                                        | Чести: тревожност<br>Нечести: зрителни халюцинации                                                                                                                                                                                           |
| Нарушения на нервната система                                             | Чести: главоболие, нарушения на паметта, амнезия, нарушено внимание, дисгеузия, синдром на неспокойните крака, когнитивни нарушения<br>Нечести: гърчове <sup>¥</sup><br>С неизвестна честота*: синдром на постериорна обратима енцефалопатия |
| Сърдечни нарушения                                                        | Чести: исхемична болест на сърцето <sup>†</sup><br>С неизвестна честота*: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)                                                                                                                   |
| Съдови нарушения                                                          | Много чести: горещи вълни, хипертония                                                                                                                                                                                                        |
| Стомашно-чревни нарушения                                                 | С неизвестна честота*: дисфагия <sup>∞</sup> , гадене, повръщане, диария                                                                                                                                                                     |
| Хепатобилиарни нарушения                                                  | Нечести: повишаване на чернодробните ензими                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                    | Чести: суха кожа, пруритус<br>С неизвестна честота*: мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson, обрив                                                                                                                                   |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан           | Много чести: фрактури <sup>‡†</sup><br>С неизвестна честота*: миалгия, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба                                                                                                                      |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата                        | Чести: гинекомастия, болка в зърната <sup>#</sup> , чувствителност на гърдите <sup>#</sup>                                                                                                                                                   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                          | Много чести: астения, умора                                                                                                                                                                                                                  |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Много чести: падания                                                                                                                                                                                                                         |

\* Спонтанни съобщения от постмаркетингов опит.

¥ Както са оценени от тесните SMQ термини на "Конвулсии", включително конвулсии, grand mal припадъци, комплексни парциални гърчове, парциални гърчове и епилептичен статус. Това включва редки случаи на гърчове с усложнения, водещи до смърт.

† Както са оценени от тесните SMQ термини на "Миокарден инфаркт" и "Друга исхемична болест на сърцето", включително следните предпочитани термини, наблюдавани при поне двама пациенти в рандомизирани, плацебо контролирани проучвания фаза 3: ангина пекторис, коронарна артериална болест, миокардни инфаркти, остър миокарден инфаркт, остър коронарен синдром, нестабилна ангина, миокардна исхемия и артериосклероза на коронарната артерия.

‡ Включва всички предпочитани термини с думата "фрактура" на костите.

# Нежелани реакции за ензалутамид като монотерапия.

∞ Има съобщения за дисфагия, включително задавяне. И двете събития са съобщавани предимно за лекарствената капсулна форма, което може да е свързано с по-големия размер на продукта (вж. точка 4.4).

## Описание на определени нежелани реакции

### *Гърч*

В контролирани клинични проучвания, от 5 110 пациенти, лекувани с дневна доза от 160 mg ензалутамид, гърч са получили 31 (0,6 %) пациенти, докато четирима пациенти (0,1 %) приемащи плацебо и един пациент (0,3 %), приемащ бикалутамид са получили гърч. Изглежда дозата е важен предиктор за риска от гърчове, както се вижда от предклиничните данни и данните от проучването с повишаване на дозата. В контролираните клинични проучвания, пациентите, които по-рано са имали гърч или рискови фактори за гърч, са били изключени.

В проучването 9785-CL-0403 (UPWARD) с едно рамо за оценяване на честотата на възникване на гърч при пациенти с предразполагащи фактори за гърч (от които 1,6 % са имали анамнеза за гърч), 8 от 366 (2,2 %) пациенти, лекувани с ензалутамид, са получили гърч. Средната продължителност на лечението е била 9,3 месеца.

Не е известен механизмът, по който ензалутамид може да намали гърчовия праг, но може да се свърже с данните от *in vitro* проучванията, показващи че ензалутамид и неговият активен метаболит се свързват със и може да инхибират активността на GABA-медираните хлорни канали.

### *Исхемична болест на сърцето*

При рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания исхемична болест на сърцето е наблюдавана при 3,5 % от пациентите, лекувани с ензалутамид плюс ADT в сравнение с 2% при пациентите, лекувани с плацебо плюс ADT. Четиринадесет (0,4 %) пациенти, лекувани с ензалутамид плюс ADT, и 3 (0,1 %) пациенти, лекувани с плацебо плюс ADT, имаха случай на исхемична болест на сърцето, довел до смърт.

В проучването EMBARK исхемична болест на сърцето се наблюдава при 5,4% от пациентите, лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и 9% от пациентите, лекувани с ензалутамид като монотерапия. Няма пациенти, лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и има един (0,3%) пациент, лекуван с ензалутамид като монотерапия, които са имали случай на исхемична болест на сърцето, довел до смърт.

### *Гинекомастия*

В проучването EMBARK, гинекомастия (всички степени) е наблюдавана при 29 от 353 пациенти (8,2%), лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и при 159 от 354 пациенти (44,9%), лекувани с ензалутамид като монотерапия. Гинекомастия степен 3 или по-висока не е наблюдавана при пациенти, лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и е наблюдавана при 3 пациенти (0,8%), лекувани с ензалутамид като монотерапия.

### *Болка в зърната*

В проучването EMBARK болка в зърната (всички степени) е наблюдавана при 11 от 353 пациенти (3,1 %), лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и при 54 от 354 пациенти (15,3 %), лекувани с ензалутамид като монотерапия. Болка в зърната степен 3 или по-висока не е наблюдавана при пациенти, лекувани с ензалутамид плюс леупролид или с ензалутамид като монотерапия.

### *Чувствителност на гърдите*

В проучването EMBARK чувствителност на гърдите (всички степени) е наблюдавана при 5 от 353 пациенти (1,4 %), лекувани с ензалутамид плюс леупролид, и при 51 от 354 пациенти (14,4 %), лекувани с ензалутамид като монотерапия. Чувствителност на гърдите степен 3 или по-висока не е наблюдавана при пациенти, лекувани с ензалутамид плюс леупролид или с ензалутамид като монотерапия.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

Няма антидот за ензалутамид. В случай на предозиране лечението с ензалутамид трябва да се спре и да се започнат общи поддържащи мерки като се взема предвид полуживотът от 5,8 дни. Пациентите може да са с повишен риск от гърчове след предозиране.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: хормонални антагонисти и сродни средства, антиандрогени, АТС код: L02BB04.

#### Механизъм на действие

Известно е, че ракът на простатата е чувствителен на андрогени и отговаря на инхибиране на предаването на сигнали от андрогенните рецептори. Предаването на сигнали от андрогенните рецептори продължава да способства за прогресиране на заболяването, въпреки ниските или дори неизмерими нива на серумни андрогени. Стимулирането на растежа на туморните клетки чрез андрогенните рецептори изисква нуклеарна локализация и ДНК свързване. Ензалутамид е мощен инхибитор на предаването на сигнали от андрогенните рецептори, който блокира няколко стъпки в сигналния път на андрогенните рецептори. Ензалутамид конкуритивно инхибира свързването на андрогените към андрогенните рецептори и в резултат инхибира нуклеарната транслокация на активираните рецептори и инхибира свързването на активираните андрогенни рецептори с ДНК дори в условията на свръхекспресия на андрогенни рецептори и при простатни ракови клетки, резистентни на антиандрогени. Лечението с ензалутамид намалява растежа на простатните ракови клетки и може да индуцира смърт на ракови клетки и туморна регресия. В предклинични проучвания, ензалутамид няма агонистично действие по отношение на андрогенните рецептори.

#### Фармакодинамични ефекти

При клинично проучване фаза 3 (AFFIRM) при пациенти, които са с неуспех от предишна химиотерапия с доцетаксел, 54 % от пациентите лекувани с ензалутамид, срещу 1,5 % пациенти лекувани с плацебо, имат поне 50 % намаление от изходно ниво в нивата на PSA.

В друго клинично проучване фаза 3 (PREVAIL) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока честота на отговор по отношение на общия PSA (определен като  $\geq 50$  % понижение спрямо стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0 % спрямо 3,5 % (разлика = 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

В клинично проучване фаза 2 (TERRAIN) при пациенти, които не са лекувани с химиотерапия, пациентите, получаващи ензалутамид са показали значимо по-висока честота на отговор по отношение на общия PSA (определен като  $\geq 50$  % понижение спрямо стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите, получаващи бикалутамид, 82,1 % спрямо 20,9 % (разлика = 61,2 %,  $p < 0,0001$ ).

В проучване с едно рамо (9785-CL-0410) при лекувани преди това пациенти, поне 24 седмици с абиратерон (плюс преднизон), 22,4% имат  $\geq 50\%$  понижение в нивата на PSA спрямо изходните стойности. Според анамнезата за предишна химиотерапия, процентните резултати на пациентите с  $\geq 50\%$  понижение на нивата на PSA са съответно 22,1 % и 23,2 % за групата без предишна химиотерапия и с предишна химиотерапия.

В клинично проучване MDV3100-09 (STRIVE) на неметастазирал и метастазирал CRPC, пациентите, получаващи ензалутамид, показват значимо по-висока потвърдена честота на отговор по отношение на общия PSA (определена като  $\geq 50\%$  намаление спрямо изходното ниво) в сравнение с пациентите, приемащи бикалутамид, 81,3% спрямо 31,3% (разлика = 50,0%,  $p < 0,0001$ ).

В клинично проучване MDV3100-14 (PROSPER) на неметастазирал CRPC, пациентите, получаващи ензалутамид, показват значимо по-висока потвърдена честота на отговор по отношение на PSA (определени като  $\geq 50\%$  намаление спрямо изходното ниво), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, 76,3% спрямо 2,4% (разлика = 73,9%,  $p < 0,0001$ ).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ензалутамид е установена в три рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови фаза 3 клинични проучвания [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] при пациенти с прогресиращ рак на простатата, които имат прогресия на болестта при андроген-депривационна терапия [аналог на LHRH или след билатерална орхиектомия]. В проучването PREVAIL са включени пациенти с метастазирал CRPC без предшестваща химиотерапия, докато в проучването AFFIRM са включени пациенти с метастазирал CRPC, които вече са били лекувани с доцетаксел; а в проучването PROSPER са включени пациенти с неметастазирал CRPC. Ефикасността при пациенти с mHSPC е установена в едно рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово фаза 3 клинично проучване [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Друго рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово фаза 3 клинично проучване [MDV3100-13 (EMBARK)] установи ефикасност при пациенти с високорисков BCR nmHSPC. Всички пациенти са лекувани с аналог на LHRH или вече им е направена билатерална орхиектомия, освен ако не е показано друго.

В раменете на активно лечение ензалутамид се прилага перорално с доза 160 mg дневно. И в петте клинични проучвания (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM и PREVAIL) пациентите в контролното рамо получават плацебо и не се изисква да приемат преднизон.

Промените в серумната концентрация на PSA сами по себе си не винаги са прогноза за клинична полза. По тази причина и в петте проучвания се препоръчва пациентите да продължават проучваното лечение, докато не бъдат достигнати критериите за преустановяване или прекратяване на лечението, както е уточнено по-долу за всяко от проучванията.

#### *Проучване MDV3100-13 (EMBARK) (пациенти с високорисков BCR неметастазирал HSPC)*

Проучването EMBARK включва 1 068 пациенти с високорисков BCR nmHSPC, които са рандомизирани 1:1:1 да получават лечение с ензалутамид перорално в доза 160 mg веднъж дневно едновременно с ADT (N = 355), ензалутамид перорално в доза 160 mg веднъж дневно като открита монотерапия (N = 355) или плацебо перорално веднъж дневно едновременно с ADT (N = 358) (ADT, определена като леупролид). Всички пациенти са имали предишно дефинитивно лечение с радикална простатектомия или лъчетерапия (включително брахитерапия) или и двете, с лечебна цел. Изисква се пациентите да имат потвърждение за неметастазирано заболяване от заслепен независим централен преглед (BICR) и високорисков биохимичен рецидив (дефиниран чрез време за удвояване на PSA  $\leq 9$  месеца). Изисква се също, пациентите да имат стойности на PSA  $\geq 1$  ng/ml, ако са имали предишна радикална простатектомия (със или без лъчетерапия) като основно лечение за рак на простатата, или стойности на PSA поне 2 ng/ml над най-ниската стойност, ако са имали само предишна

лъчетерапия. Пациенти, които са имали предишна простатектомия и са подходящи кандидати за спасителна лъчетерапия, както е определено от изследователя, са изключени от проучването.

Пациентите са стратифицирани чрез скрининг за PSA ( $\leq 10$  ng/ml спрямо  $> 10$  ng/ml), време за удвояване на PSA ( $\leq 3$  месеца спрямо  $> 3$  месеца до  $\leq 9$  месеца) и предишна хормонална терапия (предишна хормонална терапия спрямо липса на предишна хормонална терапия). За пациенти, чиито стойности на PSA не са установими ( $< 0,2$  ng/ml) на седмица 36, лечението е спряно на седмица 37 и след това е възобновено, когато стойностите на PSA се повишат до  $\geq 2,0$  ng/ml за пациенти с предишна простатектомия или  $\geq 5,0$  ng/ml за пациенти без предишна простатектомия. При пациенти, чиито стойности на PSA са установими на седмица 36 ( $\geq 0,2$  ng/ml), лечението е продължило без прекъсване, докато бъдат изпълнени критериите за окончателно прекратяване на лечението. Лечението е окончателно прекратено, когато развитието на рентгенографска прогресия е потвърдено чрез централен преглед след първоначалното локално разчитане.

