

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ενζαλουταμίδης.

Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ενζαλουταμίδης.

Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ενζαλουταμίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «40» στη μία πλευρά, με διάμετρο περίπου 10 mm

Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «80», στη μία πλευρά, με διαστάσεις περίπου 17 mm x 9 mm

Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το «160» στη μία πλευρά, με διαστάσεις περίπου 23 mm x 11 mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Enzalutamide Viatris ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (nmHSPC) με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (BCR) σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ευνοουχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1).

- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με ενζαλουταμίδη και η επίβλεψη αυτής πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς έμπειρους στην ιατρική θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg ενζαλουταμίδης (τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40 mg ή δυο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80 mg ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 160 mg) ως εφάπαξ από στόματος ημερήσια δόση.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH) θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών με CRPC ή mHSPC, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Οι ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με Enzalutamide Viatris με ή χωρίς ανάλογο LHRH. Για ασθενείς που λαμβάνουν Enzalutamide Viatris με ή χωρίς ανάλογο LHRH, η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί εφόσον δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του PSA ($< 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά όταν το PSA έχει αυξηθεί σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως ριζική προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία πρώτης γραμμής. Εάν το PSA είναι ανιχνεύσιμο ($\geq 0,2$ ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν ένας ασθενής παραλείψει να πάρει το Enzalutamide Viatris τη συνήθη ώρα, η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στη συνήθη ώρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία δόση για μία ολόκληρη ημέρα, η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 ή μία μη ανεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, η δόση πρέπει να διακόπτεται για μία εβδομάδα ή έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 2 , και στη συνέχεια να επαναληφθεί η ίδια ή μία μειωμένη δόση (120 mg ή 80 mg), εάν αυτό αιτιολογείται.

Ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς CYP2C8

Εάν είναι εφικτό, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχρησιμοποιηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της ενζαλουταμίδης πρέπει να μειωθεί στα 80 mg μία φορά ημερησίως. Εάν η συγχρησιμοποίηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 διακοπεί, η δόση της ενζαλουταμίδης πρέπει να επιστρέψει στη δόση που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A, B ή Γ κατά Child-Pugh, αντίστοιχα). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της ενζαλουταμίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ενζαλουταμίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η ένδειξη της θεραπείας του CRPC, του mHSPC ή του nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου αφορά σε ενήλικες άνδρες.

Τρόπος χορήγησης

Το Enzalutamide Viatris προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται αλλά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού, και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη (στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.6 και 6.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων

Η χρήση της ενζαλουταμίδης έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενζαλουταμίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή της ενζαλουταμίδης σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Δευτερογενείς Κύριες Κακοήθειες

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοηθειών σε ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και κακοήθες μελάνωμα (0,2%).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε άμεσα τον ιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημεία γαστρεντερικής αιμορραγίας, μακροσκοπική αιματοουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή έπειξη για ούρηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενζαλουταμίδη.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ενζαλουταμίδη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην

παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με ενζαλουταμίδη. Η ταυτόχρονη χρήση της ενζαλουταμίδης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορείς (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ενζαλουταμίδη συγχωρηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η ενζαλουταμίδη δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της ενζαλουταμίδης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος

Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ασταθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά *New York Heart Association* (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\geq 45\%$, βραδυκαρδία ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν η ενζαλουταμίδη συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT

Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) πριν την έναρξη της ενζαλουταμίδης.

Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης της ενζαλουταμίδης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχωρήγηση της ενζαλουταμίδης δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσεταξέλη.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Με τη θεραπεία με ενζαλουταμίδη, έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Εάν εκδηλωθούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτή την αντίδραση, η ενζαλουταμίδη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης εναλλακτικής θεραπείας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται οίδημα προσώπου, γλώσσας, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με ενζαλουταμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου

Τα αποτελέσματα της μελέτης EMBARK συνιστούν ότι η ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων δεν είναι ισοδύναμες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με nmHSPC με υψηλού κινδύνου BCR (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η ενζαλουταμίδη σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων θεωρείται η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή εκτός από τις περιπτώσεις στις οποίες η προσθήκη θεραπείας στέρησης ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε μη αποδεκτή τοξικότητα ή κίνδυνο.

Δυσφαγία που σχετίζεται με τη μορφή του σκεύασματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση της ενζαλουταμίδης, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση και τα επεισόδια πνιγμού αναφέρθηκαν κυρίως για τη μορφή του καψακίου, η οποία σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκεύασματος. Θα πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην ενζαλουταμίδη

Αναστολείς του CYP2C8

Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της ενζαλουταμίδης και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά την από στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίλης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της ενζαλουταμίδης αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της ενζαλουταμίδης μειώθηκε κατά 18%. Για το σύνολο της αδέσμευτης ενζαλουταμίδης με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ενζαλουταμίδη. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχρησιμοποιείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της ενζαλουταμίδης πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP3A4

Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της ενζαλουταμίδης. Μετά την από στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της ενζαλουταμίδης αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της αδέσμευτης ενζαλουταμίδης με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν η ενζαλουταμίδη συγχρησιμοποιείται με αναστολείς του CYP3A4.

Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4

Μετά την από στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της ενζαλουταμίδης μαζί με τον ενεργό μεταβολίτη της, μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η ενζαλουταμίδα συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4.

Δυνητική επίδραση της ενζαλουταμίδης στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγή ενζύμων

Η ενζαλουταμίδα είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρείας χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαχθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδινό 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -συζευγμένα γλυκουρονίδια). Ορισμένοι μεταφορείς μπορούν επίσης να επαχθούν, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική αντίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2) και το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1).

In vivo μελέτες έχουν δείξει ότι η ενζαλουταμίδα είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχορήγηση ενζαλουταμίδης (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S-βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, η ενζαλουταμίδα (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλεβίως χορηγούμενης ντοσεταξέλης (75 mg/m² με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της ντοσεταξέλης μειώθηκε κατά 12% [γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)] ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,11)].

Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων.

Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε:

- Αναλγητικά (π.χ. φαιτανύλη, τραμαδόλη)
- Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη)
- Αντιθρομβωτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη)
- β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη)
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη)
- Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη)
- Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Αντικα HIV (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη)

- Ανοσοκατασταλτικά (π.χ. τακρόλιμους)
- Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη)
- Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)

Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της ενζαλουταμίδης μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της ενζαλουταμίδης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεων (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με ενζαλουταμίδα, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της ενζαλουταμίδης (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της ενζαλουταμίδης. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με ενζαλουταμίδα.

Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8

Η ενζαλουταμίδα (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιωγλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιωγλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4%, αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με την ενζαλουταμίδα.

Υποστρώματα της P-gp

In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η ενζαλουταμίδα μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Μια ήπια ανασταλτική δράση της ενζαλουταμίδης, σε σταθερή κατάσταση, στην P-gp παρατηρήθηκε σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση διγοξίνης που περιέχει ανιχνευτή με υποστρώμα της P-gp πριν και ταυτόχρονα με την ενζαλουταμίδα (η συγχωρήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg ενζαλουταμίδης). Τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας υγρής χρωματογραφίας-δίδυμης φασματομετρίας μάζας. Η AUC και η C_{max} της διγοξίνης αυξήθηκαν κατά 33% και 17%, αντίστοιχα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, ετεζιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχωρηγούνται με ενζαλουταμίδα και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Επίδραση στις εργαστηριακές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδα, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με διγοξίνη, έχουν διαπιστωθεί ψευδώς αυξημένα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα με τη δοκιμή ανοσοπροσδιορισμού μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (CMIA). Συνεπώς, τα αποτελέσματα των επιπέδων διγοξίνης στο πλάσμα που προκύπτουν από τη CMIA πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με άλλον τύπο δοκιμής πριν από οποιαδήποτε ενέργεια σχετικά με τις δόσεις διγοξίνης.

Υποστρώματα της BCRP

Σε σταθερή κατάσταση, η ενζαλουταμίδα δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση στο υπόστρωμα του ανιχνευτή πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) ροσουβαστατίνης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση ροσουβαστατίνης πριν και ταυτόχρονα με ενζαλουταμίδα (η συγχωρήγηση ακολούθησε τουλάχιστον 55 ημέρες άπαξ ημερησίως δόσης 160 mg ενζαλουταμίδης). Η AUC της ροσουβαστατίνης μειώθηκε κατά 14%, ενώ η C_{max} αυξήθηκε κατά 6%. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν υπόστρωμα της BCRP συγχωρηγείται με την ενζαλουταμίδα.