Демографските характеристики и характеристиките на изходното ниво са добре балансирани между трите групи на лечение. Общата медиана на възрастта при рандомизация е 69 години (диапазон: 49,0 – 93,0). Повечето от пациентите в общата популация са от европейската раса (83,2%), 7,3% – азиатци и 4,4% – чернокожи. Медианата на времето за удвояване на PSA е 4,9 месеца. Седемдесет и четири процента от пациентите са имали предишно дефинитивно лечение с радикална простатектомия, 75% от пациентите са имали предишна терапия с лъчетерапия (включително брахитерапия), а 49% от пациентите са имали предишна терапия и с двете. Тридесет и два процента от пациентите са имали оценка по Gleason  $\geq 8$ . Скорът на функционалния статус по скалата на Източна кооперативна онкологична група (ECOG PS) е 0 при 92% от пациентите и 1 при 8% от пациентите при включване в проучването.

Преживяемостта без метастази (MFS) при пациенти, рандомизирани да получават ензалутамид плюс ADT, в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо плюс ADT, е първичната крайна точка. Преживяемостта без метастази е определена като времето от рандомизация до рентгенографска прогресия или смърт по време на проучването, което от двете настъпи първо.

Вторични крайни точки с тествана множественост, които бяха оценени, бяха времето до прогресия на PSA, времето до първа употреба на антинеопластична терапия и общата преживяемост. Друга вторична крайна точка с тествана множественост е MFS при пациенти, рандомизирани да получават ензалутамид като монотерапия, в сравнение с пациенти, рандомизирани да получават плацебо плюс ADT.

Ензалутамид плюс ADT и като монотерапия демонстрира статистически значимо подобрене на MFS в сравнение с плацебо плюс ADT. Ключовите резултати за ефикасност са представени в таблица 2.

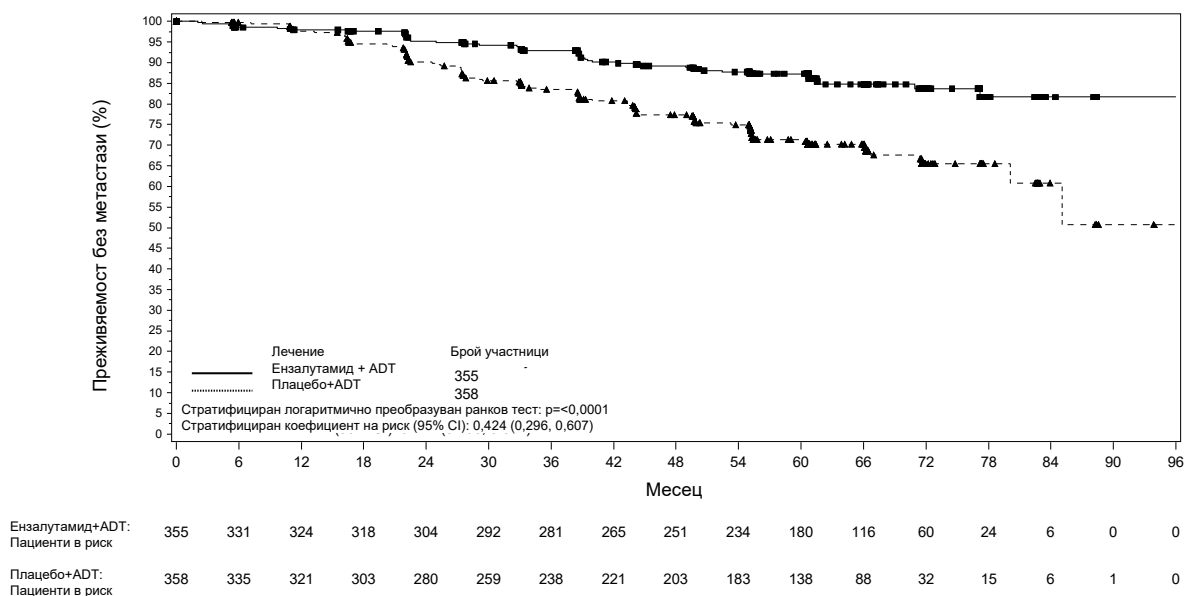
**Таблица 2: Обобщение на резултатите за ефикасност при пациенти, лекувани с ензалутамид плюс ADT, плацебо плюс ADT или ензалутамид като монотерапия, в проучването EMBARK (intent-to-treat анализ)**

|                                                                     | Ензалутамид<br>плюс ADT<br>(N = 355) | Плацебо плюс<br>ADT (N = 358) | Ензалутамид<br>като<br>монотерапия<br>(N = 355) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Преживяемост без метастази<sup>1</sup></b>                       |                                      |                               |                                                 |
| Брой събития (%) <sup>2</sup>                                       | 45 (12,7)                            | 92 (25,7)                     | 63 (17,7)                                       |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>3</sup>                               | NR (NR, NR)                          | NR (85,1, NR)                 | NR (NR, NR)                                     |
| Коефициент на риск спрямо<br>плацебо плюс ADT (95% CI) <sup>4</sup> | 0,42 (0,30; 0,61)                    | --                            | 0,63 (0,46; 0,87)                               |
| Р-стойност за сравнение с плацебо<br>плюс ADT <sup>5</sup>          | p < 0,0001                           | --                            | p = 0,0049                                      |

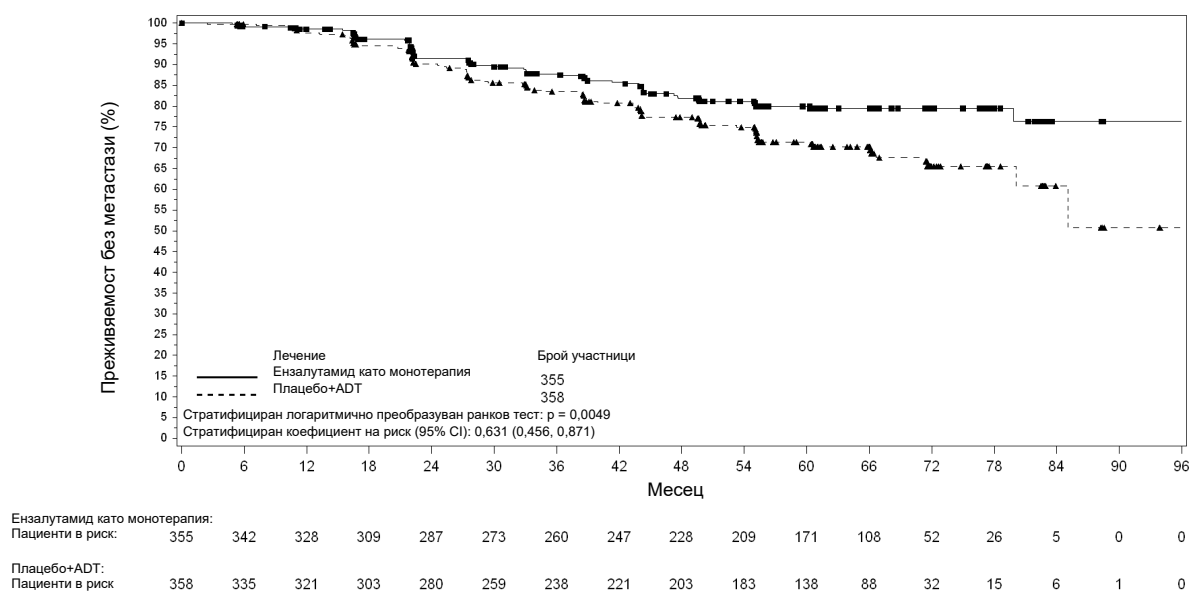
|                                                                     | Ензалутамид<br>плюс ADT<br>(N = 355) | Плацебо плюс<br>ADT (N = 358) | Ензалутамид<br>като<br>монотерапия<br>(N = 355) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Време до прогресия на PSA<sup>6</sup></b>                        |                                      |                               |                                                 |
| Брой събития (%) <sup>2</sup>                                       | 8 (2,3)                              | 93 (26,0)                     | 37 (10,4)                                       |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>3</sup>                               | NR (NR, NR)                          | NR (NR, NR)                   | NR (NR, NR)                                     |
| Коефициент на риск спрямо<br>плацебо плюс ADT (95% CI) <sup>4</sup> | 0,07 (0,03; 0,14)                    | --                            | 0,33 (0,23; 0,49)                               |
| P-стойност за сравнение с плацебо<br>плюс ADT <sup>5</sup>          | p < 0,0001                           | --                            | p < 0,0001                                      |
| <b>Време до започване на нова антинеопластична терапия</b>          |                                      |                               |                                                 |
| Брой събития (%) <sup>7</sup>                                       | 58 (16,3)                            | 140 (39,1)                    | 84 (23,7)                                       |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>3</sup>                               | NR (NR, NR)                          | 76,2 (71,3, NR)               | NR (NR, NR)                                     |
| Коефициент на риск спрямо<br>плацебо плюс ADT (95% CI) <sup>4</sup> | 0,36 (0,26; 0,49)                    | --                            | 0,54 (0,41; 0,71)                               |
| P-стойност за сравнение с плацебо<br>плюс ADT <sup>5</sup>          | p < 0,0001                           | --                            | p < 0,0001                                      |
| <b>Обща преживяемост<sup>8</sup></b>                                |                                      |                               |                                                 |
| Брой събития (%)                                                    | 33 (9,3)                             | 55 (15,4)                     | 42 (11,8)                                       |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>3</sup>                               | NR (NR, NR)                          | NR (NR, NR)                   | NR (NR, NR)                                     |
| Коефициент на риск спрямо<br>плацебо плюс ADT (95% CI) <sup>4</sup> | 0,59 (0,38; 0,91)                    | --                            | 0,78 (0,52; 1,17)                               |
| P-стойност за сравнение с плацебо<br>плюс ADT <sup>5</sup>          | p = 0,0153 <sup>9</sup>              | --                            | p = 0,2304 <sup>9</sup>                         |

NR = Не е достигната.

1. Медиана на времето за проследяване от 61 месеца.
2. Въз основа на най-ранното допринасящо събитие (рентгенографска прогресия или смърт).
3. Въз основа на изчисления по Kaplan-Meier.
4. Коефициентът на риска се основава регресионния модел на Сох, стратифициран по PSA при скрининга, време за удвояване на PSA и предишна хормонална терапия.
5. Двустранната P- стойност се основава на стратифициран логаритмично преобразуван ранков тест на PSA при скрининга, време за удвояване на PSA и предишна хормонална терапия.
6. Въз основа на прогресията на PSA, съответстваща на критериите на Работната група за клинични проучвания на простатен рак 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2).
7. Въз основа на първата употреба на антинеопластична терапия за рак на простатата след изходното ниво.
8. Въз основа на предварително определения междинен анализ с дата на заключване на данните 31 януари 2023 г. и медиана на времето за проследяване 65 месеца.
9. Резултатът не отговаря на предварително определеното двустранно ниво на значимост  $p \leq 0,0001$ .



**Фигура 1: Криви на Каплан-Майер на MFS в рамената на лечение с ензалутамид плюс ADT спрямо плацебо плюс ADT в проучването EMBARK (intent-to-treat анализ)**



**Фигура 2: Криви на Каплан-Майер на MFS в рамената на лечение с ензалутамид като монотерапия спрямо плацебо плюс ADT в проучването EMBARK (intent-to-treat анализ)**

След приложението на ADT като ензалутамид плюс ADT или плацебо плюс ADT, нивата на тестостерон бързо се понижават до кастрационни нива и остават ниски до прекъсване на лечението на седмица 37. След прекъсването, нивата на тестостерон постепенно се повишават почти до изходното ниво. След повторно започване на лечението отново падат до кастрационни нива. В рамото на ензалутамид като монотерапия нивата на тестостерон се повишават след започване на лечението и се връщат към нивата от изходно ниво при прекъсване на лечението. Те отново се повишават след повторно започване на лечението с ензалутамид.

#### Проучване 9785-CL-0335 (ARCHES) (пациенти с метастазирал HSPC)

Проучването ARCHES включва 1 150 пациенти с mHSPC, рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на лечение с ензалутамид плюс ADT или плацебо плюс ADT (ADT, определен като LHRH аналог или билатерална орхиектомия). Пациентите получават по 160 mg ензалутамид веднъж дневно (N = 574) или плацебо (N = 576).



Пациенти с метастазирал рак на простатата, потвърден от положителен резултат при костна сцинтиграфия (за костно заболяване) или метастатични лезии при компютърна томография (КТ) или ЯМР (за меки тъкани) са били подходящи. Пациенти, чието заболяване е с ограничено разпространение до регионалните тазови лимфни възли, не са били подходящи. Позволено е пациентите да получат до 6 цикъла терпия с доцетаксел, със завършване на приложението на терапията в рамките на 2 месеца от ден 1 и без данни за прогресия на заболяването по време или след приключване на терапията с доцетаксел. Изключени са пациенти с известни или подозирани метастази в мозъка или с активно лептоменингеално заболяване или с анамнеза за гърчове или всякакви допълнителни фактори, които могат да предразполагат към гърчове.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани между двете групи на лечение. Медианата на възрастта при рандомизацията е 70 години и в двете групи на лечение. Повечето от пациентите в общата популация са от европейската раса - (80,5%); 13,5% – азиатци и 1,4% – чернокожи. Оценката на функционален статус по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) е 0 за 78% от пациентите и 1 за 22% от пациентите при включване в проучването. Пациентите са стратифицирани по нискообемна спрямо високообемна болест и предишна терапия с доцетаксел за рак на простатата. Тридесет и седем процента от пациентите са имали нискообемна болест и 63% от пациентите са имали високообемна болест. Осемдесет и два процента от пациентите не са получавали предишна терапия с доцетаксел, 2% са получавали 1-5 цикъла и 16% са получавали 6 предходни цикъла. Не е било позволено съпътстващо лечение с доцетаксел.

Преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS), базирана на независим централен преглед, е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизацията до първото обективно доказателство за рентгенографска прогресия на заболяването или смърт (по каквато и да е причина от момента на рандомизацията до 24 седмици от прекратяването на изпитваното лекарство), което от двете настъпи първо.

Ензалутамид демонстрира статистически значимо намаляване от 61% на риска от rPFS събитие в сравнение с плацебо [HR = 0,39 (95% CI: 0,30, 0,50);  $p < 0,0001$ ]. Наблюдавани са консистентни rPFS резултати при пациенти с нискообемна или високообемна болест и пациенти със или без предходна терапия с доцетаксел. Медианата на времето до rPFS събитие не е достигната в рамото с ензалутамид и е 19,0 месеца (95% CI: 16,6, 22,2) в рамото с плацебо.

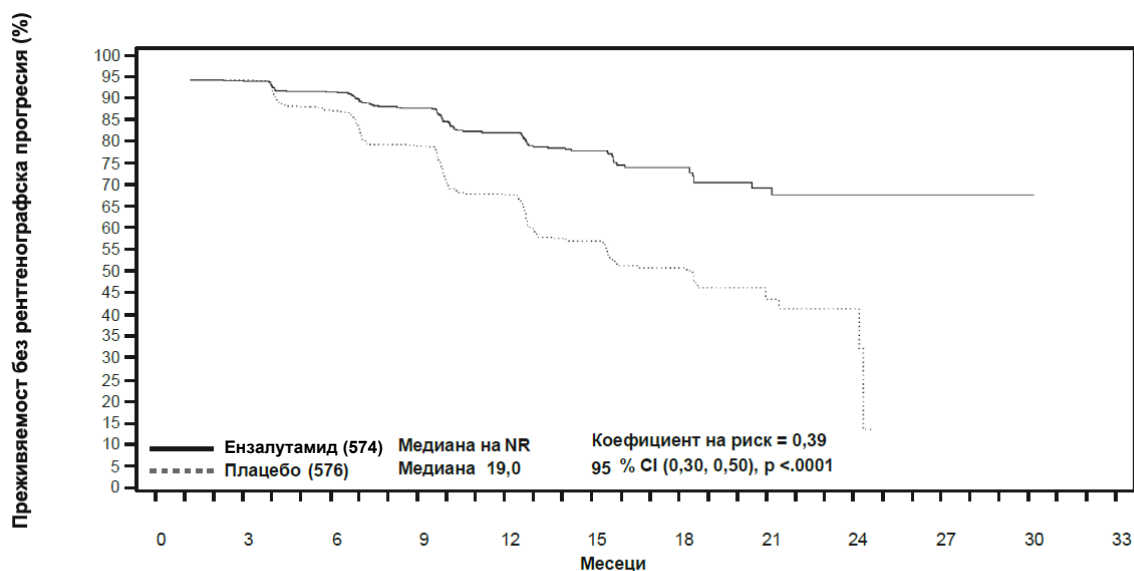
**Таблица 3: Обобщение на резултатите за ефикасност при пациенти, лекувани с ензалутамид или плацебо, в проучването ARCHES (intent-to-treat анализ)**

|                                                   | Ензалутамид плюс ADT<br>(N = 574) | Плацебо плюс ADT<br>(N = 576) |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Преживяемост без рентгенографска прогресия</b> |                                   |                               |
| Брой събития (%)                                  | 91 (15,9)                         | 201 (34,9)                    |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>1</sup>             | NR                                | 19.0 (16,6, 22,2)             |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>          | 0,39 (0,30, 0,50)                 |                               |
| P-стойност <sup>2</sup>                           | $p < 0,0001$                      |                               |

NR = Не е достигната.

1. Изчислено чрез метода на Brookmeyer и Crowley.

2. Стратифицирано по нискообемна спрямо високообемна болест и предишна употреба на доцетаксел (да или не).

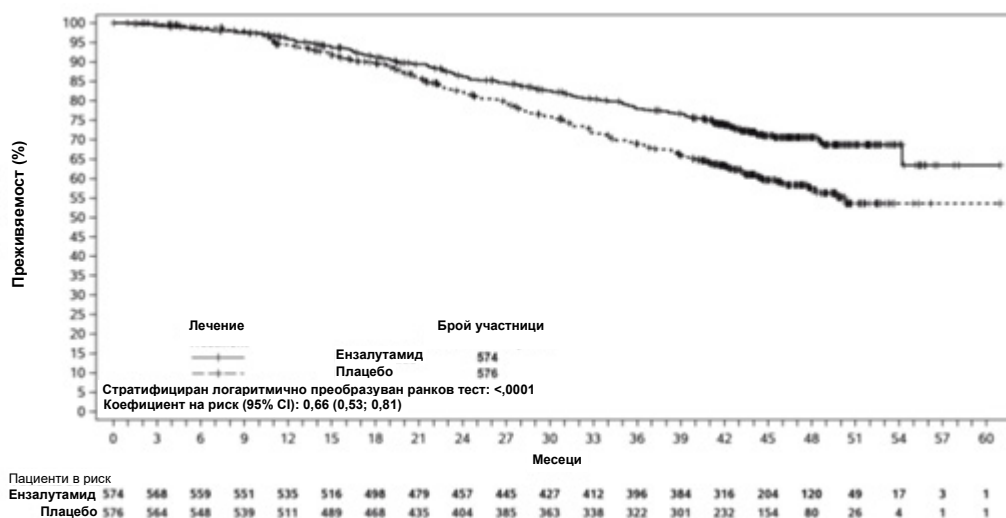


|                 |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |   |   |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|---|
| Пациенти в риск |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |   |   |
| Ензалутамид     | 574 | 516 | 493 | 370 | 256 | 144 | 62 | 23 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Плацебо         | 576 | 511 | 445 | 314 | 191 | 106 | 39 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Фигура 3: Криви на Каплан-Майер на rPFS в проучването ARCHES (intent-to-treat анализ)**

Основните вторични крайни точки за ефикасност, оценени в проучването, включват времето до прогресия на PSA, времето до започване на нова антинеопластична терапия, неоткриваема стойност на PSA (спад до  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) и честота на обективен отговор (RECIST 1.1 въз основа на независим преглед). Демонстрирани са статистически значими подобрения при пациенти, лекувани с ензалутамид в сравнение с плацебо за всички тези вторични крайни точки.

Друга основна вторична крайна точка за ефикасност, оценена в проучването, е общата преживяемост. При предварително определения окончателен анализ за обща преживяемост, проведен при наблюдавани 356 смъртни случая, е демонстрирано статистически значимо намаление на риска от смърт от 34% в групата, рандомизирана да получава ензалутамид в сравнение с групата, рандомизирана да получава плацебо [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Медианата на времето за обща преживяемост не е достигната в нито една от групите на лечение. Изчислената медиана на времето за проследяване за всички пациенти е 44,6 месеца (вж. фигура 4).



**Фигура 4: Криви на Каплан-Майер на общата преживяемост в проучването ARCHES (intent-to-treat анализ)**

*Проучване MDV3100-14 (PROSPER) (пациенти с неметастазиал CRPC)*

В проучването PROSPER са включени 1 401 пациенти с асимптоматичен, високорисков неметастазиал CRPC, които са продължили андроген-депривационната терапия (ADT, дефинирана като аналог на LHRH или предшестваща билатерална орхиектомия). Необходимо условие за пациентите е да имат време за удвояване на PSA  $\leq 10$  месеца, PSA  $\geq 2$  ng/ml и потвърждение за неметастазиало заболяване от заслепен независим централен преглед (Blinded independent central review, BICR).

Участието на пациенти с анамнеза за лека до умерена сърдечна недостатъчност (NYHA Клас I или II) и пациенти, приемащи лекарствени продукти, свързани с понижаване на гърчовия праг, е разрешено. Изключени са пациенти с предишна анамнеза за гърчове, състояние, което може да ги предразположи към поява на гърчове, или с определени предишни лечения на рак на простатата (т.е. химиотерапия, кетоконазол, абиратеронов ацетат, аминоклутетимид и / или ензалутамид).

Пациентите са рандомизирани 2:1 за получаване на ензалутамид в доза от 160 mg веднъж дневно (N = 933) или плацебо (N = 468). Пациентите са стратифицирани по времето на удвояване на простата-специфичния антиген (PSA) (PSADT) ( $< 6$  месеца или  $\geq 6$  месеца) и употребата на таргетни за костите средства (да или не).

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани между двете рамена на лечение. Средната възраст при рандомизация е 74 години в рамото с ензалутамид и 73 години в рамото с плацебо. Повечето пациенти (приблизително 71%) в проучването са от европеидната раса; 16% са азиатци и 2% са чернокожи. Осемдесет и един процента (81%) от пациентите са имали оценка на функционалния статус по ECOG 0 и 19% от пациентите са имали оценка на функционалния статус по ECOG 1.

Преживяемостта без метастази (MFS) е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизация до рентгенографска прогресия или смърт в рамките на 112 дни от преустановяване на лечението без доказателство за рентгенографска прогресия, в зависимост от това кое от двете настъпи първо. Ключовите вторични крайни точки, оценени в проучването, са времето до прогресия на PSA, времето до първа употреба на нова антинеопластична терапия (ТТА), общата преживяемост (OS). Допълнителните вторични крайни точки включват време до първа употреба на цитотоксична химиотерапия и преживяемост без химиотерапия. Вижте резултатите по-долу (Таблица 4).

Ензалутамид демонстрира статистически значимо понижение от 71% на относителния риск от рентгенографска прогресия или смърт в сравнение с плацебо [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Медианата на преживяемост без метастази (MFS) е 36,6 месеца (95% CI: 33,1, NR) в рамото с ензалутамид срещу 14,7 месеца (95% CI: 14,2, 15,0) в рамото с плацебо. Консистентни резултати за преживяемостта без метастази (MFS) са наблюдавани и при всички предварително определени подгрупи пациенти, включително PSADT ( $< 6$  месеца или  $\geq 6$  месеца), демографски регион (Северна Америка, Европа, останалата част от света), възраст ( $< 75$  или  $\geq 75$ ), употреба на таргетни за костите средства (да или не) (вж. фигура 5).

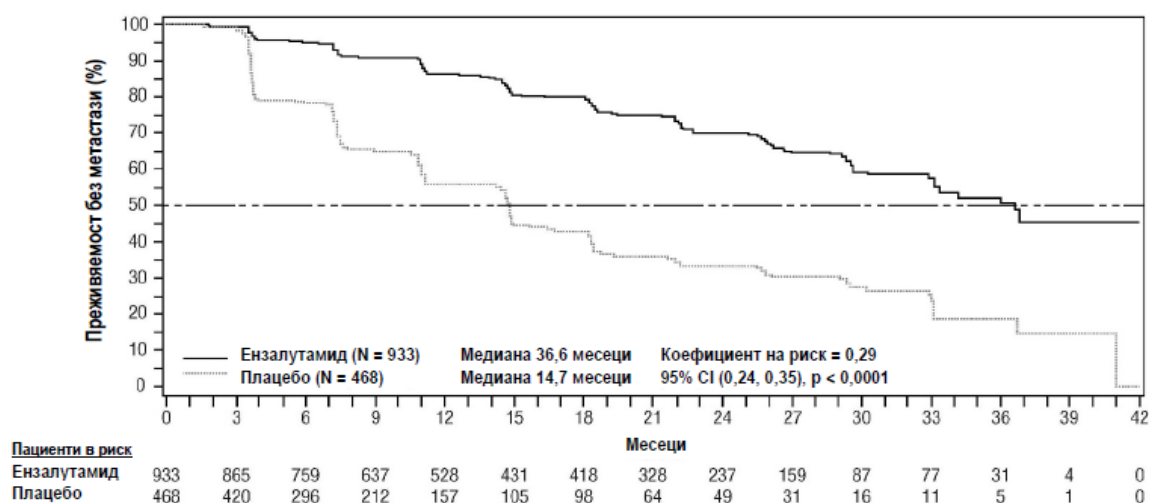
**Таблица 4: Обобщение на резултатите за ефикасност в проучването PROSPER (intent-to-treat анализ)**

|                                          | Ензалутамид<br>(N = 933) | Плацебо<br>(N = 468) |
|------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Първична крайна точка</b>             |                          |                      |
| <b>Преживяемост без метастази</b>        |                          |                      |
| Брой събития (%)                         | 219 (23,5)               | 228 (48,7)           |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>1</sup>    | 36,6 (33,1, NR)          | 14,7 (14,2, 15,0)    |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup> | 0,29 (0,24, 0,35)        |                      |
| Р-стойност <sup>3</sup>                  | $p < 0,0001$             |                      |

|                                                          | Ензалутамид<br>(N = 933) | Плацебо<br>(N = 468) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Ключови вторични крайни точки за ефикасност              |                          |                      |
| Обща преживяемост <sup>4</sup>                           |                          |                      |
| Брой събития (%)                                         | 288 (30,9)               | 178 (38,0)           |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>1</sup>                    | 67,0 (64,0, NR)          | 56,3 (54,4, 63,0)    |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>                 | 0,734 (0,608, 0,885)     |                      |
| Р-стойност <sup>3</sup>                                  | p = 0,0011               |                      |
| Време до PSA прогресия                                   |                          |                      |
| Брой събития (%)                                         | 208 (22,3)               | 324 (69,2)           |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>1</sup>                    | 37,2 (33,1, NR)          | 3,9 (3,8, 4,0)       |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>                 | 0,07 (0,05, 0,08)        |                      |
| Р-стойност <sup>3</sup>                                  | p < 0,0001               |                      |
| Време до първа употреба на нова антинеопластична терапия |                          |                      |
| Брой събития (%)                                         | 142 (15,2)               | 226 (48,3)           |
| Медиана, месеци (95% CI) <sup>1</sup>                    | 39,6 (37,7, NR)          | 17,7 (16,2, 19,7)    |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>                 | 0,21 (0,17, 0,26)        |                      |
| Р-стойност <sup>3</sup>                                  | p < 0.0001               |                      |