Υποστρώματα των MRP2, OAT3 και OCT1

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η αναστολή της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστηματικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση της ενζαλουταμίδης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*) όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδα) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε ενζαλουταμίδα

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην ενζαλουταμίδα. Σε κλινικές δοκιμές, η ενζαλουταμίδα χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για τη χρήση της ενζαλουταμίδης κατά την κύηση και το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Το παρόν φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό εάν η ενζαλουταμίδα ή οι μεταβολίτες της είναι παρόντες στο σπέρμα. Απαιτείται προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με ενζαλουταμίδα εάν ο ασθενής επιδίδεται σε σεξουαλική δραστηριότητα με έγκυο γυναίκα. Εάν ο ασθενής επιδίδεται σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείται προφυλακτικό και μία επιπλέον μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Η ενζαλουταμίδα δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Η ενζαλουταμίδα αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες (βλ. παραγράφους 4.3, 5.3 και 6.6).

Θηλασμός

Η ενζαλουταμίδα δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η ενζαλουταμίδα βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ενζαλουταμίδα και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ενζαλουταμίδα επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ενζαλουταμίδα ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς έχουν αναφερθεί ψυχιατρικά και νευρολογικά συμβάντα συμπεριλαμβανομένης

της επιληπτικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους να εκδηλώσουν ένα ψυχιατρικό ή νευρολογικό συμβάν κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της ενζαλουταμίδης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, πτώση και κεφαλαλγία. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο και επιληπτικές κρίσεις.

Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδα, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδα.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson με τη θεραπεία με ενζαλουταμίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστής συχνότητας *: θρομβοπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας *: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας *: μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: κεφαλαλγία Συχνές: επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, δυσγευσία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, νοητική διαταραχή Όχι συχνές: επιληπτικές κρίσεις [‡] Μη γνωστής συχνότητας *: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχαιμική καρδιακή νόσος [†] Μη γνωστής συχνότητας *: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Γαστρεντερικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας *: δυσφαγία [∞] , ναυτία, έμετος, διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ξηρό δέρμα, κνησμός Μη γνωστής συχνότητας *: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα [‡] Μη γνωστής συχνότητας *: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναιομαστία, άλγος θηλής μαστού [#] , ευαισθησία του μαστού [#]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάντληση, κόπωση
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

¥ Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.

† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Έμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσο», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαioποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στηθάγχη, στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκληρόνωση στεφανιαίας αρτηρίας.

‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα οστά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ενζαλουταμίδης ως μονοθεραπείας.

∞ Έχουν υπάρξει αναφορές για δυσφαγία, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Και τα δύο επεισόδια αναφέρθηκαν κυρίως με τη μορφή του καψακίου, το οποίο σχετίζεται ενδεχομένως με το μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Επιληπτική κρίση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 31 (0,6%) από τους 5.112 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg ενζαλουταμίδης εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τέσσερις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδα εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης.

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδα εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες.

Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ενζαλουταμίδα μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η ενζαλουταμίδα και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Ισχαιμική Καρδιακή Νόσος

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδη και ADT συγκριτικά με 2,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκαπέντε (0,4%) ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και ADT και 3 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Στη μελέτη EMBARK, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη συγκριτικά με 10,7% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη. Ένας (0,3%) ασθενής που έλαβε θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη, ένας (0,3%) ασθενής που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και λευπρολίδη και ένας (0,3%) ασθενής που έλαβε μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Γυναικομαστία

Στη μελέτη EMBARK, γυναικομαστία (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 31 από τους 353 ασθενείς (8,8%) που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη συγκριτικά με 163 από τους 354 ασθενείς (46%) που έλαβαν μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη δεν παρατηρήθηκε γυναικομαστία 3ου βαθμού ή ανώτερου, ενώ παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή (0,3%) που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και λευπρολίδη και σε 3 ασθενείς (0,8%) που έλαβαν μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη.

Άλγος θηλής μαστού

Στη μελέτη EMBARK, άλγος θηλής μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 13 από τους 353 ασθενείς (3,7%) που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη συγκριτικά με 54 από τους 354 ασθενείς (15,3%) που έλαβαν μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη, ή μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη, δεν παρατηρήθηκε άλγος θηλής μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Ευαισθησία του μαστού

Στη μελέτη EMBARK, ευαισθησία του μαστού (κάθε βαθμού) παρατηρήθηκε σε 4 από τους 353 ασθενείς (1,1%) που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη συγκριτικά με 51 από τους 354 ασθενείς (14,4%) που έλαβαν μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη. Σε κανέναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενζαλουταμίδη και λευπρολίδη, ή μονοθεραπεία με ενζαλουταμίδη, δεν παρατηρήθηκε ευαισθησία του μαστού 3ου βαθμού ή ανώτερου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει αντίδοτο για την ενζαλουταμίδη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με ενζαλουταμίδη πρέπει να σταματήσει και γενικά υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να ξεκινήσουν, λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημίσειας ζωής των 5,8 ημερών. Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων μετά από υπερδοσολογία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές ορμονών και συναφείς παράγοντες, αντι-ανδρογόνα, κωδικός ATC: L02BB04.

Μηχανισμός δράσης

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι ευαίσθητος στα ανδρογόνα και ανταποκρίνεται στην αναστολή της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων. Παρά το χαμηλό ή ακόμη και το μη ανιχνεύσιμο επίπεδο των ανδρογόνων στον ορό, η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων συνεχίζει να προωθεί την εξέλιξη της νόσου. Η διέγερση της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων απαιτεί πυρηνικό εντοπισμό και δέσμευση του DNA. Η ενζαλουταμίδα είναι ένας ισχυρός αναστολέας της σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα των ανδρογόνων που εμποδίζει διάφορα στάδια στο σηματοδοτικό μονοπάτι του υποδοχέα των ανδρογόνων. Η ενζαλουταμίδα αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση των ανδρογόνων στους υποδοχείς των ανδρογόνων, και επομένως αναστέλλει την πυρηνική μετατόπιση των ενεργοποιημένων υποδοχέων και αναστέλλει τη σύνδεση του ενεργοποιημένου υποδοχέα των ανδρογόνων με DNA ακόμη και στην ρύθμιση της υπερέκφρασης του υποδοχέα των ανδρογόνων και σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη ανθεκτικά σε αντι-ανδρογόνα. Η θεραπεία με ενζαλουταμίδα μειώνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του προστάτη και μπορεί να προκαλέσει θάνατο στα καρκινικά κύτταρα και υποχώρηση του όγκου. Σε προκλινικές μελέτες η ενζαλουταμίδα στερείται της δράσης του αγωνιστή στον υποδοχέα των ανδρογόνων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 3 (AFFIRM), ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη χημειοθεραπεία με ντοσεταξέλη, το 54% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδα, έναντι 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν τουλάχιστον 50% μείωση από τη μέση τιμή των επιπέδων PSA.

Σε μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης 3 (PREVAIL) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν ενζαλουταμίδα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, $p < 0,0001$).

Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 2 (TERRAIN) οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και έλαβαν ενζαλουταμίδα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενη ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδα, 82,1% έναντι 20,9% (διαφορά = 61,2%, $p < 0,0001$).

Σε μια δοκιμή μονού σκέλους (9785-CL-0410) οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων με αμπιρατερόνη (συν πρεδνιζόνη), το 22,4% παρουσίασε μείωση $\geq 50\%$ από τα αρχικά επίπεδα PSA. Σύμφωνα με το προηγούμενο ιστορικό χημειοθεραπείας, τα ποσοστά των ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ των επιπέδων PSA ήταν 22,1% και 23,2%, για τις ομάδες ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και για τις ομάδες ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-09 (STRIVE) μη μεταστατικού και μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερο συνολικό ποσοστό επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης PSA (οριζόμενο ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν βικαλουταμίδα, 81,3% έναντι 31,3% (διαφορά = 50,0%, $p < 0,0001$).

Στην κλινική δοκιμή MDV3100-14 (PROSPER) μη μεταστατικού CRPC, οι ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδα κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβεβαιωμένης απόκρισης PSA (οριζόμενο

ως μια μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή), σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 76,3% έναντι 2,4% (διαφορά = 73,9%, $p < 0,0001$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ενζαλουταμίδης τεκμηριώθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες φάσης 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] που διεξήχθησαν σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη υπό εξέλιξη, οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία στέρησης ανδρογόνων [ανάλογο LHRH ή έπεται από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή]. Στη μελέτη PREVAIL εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, ενώ στη μελέτη AFFIRM εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό CRPC που είχαν λάβει προηγουμένως ντοσεταξέλη και στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν ασθενείς με μη μεταστατικό CRPC. Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με mHSPC τεκμηριώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 3 [MDV3100-13 (EMBARC)] κατέδειξε την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει ένα ανάλογο της LHRH ή είχαν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

Στα σκέλη ενεργού θεραπείας, το Enzalutamide Viatris χορηγήθηκε από στόματος σε δόση 160 mg ημερησίως. Στις πέντε κλινικές μελέτες (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM και PREVAIL), οι ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο στο σκέλος ελέγχου και δεν χρειάστηκε να λαμβάνουν πρεδνιζόνη.