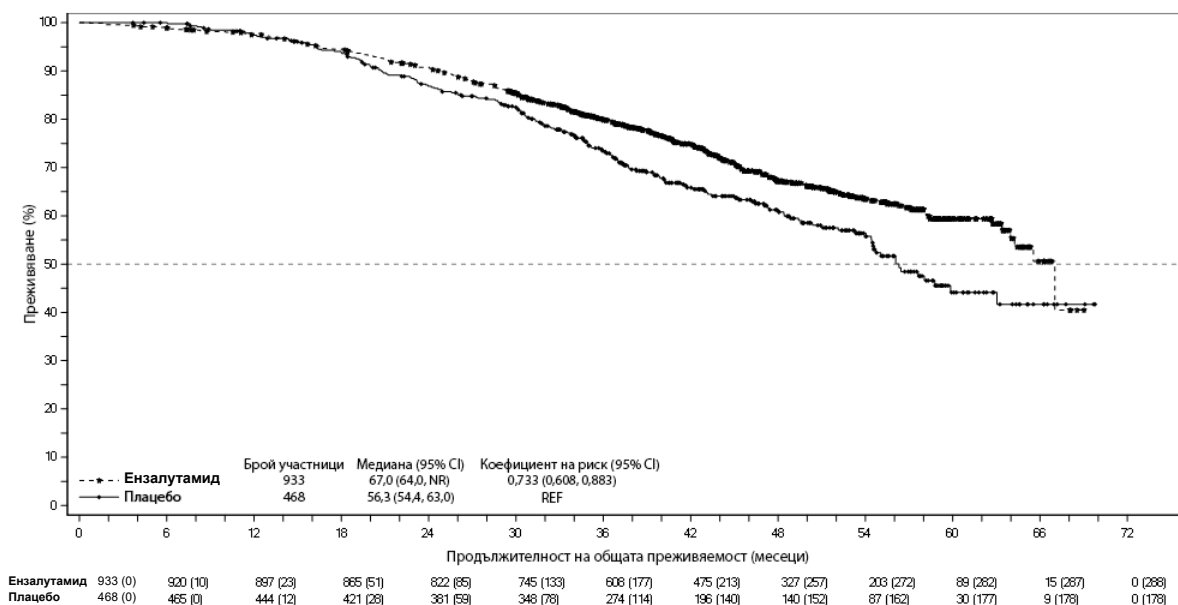
NR = Не е достигнато.

1. На база анализ по Каплан-Майер.
2. HR се основава на Cox регресионен модел (с лечение като единствена ковариата), стратифициран по време за удвояване на PSA и предшестваща или съпътстваща употреба на таргетни за костите средства. HR е съотносим към плацебо с <1 в полза на ензалутамид.
3. Р-стойността се основава на стратифициран логаритмично преобразуван ранков тест според времето за удвояване на PSA (<6 месеца, ≥ 6 месеца) и предшестваща или съпътстваща употреба на таргетни за костите средства (да, не).
4. На база на предварително определения междинен анализ с дата на заключване на данните на 15 октомври 2019 г.



**Фигура 5: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без метастази в проучването PROSPER (intent-to-treat анализ)**

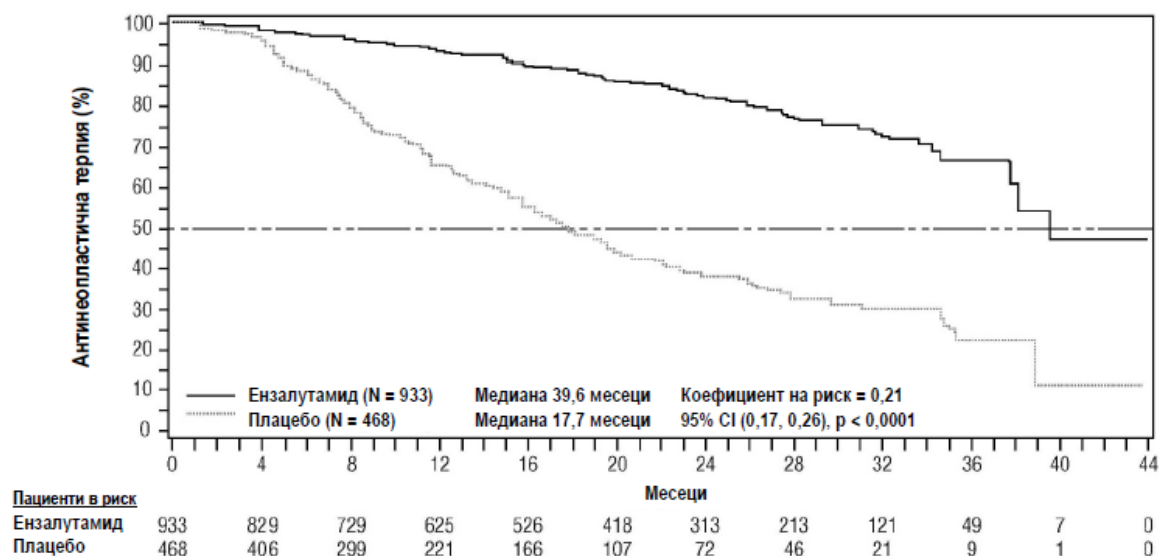
При окончателния анализ на общата преживяемост, проведен при наблюдавани 466 смъртни случая, бе демонстрирано статистически значимо подобрение в общата преживяемост на пациенти, рандомизирани да получават ензалутамид, в сравнение с пациенти, рандомизирани да получават плацебо, с 26,6% намаление на риска от смърт [коефициент на риск (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (вж. фигура 6). Медианата на времето за проследяване беше съответно 48,6 и 47,2 месеца за ензалутамид и плацебо групите. Тридесет и три процента от лекуваните с ензалутамид и 65% от лекуваните с плацебо пациенти получиха поне една последваща антинеопластична терапия, която може да удължи общата преживяемост.



**Фигура 6: Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост в проучването PROSPER (intent-to-treat анализ)**

Ензалутамид демонстрира статистически значима редукция от 93% на относителния риск от прогресия на PSA в сравнение с плацебо [HR = 0,07 (95% CI: 0,05, 0,08),  $p < 0,0001$ ]. Медианата на времето до прогресия на PSA е 37,2 месеца (95% CI: 33,1, NR) в рамото с ензалутамид в сравнение с 3,9 месеца (95% CI: 3,8, 4,0) в рамото с плацебо.

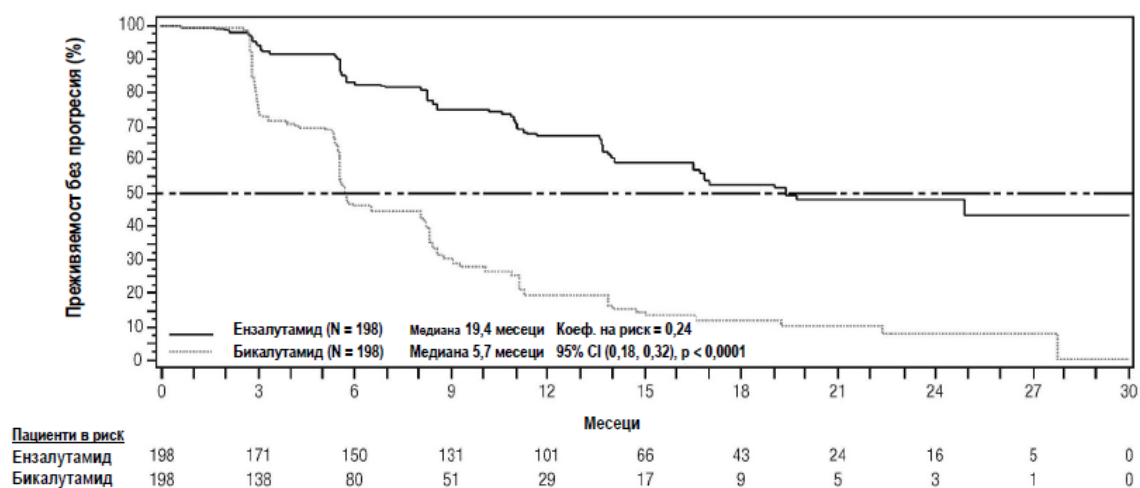
Ензалутамид демонстрира статистически значимо удължаване на времето до първа употреба на нова антинеопластична терапия в сравнение с плацебо [HR = 0,21 (95% CI: 0,17, 0,26),  $p < 0,0001$ ]. Медианата на времето до първа употреба на нова антинеопластична терапия е 39,6 месеца (95% CI: 37,7, NR) в рамото с ензалутамид срещу 17,7 месеца (95% CI: 16,2, 19,7) в рамото с плацебо (вж. фигура 7).



**Фигура 7: Криви на Каплан-Майер за времето до първа употреба на нова антинеопластична терапия в проучването PROSPER (intent-to-treat анализ)**

*Проучване MDV3100-09 (STRIVE) (пациенти без предшестваща химиотерапия с неметастирал/мeтaстaзиpaл CRPC)*

В проучването STRIVE са включени 396 пациенти с неметастирал или метастазирал CRPC, които имат серологична или рентгенографска прогресия на заболяването въпреки първичната андроген-депривационна терапия, които са рандомизирани да получават ензалутамид в доза от 160 mg веднъж дневно (N = 198) или бикалутамид в доза 50 mg веднъж дневно (N = 198). Преживяемостта без прогресия е първичната крайна точка, определена като времето от рандомизация до най-ранните обективни доказателства за рентгенографска прогресия, PSA прогресия или смърт по време на проучването. Медианата на преживяемост без прогресия е 19,4 месеца (95% CI: 16,5, не е достигната) в групата с ензалутамид срещу 5,7 месеца (95% CI: 5,6, 8,1) в групата с бикалутамид [HR = 0.24 (95% CI: 0.18, 0.32) <0.0001]. Консистентна полза от ензалутамид спрямо бикалутамид по отношение на преживяемостта без прогресия е наблюдавана при всички предварително определени пациентски подгрупи. За неметастиралната подгрупа (N = 139) общо 19 от 70 (27,1%) пациенти, лекувани с ензалутамид, и 49 от 69 (71,0%) пациенти, лекувани с бикалутамид, имат PFS събития (общо 68 събития). Коефициентът на риск е 0,24 (95% CI: 0,14, 0,42) и медианата на времето до PFS събитие не е достигнато в групата с ензалутамид в сравнение с 8,6 месеца в групата с бикалутамид (вж. фигура 8).



**Фигура 8: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия в проучването STRIVE (intent-to-treat анализ)**

*Проучване 9785-CL-0222 (TERRAIN) (пациенти без предшестваща химиотерапия с метастазирал CRPC)*

В проучването TERRAIN са включени 375 пациенти без предшестваща химиотерапия и антиандрогенна терапия с метастазирал CRPC, които са били рандомизирани да получават ензалутамид в доза от 160 mg веднъж дневно (N = 184) или бикалутамид в доза от 50 mg веднъж дневно (N = 191). Медианата на преживяемост без прогресия е 15,7 месеца при пациенти с ензалутамид срещу 5,8 месеца при пациенти с бикалутамид [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Преживяемостта без прогресия е определена като обективно доказателство за рентгенографска прогресия на заболяването от независим централен преглед, скелетно-свързани събития, започване на нова антинеопластична терапия или смърт по каквато и да е причина, което от тези настъпи първо. Консистентна полза за преживяемостта без прогресия е наблюдавана във всички предварително определени пациентски подгрупи.

*Проучване MDV3100-03 (PREVAIL) (пациенти без предшестваща химиотерапия с метастазирал CRPC)*

Общо 1 717 пациенти без предшестваща химиотерапия, без симптоми или с леки симптоми, са рандомизирани 1:1 да получават перорален ензалутамид с доза 160 mg веднъж дневно (N = 872) или перорално плацебо веднъж дневно (N = 845). Допуснати са пациенти с висцерално

заболяване, пациенти с анамнеза на лека до умерена сърдечна недостатъчност (клас I или II по NYHA) и пациенти, приемащи лекарствени продукти, които понижават гърчовия праг. Изключени са пациенти с предишна анамнеза за гърч или със състояние, което може да предразполага към гърч, както и пациенти с умерена или тежка болка от на простатата. Прилагането на проучваното лечение продължава до настъпване на прогресия на заболяването (рентгенографски доказана прогресия, скелетно свързано събитие или клинична прогресия) и започване на цитотоксична химиотерапия или лечение с лекарство в процес на проучване, или до неприемлива токсичност.

Рамената на лечение са балансирани по отношение на демографските данни на пациентите и характеристиките на заболяването на изходно ниво. Медианата на възрастта е 71 години (възрастов диапазон 42-93 години), а разпределението по раса е 77 % от европейската раса, 10 % азиатци, 2 % чернокожи и 11 % други или от неизвестна раса. Шестдесет и осем процента (68 %) от пациентите са с функционален статус по ECOG 0, а 32 % от пациентите са с функционален статус по ECOG 1. Оценка на болката на изходно ниво е 0 - 1 (без симптоматика) при 67 % от пациентите и 2 - 3 (с леко изразена симптоматика) при 32 % от пациентите, определена по краткия въпросник за оценка на болката (Brief Pain Inventory Short Form) (най-силна болка през последните 24 часа по скала от 0 до 10). Приблизително 45 % от пациентите имат измеримо мекотъканно заболяване при включването им в проучването, а 12 % от пациентите имат висцерални (белодробни и/или чернодробни) метастази.

Копървичните крайни точки за ефикасност са обща преживяемост и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Освен комбинирания първични крайни точки е оценена и ползата, като се използват времето до започване на цитотоксична химиотерапия, най-добрият общ мекотъканен отговор, времето до първото скелетно свързано събитие, PSA отговора ( $\geq 50$  % понижение в сравнение със стойността на изходно ниво), времето до PSA прогресия и времето до деградация по общия скор за лечението на рака за карцином на простатната жлеза (FACT-P).

Рентгенографската прогресия е оценена чрез секвентни образни изследвания съгласно критериите на Работната група за клинични проучвания на простатен рак - 2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 – PCWG2) (за костни лезии) и/или според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST, версия 1.1) (за мекотъканни лезии). Анализ на rPFS е направен в централизирано звено чрез рентгенографска оценка на прогресията.

По данни от предварително определения междинен анализ за обща преживяемост, когато са били наблюдавани 540 случаи на смърт, лечението с ензалутамид демонстрира статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с лечението с плацебо с 29,4% намаляване на риска от смърт [коефициент на риск (HR) = 0,706 (95% CI: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Когато са били наблюдавани 784 случаи на смърт е проведен актуализиран анализ на преживяемостта. Резултатите от анализа са в съгласие с онези от междинния анализ (таблица 5). При актуализирания анализ 52% от лекуваните с ензалутамид и 81% от лекуваните с плацебо пациенти са получавали последващи лечения за метастазирал, резистентен на кастрация рак на простатата (CRPC), които могат да удължат общата преживяемост.

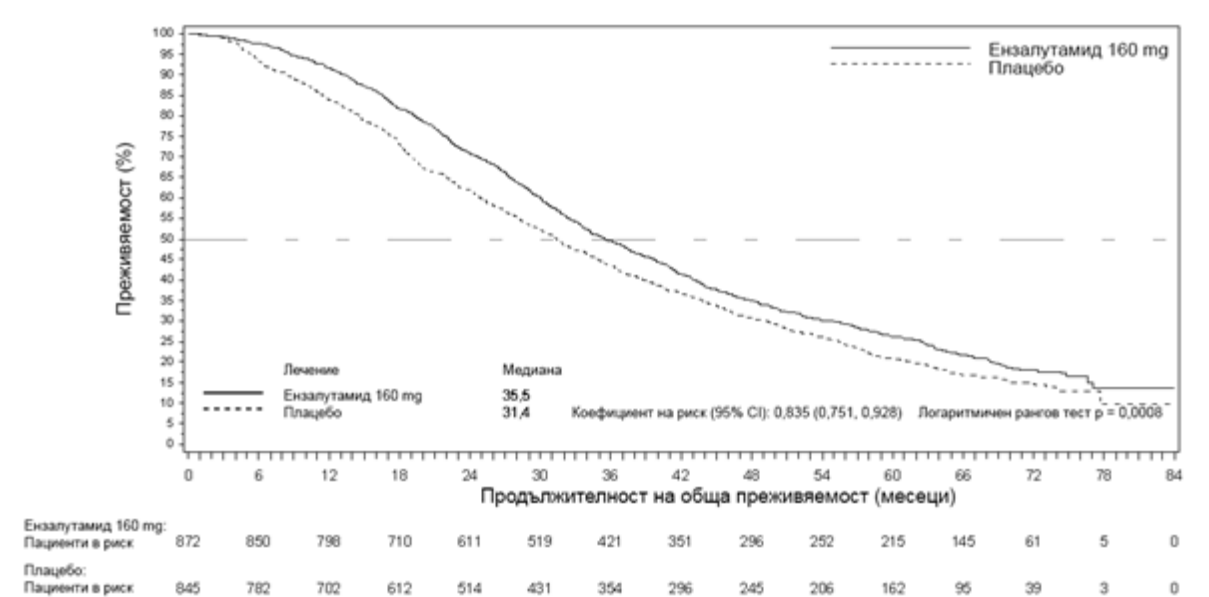
Окончателен анализ на данните от PREVAIL за 5 години показва запазване на статистически значимо повишаване на общата преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид, в сравнение с плацебо [HR = 0,835, (95% CI: 0,75, 0,93);  $p$ -стойност = 0,0008], въпреки че 28% от пациентите на плацебо преминават към ензалутамид. 5-годишната обща преживяемост е 26% за рамото с ензалутамид в сравнение с 21% за рамото с плацебо.

**Таблица 5: Обща преживяемост при пациенти, лекувани или с ензалутамид или с плацебо в проучването PREVAIL (intent-to-treat анализ)**

|                                                 | Ензалутамид<br>(N = 872) | Плацебо<br>(N = 845) |
|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Предварително определен междинен анализ         |                          |                      |
| Брой на смъртните случаи (%)                    | 241 (27,6%)              | 299 (35,4%)          |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)      | 32,4 (30,1, NR)          | 30,2 (28,0, NR)      |
| P-стойност <sup>1</sup>                         | p < 0,0001               |                      |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>        | 0,71 (0,60, 0,84)        |                      |
| Анализ на актуализираните данни за преживяемост |                          |                      |
| Брой на смъртните случаи (%)                    | 368 (42,2%)              | 416 (49,2%)          |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)      | 35,3 (32,2, NR)          | 31,3 (28,8, 34,2)    |
| P-стойност <sup>1</sup>                         | p = 0,0002               |                      |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>        | 0,77 (0,67, 0,88)        |                      |
| Брой на смъртните случаи (%)                    | 689 (79)                 | 693 (82)             |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)      | 35,5 (33,5, 38,0)        | 31,4 (28,9, 33,8)    |
| P-стойност <sup>1</sup>                         | p = 0,0008               |                      |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>        | 0,835 (0,75, 0,93)       |                      |

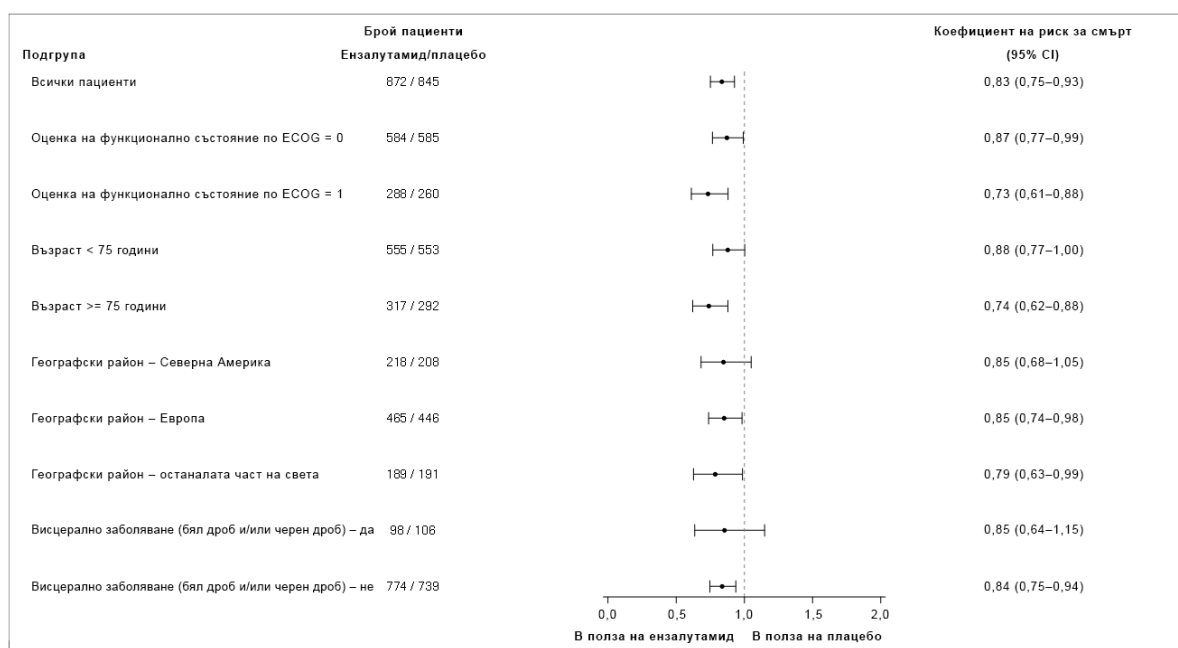
NR = не е достигнат.

1. P-стойността е получена от нестратифициран log-rank тест
2. Коефициентът на риск е получен от нестратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск <1 е в полза на ензалутамид



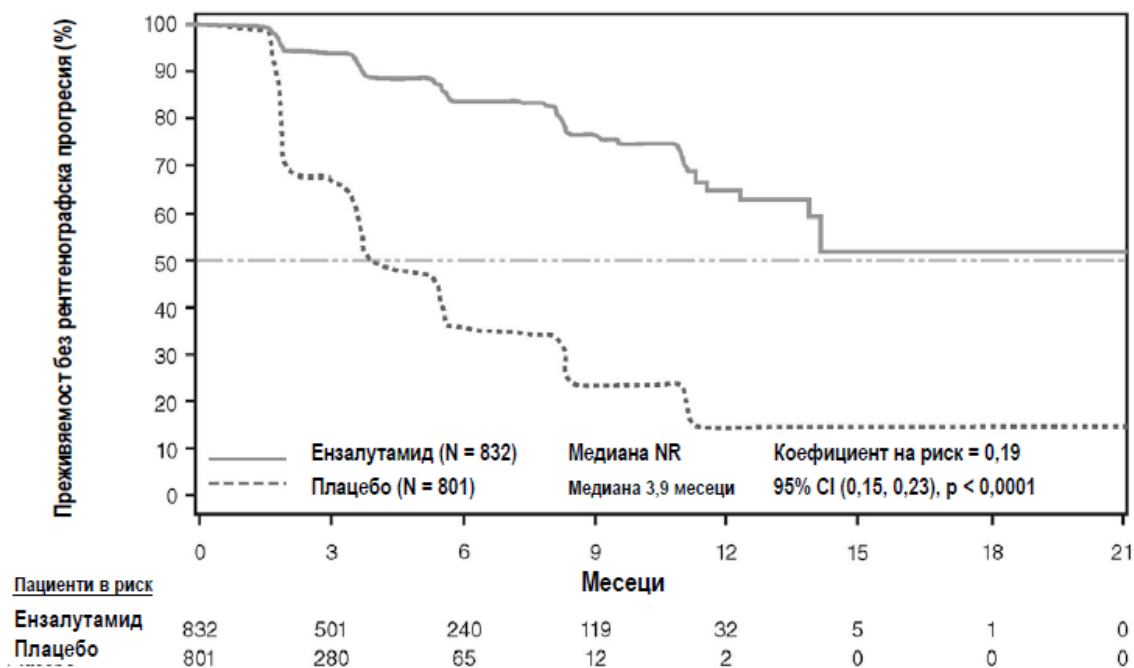
**Фигура 9: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост, въз основа на 5-годишен анализ на преживяемостта в проучването PREVAIL (intent-to-treat анализ)**





**Фигура 10: 5-годишен анализ на обща преживяемост по подгрупи: коефициент на риск и 95% доверителен интервал в проучването PREVAIL (intent-to-treat анализ)**

По данни от предварително определения анализ на rPFS има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 81,4% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,19 (95% CI: 0,15, 0,23),  $p < 0,0001$ ]. Сто и осемнадесет (14%) лекувани с ензалутамид пациенти и 321 (40%) лекувани с плацебо пациенти са имали събитие. Медианата на rPFS не е достигната (95% CI: 13,8, недостигната) в рамото на лекуваните с ензалутамид и е 3,9 месеца (95% CI: 3,7, 5,4) в рамото на лекуваните с плацебо (Фигура 11). Между всички предварително определени подгрупи (напр. възраст, резултат на изходно ниво от оценка по ECOG, стойност на изходно ниво на PSA и LDH, индекс по Gleason при диагностицирането и висцерално заболяване при скрининга) пациенти е наблюдавана еднаква полза по отношение на rPFS. По данни от предварително определения анализ на rPFS, въз основа на оценка на рентгенографската прогресия, извършена от изследователя, има демонстрирано статистически значимо подобрение между лечебните групи с 69,3% намаляване на риска от рентгенографска прогресия или смърт [HR = 0,31 (95% CI: 0,27, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Медианата на rPFS е 19,7 месеца в рамото на ензалутамид и 5,4 месеца в рамото на плацебо.



По време на първичния анализ има 1 633 рандомизирани пациенти.

#### Фигура 11: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия в проучването PREVAIL (intent-to-treat анализ)

В допълнение към комбинираните първични крайни точки за ефикасност, има също демонстрирани статистически подобрения и по отношение на следните проспективно определени крайни точки.

Медианата на времето до започване на цитотоксична терапия е 28,0 месеца за пациентите на ензалутамид и 10,8 месеца за пациентите на плацебо [HR=0,35 (95% CI: 0,30, 0,40), p < 0,0001].

Делът на лекуваните с ензалутамид пациенти с измеримо заболяване в изходно ниво, при които има обективен мекотъканен отговор, е 58,8% (95% CI: 53,8, 63,7), в сравнение с 5,0% (95% CI: 3,0, 7,7) при пациентите на плацебо. Абсолютната разлика в обективния мекотъканен отговор между рамото на ензалутамид и рамото на плацебо е [53,9% (95% CI: 48,5%, 59,1%), p < 0,0001]. Пълен отговор е съобщен при 19,7% от лекуваните с ензалутамид пациенти, в сравнение с 1,0% при лекуваните с плацебо, а частичен отговор е съобщен при 39,1% от лекуваните с ензалутамид пациенти спрямо 3,9% от лекуваните с плацебо.

Ензалутамид значително намалява риска от първо скелетно свързано събитие с 28% [HR = 0,718 (95% CI: 0,61, 0,84), p-стойност < 0,0001]. Скелетно свързано събитие се определя като лъчетерапия или хирургична операция на кост за рак на простатата, патологична костна фрактура, гръбначномозъчна компресия или промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка. Анализът включва 587 скелетно свързани събития, 389 (66,3%) от които са лъчетерапия на кост, 79 (13,5%) са гръбначномозъчна компресия, 70 (11,9%) са патологична костна фрактура, 45 (7,6%) са промяна в антинеопластичната терапия с цел овладяване на костна болка, а 22 (3,7%) са хирургична операция на кост.