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA στον ορό από μόνες τους δεν αποτελούν πάντοτε παράγοντα πρόβλεψης του κλινικού οφέλους. Ως εκ τούτου, στις πέντε μελέτες υπήρξε η σύσταση οι ασθενείς να συνεχίσουν να λαμβάνουν τις θεραπείες τους στο πλαίσιο της μελέτης μέχρι την ικανοποίηση των κριτηρίων αναστολής ή διακοπής, όπως αυτά προσδιορίζονται παρακάτω για κάθε μελέτη.

Μελέτη MDV3100-13 (EMBARC) (ασθενείς με μη μεταστατικό HSPC με BCR υψηλού κινδύνου)

Στη μελέτη EMBARK εντάχθηκαν 1.068 ασθενείς με nmHSPC με BCR υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν θεραπεία με από στόματος ενζαλουταμίδα σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 355), από στόματος ενζαλουταμίδα σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως ως μονοθεραπεία ανοικτής επισημάνσης (N = 355) ή από στόματος εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως μαζί με ADT (N = 358) (ADT οριζόμενο ως λευπρολίδη). Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) ή και τα δύο, με θεραπευτικό σκοπό. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιβεβαιωμένη μη μεταστατική νόσο με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR), σε συνδυασμό με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (οριζόμενη από χρόνο διπλασιασμού του PSA ≤ 9 μήνες). Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν τιμές PSA ≥ 1 ng/ml εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ριζική προστατεκτομή (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο του προστάτη ή τιμές PSA τουλάχιστον 2 ng/ml πάνω από το ναδίρ εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία μόνο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή και ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία διάσωσης όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν βάσει του PSA κατά τη διαλογή (≤ 10 ng/ml έναντι > 10 ng/ml), του χρόνου διπλασιασμού του PSA (≤ 3 μήνες έναντι > 3 μήνες έως ≤ 9 μήνες) και της προηγούμενης ορμονοθεραπείας (προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι μη προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν μη ανιχνεύσιμες ($< 0,2$ ng/ml) την εβδομάδα 36, η θεραπεία αναστάλη την εβδομάδα 37 και, στη συνέχεια, ξεκίνησε ξανά όταν οι τιμές του PSA αυξήθηκαν σε $\geq 2,0$ ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή ή σε $\geq 5,0$ ng/ml για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε προστατεκτομή. Για ασθενείς των οποίων οι τιμές PSA ήταν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), η θεραπεία συνεχίστηκε χωρίς αναστολή μέχρι την επίτευξη των κριτηρίων οριστικής διακοπής της θεραπείας. Η θεραπεία

διακόπηκε οριστικά όταν επιβεβαιώθηκε ακτινολογική εξέλιξη με κεντρική αξιολόγηση κατόπιν της αρχικής τοπικής ανάγνωσης.

Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Η συνολική διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 69 έτη (εύρος: 49,0 – 93,0). Οι περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Λευκοί (83,2%), ενώ 7,3% ήταν Ασιάτες και 4,4% ήταν Μαύροι. Ο διάμεσος χρόνος διπλασιασμού του PSA ήταν 4,9 μήνες. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε οριστική θεραπεία με ριζική προστατεκτομή, το 75% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της βραχυθεραπείας) και το 49% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως και στις δύο θεραπείες. Το τριάντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν βαθμολογία Gleason ≥ 8 . Η βαθμολογία Κατάστασης Απόδοσης κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG PS) ήταν 0 για το 92% των ασθενών και 1 για το 8% των ασθενών κατά την έναρξη στη μελέτη.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενζαλουταμίδα και ADT σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT. Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο στη μελέτη, όποιο συνέβαινε πρώτο.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ελέγχθηκαν για πολλαπλότητα και αξιολογήθηκαν ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος έως την πρώτη χρήση νέας αντισεπλαστικής θεραπείας και η συνολική επιβίωση. Επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ελέγχθηκε για πολλαπλότητα ήταν η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενζαλουταμίδα ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο και ADT.