Пациентите на ензалутамид демонстрират значително по-висока честота на отговор по отношение на общия PSA (определен като  $\geq 50\%$  понижаване от стойността на изходно ниво), в сравнение с пациентите на плацебо, 78,0% спрямо 3,5% (разлика = 74,5%, p < 0,0001).

Медианата на времето до PSA прогресия според критериите на PCWG2 е 11,2 месеца за пациентите на ензалутамид и 2,8 месеца за пациентите на плацебо [HR=0,17, (95% CI: 0,15, 0,20), p < 0,0001].

Лечението с ензалутамид намалява риска от деградация по FACT-P с 37,5% в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до деградация по FACT-P е 11,3 месеца в рамото на ензалутамид и 5,6 месеца в рамото на плацебо.

*Проучване CRPC2 (AFFIRM) (пациенти с метастазирал CRPC, които вече са били на химиотерапия)*

Ефикасността и безопасността на ензалутамид при пациенти с метастазирал CRPC, които са получавали лечение с доцетаксел и са използвали аналози на LHRH или са претърпели орхиектомия, са оценени в рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза 3. Общо 1 199 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават или ензалутамид перорално в доза 160 mg веднъж дневно ( $N = 800$ ), или плацебо веднъж дневно ( $N = 399$ ). На пациентите се позволява, но не се изисква, да приемат преднизон (позволената максимална дневна доза е 10 mg преднизон или еквивалент). Пациентите, рандомизирани във всяко от рамената, продължават лечението до прогресиране на заболяването (определено като потвърдена рентгенографска прогресия или настъпване на събитие от страна на мускулно-скелетната система) и започване на ново системно антинеопластично лечение, неприемлива токсичност или спиране.

Различните рамена на лечение са балансирани по следните демографски характеристики на пациентите и по характеристики на заболяването на изходно ниво. Медианата на възрастта е 69 години (диапазон 41 - 92), а разпределението по раса е 93 % бели, 4 % чернокожи, 1 % от азиатски произход и 2 % други. Скорът за функционално състояние по ECOG е 0 - 1 при 91,5 % от пациентите и 2 при 8,5 % от пациентите; 28 % имат среден скор  $\geq 4$  по Кратък опис на болката (Brief Pain Inventory) (среден скор за най-силна болка, съобщена от пациентите през последните 24 часа, изчислен за седем дни преди рандомизирането). Повечето (91 %) пациенти имат метастази в костите, а 23 % имат висцерално белодробно и/или чернодробно засягане. При включване в проучването, 41 % от рандомизираните пациенти имат само прогресия в PSA, докато 59 % имат рентгенографска прогресия. Петдесет и един процента (51 %) от пациентите са на бифосфонати на изходно ниво.

Проучването AFFIRM изключва пациенти със заболявания, които може да предразполагат към гърчове (вж. точка 4.8) и лекарствени продукти, за които е известно, че намаляват гърчовия праг, както и клинични значимо сърдечно-съдово заболяване, като неконтролирана хипертония, скорошна анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия, сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA (освен ако фракцията на изтласкване е  $\geq 45$  %), клинично значими камерни аритмии или AV блок (без перманентен пейсмейкър).

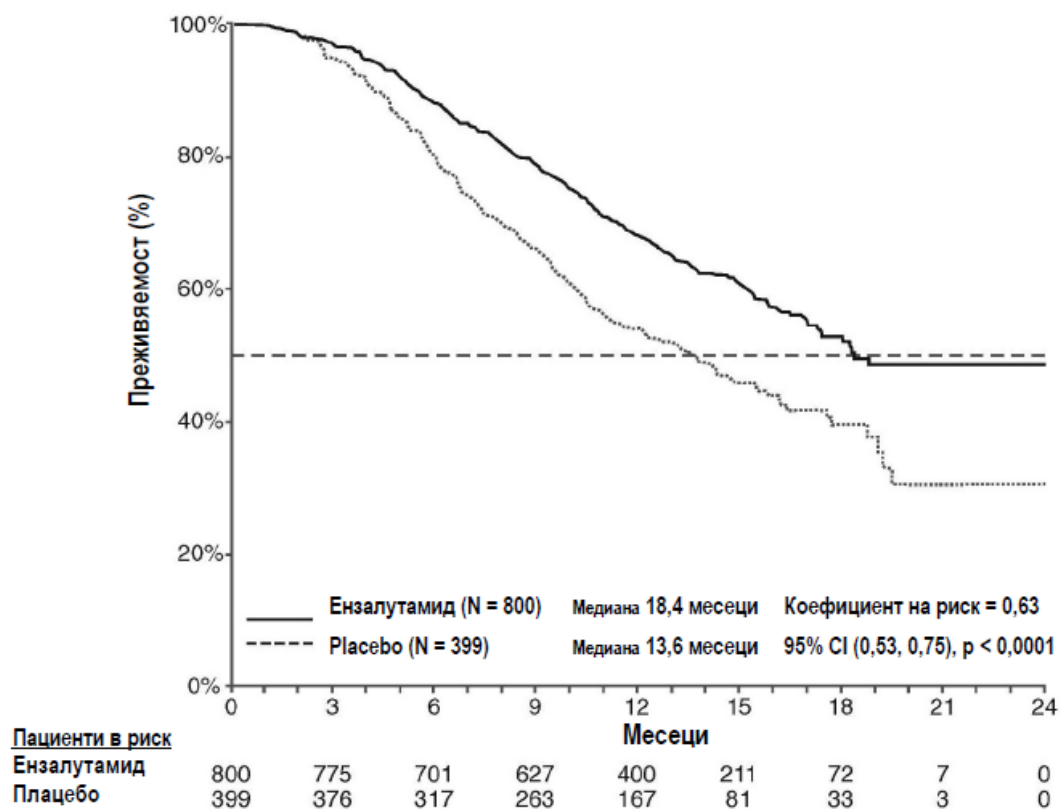
Предварително определеният в протокола междинен анализ след 520 смъртни случая показва статистически значимо превъзходство в общата преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид, в сравнение с плацебо (Таблица 6 и Фигури 12 и 13).

**Таблица 6: Обща преживяемост при пациентите, лекувани с ензалутамид или с плацебо, в проучването AFFIRM (intent-to-treat анализ)**

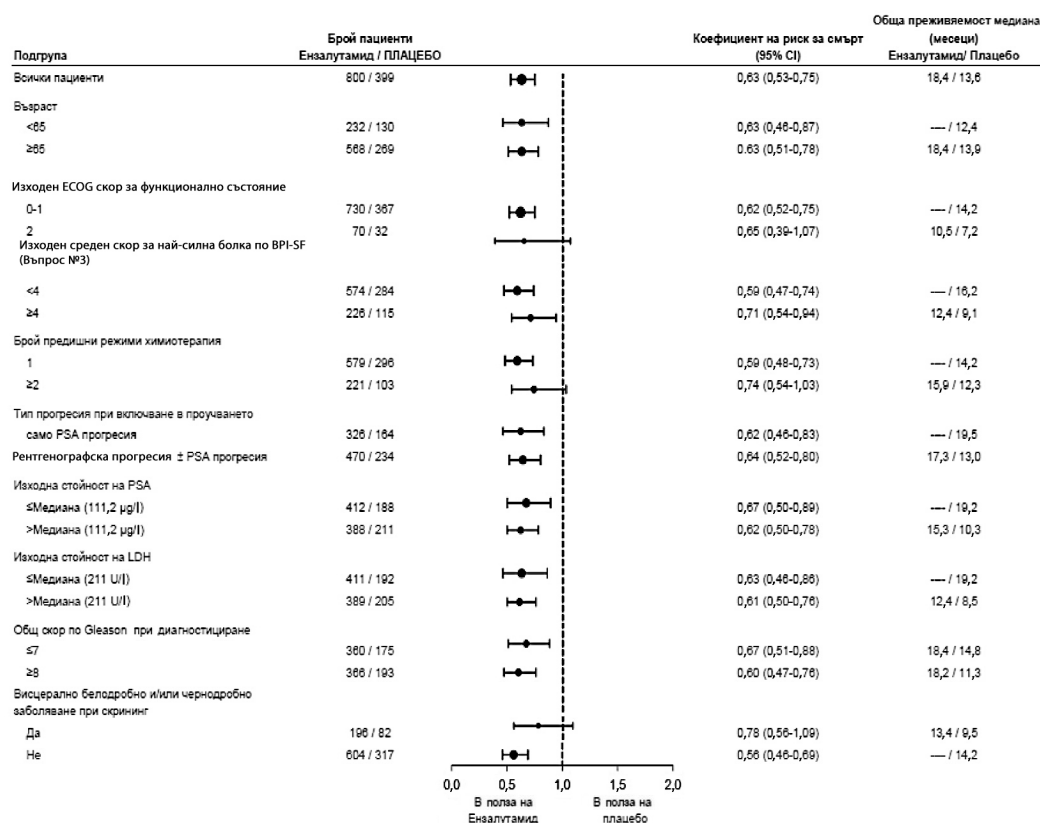
|                                           | Ензалутамид<br>(N = 800) | Плацебо (N = 399) |
|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Смърт (%)                                 | 308 (38,5%)              | 212 (53,1%)       |
| Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI) | 18,4 (17,3; NR)          | 13,6 (11,3; 15,8) |
| P стойност <sup>1</sup>                   | $p < 0,0001$             |                   |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>2</sup>  | 0,63 (0,53; 0,75)        |                   |

NR, не е достигната

1. P-стойността е получена от логаритмичен рангов тест, стратифициран по скор за функционално състояние по ECOG (0-1 срещу 2) и среден скор за болка ( $< 4$  срещу  $\geq 4$ )
2. Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск  $< 1$  е в полза на ензалутамид



**Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в проучването AFFIRM (intent-to-treat анализ)**



ECOG: Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group); BPI-SF: Кратък опис на болката – кратка форма (Brief Pain Inventory-Short Form); PSA: Простата- специфичен антиген

### Фигура 13: Обща преживяемост по подгрупи в проучването AFFIRM – Коефициент на риск и 95 % доверителен интервал

В допълнение към наблюдаваното подобрение в общата преживяемост, ключовите вторични крайни точки (PSA прогресия, преживяемост без радиграфска прогресия и време до първо събитие, свързано с костите) са в полза на ензалутамид и са статистически значими след коригиране за многократно изследване.

Преживяемостта без радиграфска прогресия, както в оценена от изследователя чрез RECIST v 1.1 за меки тъкани и поява на 2 или повече костни лезии при костна сцинтиграфия, е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 2,9 месеца за пациенти, които са получавали плацебо [HR = 0,40 (95% CI: 0,35, 0,47),  $p < 0,0001$ ]. Анализът включва 216 смъртни случая без документирана прогресия и 645 случая с документирана прогресия, от които 303 (47 %) са с мекотъканна прогресия, 268 (42%) с прогресия с костна лезия и 74 (11 %) с мекотъканна и костна лезии.

Потвърденото понижение на PSA от 50 % или 90 % е съответно 54,0 % и 24,8 % за пациенти лекувани с ензалутамид и 1,5 % и 0,9 % съответно за пациенти, които са получавали плацебо ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето до PSA прогресия е 8,3 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 3,0 месеца за пациенти, които са получавали плацебо [HR = 0,25, (95 % CI: (0,20, 0,30),  $p < 0,0001$ ].

Медианата на времето до първо събитие, свързано с костите, е 16,7 месеца за пациенти, лекувани с ензалутамид и 13,3 месеца за пациенти, които са получавали плацебо [HR = 0,69, (95 % CI: 0,57, 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Събитие, свързано с костите, е определено като лъчетерапия или операция на костта, патологични костни фрактури, компресия на гръбначния мозък или промяна в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите. Анализът включва 448 събития, свързани с костите, от които 227 събития (62 %) са лъчелечение на кости, 95 събития (21%) са компресия на гръбначен мозък, 47 събития (10 %) са патологични костни

фрактури, 36 събития (8 %) са промени в противотуморното лечение за повлияване на болка в костите и 7 събития (2 %) са операция на костта.

#### *Изпитване 9785-CL-0410 (ензалутамид след абиратерон при пациенти с метастатичен CRPC)*

Изпитването е с едно рамо при 214 пациенти с прогресиращ метастатичен CRPC, които са получавали ензалутамид (160 mg веднъж дневно) след поне 24 седмици лечение с абиратерон ацетат плюс преднизон. Медианата на rPFS (преживяемост без рентгенографска прогресия, първична крайна точка на изпитването) е 8,1 месеца (95 % CI: 6,1, 8,3). Медианата на общата преживяемост (OS) не е достигната. PSA отговорът (определен като  $\geq 50$  % понижение спрямо изходно ниво) е 22,4 % (95 % CI: 17,0, 28,6). За 69 –те пациенти, които са получавали преди това химиотерапия, медианата на rPFS е 7,9 месеца (95% CI: 5,5, 10,8). PSA отговорът е 23,2 % (95% CI: 13,9, 34,9). За 145 -те пациенти, които не са имали предишна химиотерапия, медианата на rPFS е 8,1 месеца (95 % CI: 5,7, 8,3). PSA отговорът е 22,1 % (95% CI: 15,6, 29,7).

Въпреки че при някои пациенти има ограничен отговор на лечението с ензалутамид след абиратерон, причината за тази находка понастоящем не е известна. Дизайнът на проучването не може да установи нито пациентите, които е вероятно да имат полза, нито последователността, в която ензалутамид и абиратерон трябва да бъдат оптимално прилагани.

#### Старческа възраст

От 5 110 пациенти в контролираните клинични проучвания, които са били на ензалутамид, 3 988 пациенти (78 %) са на възраст 65 и повече години, а 1 703 пациенти (33 %) са на възраст 75 и повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ензалутамид във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на простатата (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Ензалутамид е слабо разтворим във вода. Разтворимостта на ензалутамид се повишава чрез каприлокапроилови макроглицериди като емулгатор/повърхностноактивно вещество. При неклинични проучвания абсорбцията на ензалутамид се повишава, когато се разтвори в каприлокапроилови макроглицериди.

Фармакокинетиката на ензалутамид е оценена при пациенти с рак на простатата и при здрави доброволци мъже. Средният терминален полуживот ( $t_{1/2}$ ) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 5,8 дни (граница 2,8 до 10,2 дни), а стационарно състояние се достига за приблизително един месец. При ежедневно перорално приложение, ензалутамид кумулира приблизително 8,3-пъти, сравнено с единична доза. Дневните флукутации в плазмените концентрации са ниски (съотношение на пикова към най-ниска концентрация – 1,25). Клирънсът на ензалутамид се осъществява главно чрез чернодробен метаболизъм като се получава активен метаболит, който има еднаква активност с ензалутамид и циркулира при приблизително същите плазмени концентрации като ензалутамид.

#### Абсорбция

Абсорбцията при перорален прием на филмирани таблетки ензалутамид е оценена при здрави мъже доброволци след единична доза ензалутамид от 160 mg филмирани таблетки и е използвано фармакокинетично моделиране и симулация за предвиждане на фармакокинетичния профил при стационарно състояние. На базата на тези предвиждания и на други подкрепящи данни, медианата на времето за достигане на максималните плазмени

концентрации на ензалутамид ( $C_{\max}$ ) е 2 часа (диапазон 0,5 до 6 часа), а фармакокинетичните профили на ензалутамид и на активния му метаболит при стационарно състояние са подобни за филмираните таблетки и меките капсули ензалутамид. След перорален прием на меката капсулна форма (ензалутамид 160 mg дневно) от пациенти с метастатичен CRPC средните плазмени стойности  $C_{\max}$  за стационарно състояние за ензалутамид и активния му метаболит са съответно 16,6 µg/ml (23 % CV) и 12,7 µg/ml (30 % CV).

Въз основа на проучване за баланс на масите при хора, пероралната абсорбция на ензалутамид се изчислява на поне 84,2%. Ензалутамид не е субстрат на ефлуксните транспортери P-гр или BCRP.

Храната няма клинично значим ефект по отношение на степента на абсорбция. В клинични проучвания ензалутамид се прилага без оглед на храненето.

### Разпределение

Средният привиден обем на разпределение (V/F) на ензалутамид при пациенти след единична перорална доза е 110 l (29% CV). Обемът на разпределение на ензалутамид е по-голям от обема на общата вода в тялото, което показва екстензивно екстраваскуларно разпределение. Проучвания при гризачи показват, че ензалутамид и неговият метаболит могат да преминават кръвно-мозъчната бариера.

Ензалутамид е 97% до 98% свързан с плазмените протеини, основно албумин. Активният метаболит е 95% свързан с плазмените протеини. Няма изместване при свързването на протеините между ензалутамид и други лекарствени продукти, които имат висока степен на свързване с плазмените протеини (варфарин, ибупрофен и салицилова киселина) *in vitro*.

### Биотрансформация

Ензалутамид се метаболизира екстензивно. Има два основни метаболита в плазмата при хора: N-дезметил ензалутамид (активен) и производно на карбоксилна киселина (неактивен). Ензалутамид се метаболизира от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A4/5 (вж. точка 4.5), които играят роля в образуването на активния метаболит. *In vitro*, N-дезметил ензалутамид се метаболизира до метаболит на карбоксилна киселина от карбоксилестераза 1, който също играе несъществена роля при метаболизма на ензалутамид до метаболит на карбоксилна киселина. N-дезметил ензалутамид не се метаболизира от CYP ензимите *in vitro*.

В условия на клинична употреба, ензалутамид е силен индуктор на CYP3A4, умерен индуктор на CYP2C9 и CYP2C19, и няма клинично значим ефект върху CYP2C8 (вж. точка 4.5).

### Елиминиране

Средният привиден клирънс (CL/F) на ензалутамид при пациенти е в диапазона от 0,520 до 0,564 l/h.

След перорално приложение на  $^{14}\text{C}$ -ензалутамид, 84,6 % от радиоактивността се възстановява до 77 дни след прилагане: 71,0 % се възстановява в урината (главно като неактивен метаболит, със следи от ензалутамид и активния метаболит), и 13,6 % се възстановява в изпражненията (0,39 % от дозата като непроменен ензалутамид).

*In vitro* данни показват, че ензалутамид не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 и N-дезметил ензалутамид не е субстрат на P-гр или BCRP.

*In vitro* данни показват, че ензалутамид и неговият основен метаболит не инхибират следните транспортери при клинично значими концентрации: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, или OAT1.

### Линейност

В дозовия диапазон от 40 до 160 mg не са наблюдавани големи отклонения от пропорционалност на дозата. Стойностите на  $C_{min}$  на ензалутамид и на активния метаболит в стационарно състояние при отделни пациенти остават постоянни през повече от една година хронично лечение, като показват линейна фармакокинетика във времето, след като вече е достигнато стационарно състояние.

### Бъбречно увреждане

Не е извършено официално проучване с ензалутамид при бъбречно увреждане. Пациентите със серумен креатинин  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) са изключени от клиничните проучвания. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не е необходима корекция на дозата за пациенти със стойности на изчислен креатининов клирънс ( $\text{CrCL}$ )  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (определен по формулата на Cockcroft и Gault). Ензалутамид не е оценяван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) или терминален стадий на бъбречна болест и при лечение на тези пациенти се препоръчва внимание. Малко вероятно е ензалутамид да се отстрани значително чрез интермитентна хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа.

### Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане няма изразен ефект по отношение на общата експозиция на ензалутамид или неговия активен метаболит. Полуживотът на ензалутамид обаче се удвоява при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане сравнено със здрави контроли (10,4 дни, сравнено с 4,7 дни), възможно свързан с повишено тъканно разпределение.

Фармакокинетиката на ензалутамид е проучена при участници с лека ( $N = 6$ ), умерена ( $N = 8$ ) или тежка ( $N = 8$ ) степен на чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh клас A, B или C) на изходно ниво и при 22 участници, съответни контроли с нормална чернодробна функция. След единична перорална доза от 160 mg ензалутамид AUC и  $C_{max}$  на ензалутамид при участниците с лека степен на увреждане се повишават съответно с 5 % и 24 %, а AUC на ензалутамид при участниците с умерена степен на увреждане се повишава с 29 % и  $C_{max}$  намалява с 11 %, а AUC и  $C_{max}$  на ензалутамид при участници с тежка степен на увреждане се повишава съответно с 5 % и се намалява с 41 %, в сравнение със здравите контроли. За сумата на несвързан ензалутамид плюс несвързан активен метаболит, AUC и  $C_{max}$  при участниците с лека степен на увреждане се повишават съответно с 14 % и 19 %, а AUC и  $C_{max}$  при участниците с умерена степен на увреждане се повишава съответно с 14 % и намалява с 17 %, а AUC и  $C_{max}$  при участници с тежка степен на чернодробно увреждане се увеличава съответно с 34 % и намалява с 27 %, в сравнение със здравите контроли.

### Раса

Повечето пациенти в контролираните клинични проучвания ( $> 75 \%$ ) са от европейската раса. Според фармакокинетичните данни от проучвания при японски и китайски пациенти с рак на простатата, няма клинично значими различия в експозицията между популациите. Няма достатъчно данни, за да може да се направи оценка на потенциални различия във фармакокинетиката на ензалутамид при представители на други раси.

### Старческа възраст

При популационния фармакокинетичен анализ на старческа възраст не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта върху фармакокинетиката на ензалутамид.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Лечението на бременни мишки с ензалутамид води до увеличаване на случаите на ембриофетална смърт и до външни и скелетни промени. Не са правени проучвания с ензалутамид върху фертилитета, но при проучвания при плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици) са наблюдавани атрофия, аспермия/хипоспермия и хипертрофия/хиперплазия на репродуктивната система, съответстващи на фармакологичното действие на ензалутамид. При проучвания при мишки (4 седмици), плъхове (4 и 26 седмици) и кучета (4, 13 и 39 седмици), промените в репродуктивните органи, свързани с ензалутамид, са понижени в теглото на органите с атрофия на простатата и епидидима. Наблюдавани са хипертрофия и/или хиперплазия на клетките на Лайдиг при мишки (4 седмици) и кучета (39 седмици). Допълнителните промени в репродуктивните тъкани включват хипертрофия/хиперплазия на хипофизата и атрофия на семенните мехурчета при плъхове и тестикуларна хипоспермия и дегенерация на семиниферните каналчета при кучета. Свързани с пола разлики са наблюдавани при млечните жлези при плъхове (атрофия при мъжките и лобуларна хиперплазия при женските). Промените в репродуктивните органи и при двата вида съответстват на фармакологичното действие на ензалутамид и претърпяват обратно развитие или частично отзвучават след 8-седмичен възстановителен период. Няма други важни промени по отношение на клинична патология или хистопатология в други органи и системи, включително черен дроб, и при двата вида.

Проучвания при бременни плъхове показват, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават във фетусите. След перорално приложение на радиоактивно белязан  $^{14}\text{C}$ -ензалутамид при плъхове на ден 14 от бременността с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност при фетуса е достигната 4 часа след приложението и е по-ниска от тази в плазмата на майката със съотношение тъкани/плазма 0,27. Радиоактивността на фетуса намалява до 0,08 пъти от максималната концентрация 72 часа след приложението.

Проучвания при плъхове в период на лактация показват, че ензалутамид и/или негови метаболити се секретират в млякото на плъхове. След перорално приложение на радиоактивно белязан  $^{14}\text{C}$ -ензалутамид при кърмещи плъхове с доза 30 mg/kg (~ 1,9 пъти максималната доза, показана при хора), максималната радиоактивност в млякото е достигната 4 часа след приложението и е до 3,54-пъти по-висока отколкото тази в плазмата на майката. Резултатите от проучването са показали също, че ензалутамид и/или негови метаболити преминават в тъканите на новородения плъх чрез млякото и впоследствие се елиминират.

Ензалутамид е отрицателен за генотоксичност в стандартен набор на *in vitro* и *in vivo* тестове. В 6-месечно проучване на трансгенни мишки rasH2 ензалутамид не показва канцерогенен потенциал (отсъствие на неопластични находки) при дози до 20 mg/kg дневно ( $\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ), което е довело до нива на плазмена експозиция, подобни на клиничната експозиция ( $\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) при пациенти с mCRPC, получаващи 160 mg дневно.

Ежедневното прилагане на ензалутамид при плъхове за две години, води до повишена честота на неопластични находки. Те включват бенигнен тимом, фиброаденом на млечните жлези, бенигнени тумори на клетките на Лайдиг в тестисите и уротелиален папилом и карцином на пикочния мехур при мъжките; бенигнени тумори на гранулозните клетки в яйчниците при женските и аденом на хипофизния парс дисталис при двата пола. Значимостта за човека на тимома, хипофизния аденом и фиброаденома на млечните жлези, както и уротелиалния папилом и карцинома на пикочния мехур не могат да бъдат отхвърлени.

Ензалутамид не е фототоксичен *in vitro*.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1) тип А (съдържа допълнително натриев лаурил сулфат и полисорбат 80)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910

Макрогол MW 3350

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### 40 mg филмирани таблетки

Блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC, съдържащ 112 филмирани таблетки.

Календарен блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC, съдържащ 112 филмирани таблетки.

Блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC с единични дози, съдържащ 1 x 112 филмирани таблетки.

#### 80 mg филмирани таблетки

Блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC, съдържащ 56 филмирани таблетки.

Календарен блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC, съдържащ 56 филмирани таблетки.

Блистер от алуминий-ОРА/алуминий/PVC с единични дози, съдържащ 1 x 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

С Ензалутамид Viatris не трябва да боравят лица, различни от пациента или полагащите грижи лица. Въз основа на неговия механизъм на действие и ембриофеталната токсичност, наблюдавана при мишки, Ензалутамид Viatris може да увреди развиващия се плод. Жени, които

са бременни или може да забременеят, не трябва да боравят с повредени или отворени капсули Ензалутамид Viatris без защита, например ръкавици (вж. точка 5.3).

Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат, режат или разтрошават.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1842/001  
EU/1/24/1842/002  
EU/1/24/1842/003  
EU/1/24/1842/004  
EU/1/24/1842/005  
EU/1/24/1842/006

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 август 2024 г.  
Дата на последно подновяване: [ДД месец ГГГГ г.]