Ο συνδυασμός ενζαλουταμίδης και ADT καθώς και ως μονοθεραπεία κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT. Τα κύρια δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδα και ADT, εικονικό φάρμακο και ADT ή ενζαλουταμίδα ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

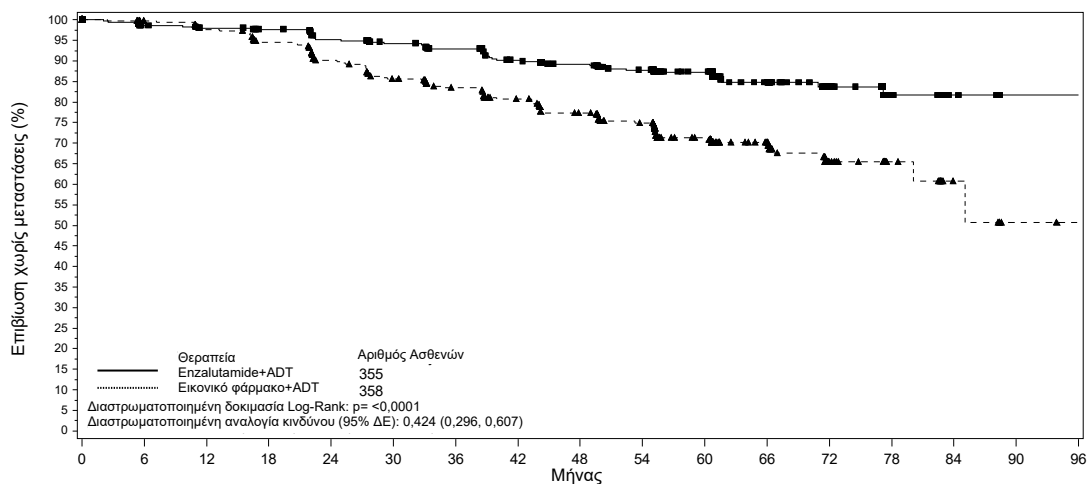
	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
Επιβίωση χωρίς Μεταστάσεις¹			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (85,1, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,42 (0,30, 0,61)	--	0,63 (0,46, 0,87)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049

	Enzalutamide και ADT (N = 355)	Εικονικό φάρμακο και ADT (N = 358)	Enzalutamide ως μονοθεραπεία (N = 355)
Διάστημα έως την Εξέλιξη του PSA⁶			
Αριθμός συμβάντων (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,07 (0,03, 0,14)	--	0,33 (0,23, 0,49)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Διάστημα έως την Έναρξη Νέας Αντινεοπλασματικής Θεραπείας			
Αριθμός συμβάντων (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ³	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)	76,2 (71,3, Δ/Ε)	Δ/Ε (Δ/Ε, Δ/Ε)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (95% ΔΕ) ⁴	0,36 (0,26, 0,49)	--	0,54 (0,41, 0,71)
Τιμή p για σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