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

[ММ/ГГГГ]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

PharOS MT Ltd.  
HF62X, Hal Far Industrial Estate  
Birzebbugia BBG3000  
Малта

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки  
ензалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ензалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

112 филмирани таблетки  
1 x 112 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1842/001  
EU/1/24/1842/002  
EU/1/24/1842/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ензалутамид Viartis 40 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки  
ензалуматид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viatris Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

*[Само за календарните опаковки]*

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
| ПН | ПН | ПН | ПН |
| ВТ | ВТ | ВТ | ВТ |
| СР | СР | СР | СР |
| ЧТ | ЧТ | ЧТ | ЧТ |
| ПТ | ПТ | ПТ | ПТ |
| СБ | СБ | СБ | СБ |
| НД | НД | НД | НД |

*[само за блистери с единични дози]*

Перорално приложение

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки  
ензалутамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg ензалутамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки

56 филмирани таблетки  
1 x 56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1842/004  
EU/1/24/1842/005  
EU/1/24/1842/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ензалутамид Viatris 80 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ**

**БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки  
ензалутамид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viatris Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

*[Само за календарните опаковки]*

|    |    |
|----|----|
| ПН | ПН |
| ВТ | ВТ |
| СР | СР |
| ЧТ | ЧТ |
| ПТ | ПТ |
| СБ | СБ |
| НД | НД |

*[само за блистери с единични дози]*

Перорално приложение

## **Б. ЛИСТОВКА**

## **Листовка: информация за пациента**

### **Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки ензалутамид (enzalutamide)**

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Ензалутамид Viatris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ензалутамид Viatris
3. Как да приемате Ензалутамид Viatris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ензалутамид Viatris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Ензалутамид Viatris и за какво се използва**

Ензалутамид Viatris съдържа активното вещество ензалутамид. Ензалутамид Viatris се използва за лечение на възрастни мъже с рак на простатата:

- който вече не отговаря на хормонална терапия или хирургично лечение за понижаване на тестостерона

или

- който се е разпространил към други части на тялото и отговаря на хормонална терапия или хирургично лечение за понижаване на тестостерона

или

- на които им е отстранена простатата или са преминали лъчетерапия и имат бързо нарастващ простатно-специфичен антиген, но ракът не се е разпространил в други части на организма и реагира на хормонална терапия за понижаване на тестостерона.

#### **Как действа Ензалутамид Viatris**

Ензалутамид Viatris е лекарство, което действа чрез блокиране на активността на хормони, наречени андрогени (като тестостерон). Чрез блокиране на андрогените, ензалутамид спира растежа и деленето на простатните ракови клетки.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ензалутамид Viatris**

##### **Не приемайте Ензалутамид Viatris**

- ако сте алергични към ензалутамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте бременна или може да забременеете (вижте ‘Бременност, кърмене и фертилитет’)

## Предупреждения и предпазни мерки

### Гърчове

Гърчове са били съобщени при 6 на всеки 1 000 души, приемащи Ензалутамид Viatris, и при по-малко от 3 на всеки 1 000 души, приемащи плацебо (вижте също „Други лекарства и Ензалутамид Viatris” по-долу и в точка 4, ”Възможни нежелани реакции”).

Ако приемате лекарство, което може да предизвиква гърчове или да предразполага към поява на гърчове (вижте ”Други лекарства и Ензалутамид Viatris”, по-долу).

Ако получите гърч по време на лечение:

Посетете Вашия лекар възможно най-скоро. Вашият лекар може да реши, че трябва да спрете приема на Ензалутамид Viatris.

### Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

При пациенти, получаващи Ензалутамид Viatris са направени редки съобщения за PRES, рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро. (Вижте също точка 4 ‘Възможни нежелани реакции’).

### Риск от нов рак (вторично възникнали първични злокачествени заболявания)

Има съобщения за нови (вторично възникнали) видове рак, включително рак на пикочния мехур и дебелото черво при пациенти, лекувани с Ензалутамид Viatris.

Посетете Вашия лекар колкото може по-скоро, ако забележите признаци на стомашно-чревна кървене, кръв в урината, или ако често чувствате спешна нужда да уринирате, докато приемате Ензалутамид Viatris.

### Трудности при гълтането, свързани с лекарствената форма на продукта

Има съобщения за пациенти, изпитали трудност при гълтането на това лекарство, включително съобщения за задавяне. Трудностите при гълтането или случаите на задавяне са по-често наблюдавани при пациенти, получаващи капсули, което може да е свързано с по-големия размер на продукта. Гълтайте таблетките цели с достатъчно количество вода.

Говорете с Вашия лекар преди прием на Ензалутамид Viatris

- ако някога сте развивали тежък кожен обрив или белене на кожата, образуване на мехури и/или афти в устата след прием на Ензалутамид Viatris или други лекарства
- ако приемате никакви лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, аценокумарол, клопидогрел)
- ако използвате химиотерапия като доцетаксел
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате проблеми с бъбреците

Моля, кажете на Вашия лекар, ако имате:

заболяване на сърцето или кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия) или се лекувате с лекарства за тези заболявания. Рискът от ритъмни проблеми може да се увеличи, когато се използва Ензалутамид Viatris.

Ако сте алергичен към ензалутамид, това може да доведе до обрив или подуване на лицето, езика, устните или гърлото. Ако сте алергичен към ензалутамид или към някоя от другите съставки на това лекарство, не приемайте Ензалутамид Viatris.

Сериозен кожен обрив или белене на кожата, образуване на мехури и/или афти в устата, включително синдром на Stevens-Johnson, са били съобщавани във връзка с лечението с Ензалутамид Viatris. Спрете приема на Ензалутамид Viatris и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.



**Ако нещо от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.**

#### **Деца и юноши**

Това лекарство не е предназначено за употреба от деца и юноши.

#### **Други лекарства и Ензалутамид Viatris**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Вие трябва да знаете имената на лекарствата, които приемате. Носете със себе си списък с тях, за да го покажете на Вашия лекар, когато Ви се назначава ново лекарство. Не трябва да започвате или да спирате приема на никое лекарство преди да говорите с лекаря, който е назначил Ензалутамид Viatris.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства. Когато се приемат по същото време като Ензалутамид Viatris, тези лекарства може да повишат риска от гърч:

- Определени лекарства, използвани за лечение на астма и други заболявания на дихателните пътища (напр. аминофилин, теофилин).
- Лекарства, използвани за лечение на определени психични разстройства като депресия и шизофрения (напр. клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, бупропион, литий, хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, миртазапин).
- Определени лекарства за лечение на болка (напр. петидин)

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните лекарства. Тези лекарства може да повлияят ефекта на Ензалутамид Viatris или Ензалутамид Viatris може да повлияе ефекта на тези лекарства.

Това включва определени лекарства, използвани за:

- Понижаване на холестерола (напр. гемфиброзил, аторвастатин, симвастатин)
- Лечение на болка (напр. фентанил, трамадол)
- Лечение на рак (напр. кабазитаксел)
- Лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Лечение на определени психични разстройства като тежка тревожност или шизофрения (напр. диазепам, мидазолам, халоперидол)
- Лечение на нарушения на съня (напр. золпидем)
- Лечение на сърдечни заболявания или за понижаване на кръвното налягане (напр. бизопролол, дигоксин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, пропранолол, верапамил)
- Лечение на сериозно заболяване, свързано с възпаление (напр. дексаметазон, преднизолон)
- Лечение на ХИВ инфекция (напр. индинавир, ритонавир)
- Лечение на бактериални инфекции (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Лечение на тиреоидни нарушения (напр. левотироксин)
- Лечение на подагра (напр. колхицин)
- Лечение на стомашни разстройства (напр. омепразол)
- Профилактика на сърдечни заболявания или мозъчен удар (дабигатран етексилат)
- Предпазване от отхвърляне на органи след трансплантация (напр. такролимус)

Ензалутамид Viatris може да взаимодейства с някои лекарства, използвани за лечение на ритъмни нарушения на сърцето (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол) или може да увеличи риска от сърдечни ритъмни проблеми, когато се използва с някои други лекарства [напр. метадон, (използван за облекчаване на болка и част от детоксикация при наркотична

зависимост), моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици (използвани при тежки психични заболявания)].

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе. Дозата на Ензалутамид Viatris или на някое от другите лекарства, които приемате, може да е необходимо да бъде променена.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

- **Ензалутамид Viatris не е предназначен за приложение при жени.** Това лекарство може да причини увреждане на плода или потенциално прекъсване на бременност, ако се приема от бременни жени. Не трябва да се приема от жени, които са бременни, може да забременеят или които кърмят.
- Възможно е това лекарство да има ефект върху фертилитета при мъже.
- Ако имате сексуален контакт с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта по време на лечението и в продължение на 3 месеца след лечение с това лекарство. Ако имате сексуален контакт с бременна жена, използвайте презерватив за защита на плода.
- Жените, полагащи грижи за пациента, да видят точка 3 “Как да приемате Ензалутамид Viatris” за начин на работа и употреба

### **Шофиране и работа с машини**

Ензалутамид Viatris може да повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщени са гърчове при пациенти, приемащи Ензалутамид Viatris.

Ако при Вас съществува по-голям риск от гърчове, трябва да говорите с Вашия лекар.

### **Ензалутамид Viatris съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Ензалутамид Viatris**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 160 mg (четири филмирани таблетки от 40 mg или две филмирани таблетки от 80 mg), приемани по едно и също време веднъж дневно.

### **Прием на Ензалутамид Viatris**

- Поглъщайте таблетките цели с достатъчно количество вода.
- Недейте да режете, разтрошавате или дъвчете таблетките преди поглъщане.
- Ензалутамид Viatris може да се приема със или без храна.
- С Ензалутамид Viatris не трябва да боравят лица, различни от пациента или лицата, полагащи грижи за него. Жени, които са бременни или може да забременеят, не трябва да боравят със счупени или повредени таблетки Ензалутамид Viatris, ако не носят предпазни средства като ръкавици.

Вашият лекар може да Ви предпише също и други лекарства, докато приемате Ензалутамид Viatris.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ензалутамид Viatris**

Ако приемете повече таблетки от назначеното, спрете приема на Ензалутамид Viatris и се свържете с Вашия лекар. Може да имате повишен риск от гърчове или други нежелани ефекти.

### **Ако сте пропуснали да приемете Ензалутамид Viatris**

- Ако сте пропуснали да приемете Ензалутамид Viatris в обичайното време, приемете Вашата обичайна доза възможно най-скоро след като си спомните.

- Ако сте пропуснали да приемете Ензалутамид Viatris за целия ден, приемете Вашата обичайна доза на следващия ден.
- Ако сте пропуснали да приемете Ензалутамид Viatris за повече от един ден, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.
- **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Ензалутамид Viatris**

Не спирайте приема на това лекарство, докато Вашия лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Гърчове**

Гърчове са били съобщени при 6 на всеки 1 000 души, приемащи Ензалутамид Viatris, и при по-малко от 3 на всеки 1 000 души, приемащи плацебо.

Гърчовете са по-вероятни, ако приемете повече от препоръчителна доза от това лекарство, ако приемате някои други лекарства или ако имате по-висок от обичайния риск от гърч.

**Ако получите гърч**, консултирайте се с Вашия лекар възможно най-скоро. Вашият лекар може да прецени, че трябва да спрете приема на Ензалутамид Viatris.

##### **Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)**

При пациенти, лекувани с Ензалутамид Viatris има редки съобщения за PRES (може да засегне до 1 на 1000 души), рядко, обратимо състояние, засягащо мозъка. Ако имате гърчове, влошаващо се главоболие, обърканост, ослепяване или други зрителни нарушения, моля консултирайте се с Вашия лекар, възможно най-скоро.

##### **Други възможни нежелани реакции включват:**

##### **Много честоти (може да засегнат повече от 1 от 10 души)**

Умора, падания, счупване на костите, горещи вълни, високо кръвно налягане

##### **Честоти (може да засегнат до 1 от 10 души)**

Главоболие, чувство за тревожност, суха кожа, сърбеж, трудности при запомняне, блокиране на артериите на сърцето (ишемична болест на сърцето), увеличаване на гърдите при мъжете (гинекомастия), болка в зърната, чувствителност на гърдите, симптом на синдрома на неспокойните крака (неконтролирано желание за движение на част от тялото, обикновено крака), понижена концентрация, разсеяност, промяна в усещането за вкус, затруднена мисловна дейност.

##### **Нечестоти (може да засегнат до 1 от 100 души)**

Халюцинации, нисък брой бели кръвни клетки, повишени нива на чернодробни ензими при кръвен тест (признак на чернодробни проблеми)

##### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

Мускулна болка, мускулни спазми, мускулна слабост, болка в гърба, промени в ЕКГ (удължаване на QT интервала), трудност при гълтането на това лекарство, включително задавяне, разстроен стомах, включително позив за повръщане (гадене), кожна реакция, която е причина за образуването на червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „бивоолско око“ — тъмночервен център, около който има по-светли червени

кръгове (мултиформен еритем), или друга сериозна кожна реакция, проявяваща се като червеникави, плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, които могат да се предшестваат от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Stevens-Johnson), обрив, повръщане, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, намален брой тромбоцити (което повишава риска от кървене или образуване на синини), диария, намален апетит.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Ензалутамид Viatris**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Ензалутамид Viatris**

Активно вещество: ензалутамид.

Всяка филмирана таблетка Ензалутамид Viatris 40 mg съдържа 40 mg ензалутамид.

Всяка филмирана таблетка Ензалутамид Viatris 80 mg съдържа 80 mg ензалутамид.

Други съставки са:

- Ядро на таблетката: съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1) тип А (съдържа допълнително натриев лаурил сулфат и полисорбат 80), колоиден силициев диоксид безводен, целулоза, микрокристална, кроскармелоза натрий (вижте точка 2, „Ензалутамид Viatris съдържа натрий“) и магнезиев стеарат.
- Покритие на таблетката: хипромелоза 2910, макрогол MW 3350, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172) и талк.

#### **Как изглежда Ензалутамид Viatris и какво съдържа опаковката**

Ензалутамид Viatris 40 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли и с вдлъбнато релефно означение „40“ от едната страна, с диаметър приблизително 10 mm. Те се предлагат в опаковки, съдържащи блистери със 112 таблетки, календарни блистери, съдържащи 112 таблетки, или блистери с единични дози, съдържащи 1 x 112 таблетки.

Ензалутамид Viatris 80 mg филмирани таблетки са жълти, овални и с вдлъбнато релефно означение „80“ от едната страна, с размери приблизително 17 mm x 9 mm. Те се предлагат в опаковки, съдържащи блистери с 56 таблетки, календарни блистери, съдържащи 56 таблетки, или блистери с единични дози, съдържащи 1 x 56 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Viatriis Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Ирландия

**Производител**

PharOS MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Малта

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatriis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

**Danmark**

Viatriis ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp.z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatriis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.