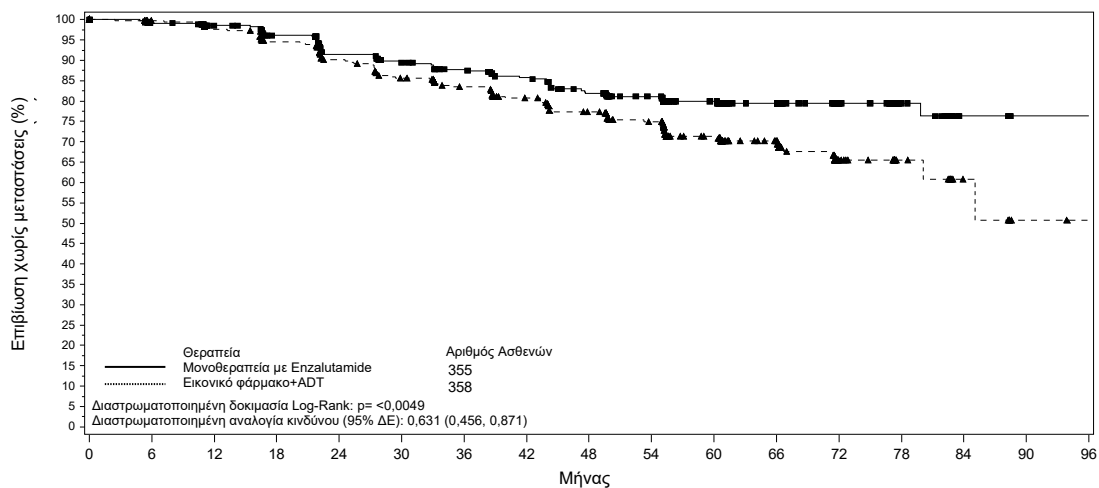
1. Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 61 μηνών.
2. Με βάση το πρώιμο συμβάλλον συμβάν (ακτινολογική εξέλιξη ή θάνατος).
3. Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier.
4. Η αναλογία κινδύνου βασίζεται σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
5. Η αμφίπλευρη τιμή p βασίζεται σε μια δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη κατά PSA κατά τη διαλογή, χρόνο διπλασιασμού του PSA και προηγούμενη ορμονοθεραπεία.
6. Με βάση την εξέλιξη του PSA σε συμμόρφωση με τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας 2 για τις κλινικές δοκιμές καρκίνου του προστάτη.
7. Με βάση την πρώτη χρήση της αντινεοπλασματικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη μετά την αρχική αξιολόγηση.

Στην τελική ανάλυση (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 94,0 μήνες) ο συνδυασμός ενζαλουταμίδης και ADT κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT [HR = 0,60, (95% ΔΕ: 0,44, 0,80), p = 0,0006]. Η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος του συνδυασμού ενζαλουταμίδης και ADT και ήταν 117,5 μήνες (95% ΔΕ: 109,8, NR) στο σκέλος του συνδυασμού εικονικού φαρμάκου και ADT (Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με ενζαλουταμίδα ως μονοθεραπεία σε σύγκριση με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και ADT (HR = 0,83, 95% ΔΕ: 0,63-1,10) (Εικόνα 4).



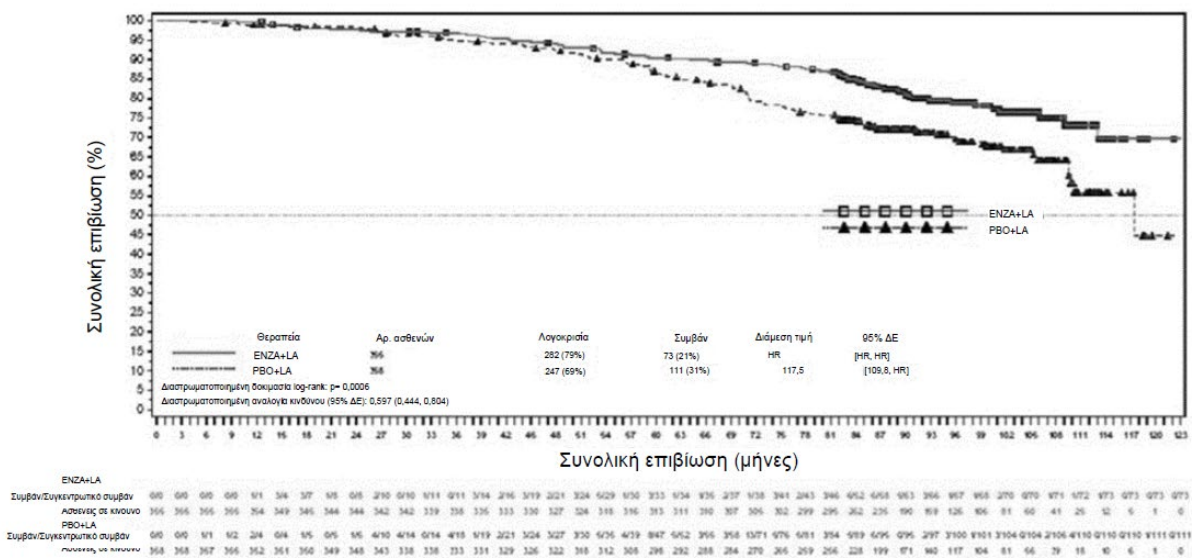
Enzalutamide+ADT																			
Ασθενείς σε Κίνδυνο	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0	0	0
Εικονικό φάρμακο+ADT																			
Ασθενείς σε Κίνδυνο	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0	0	0

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με ενζαλουταμίδη και ADT έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

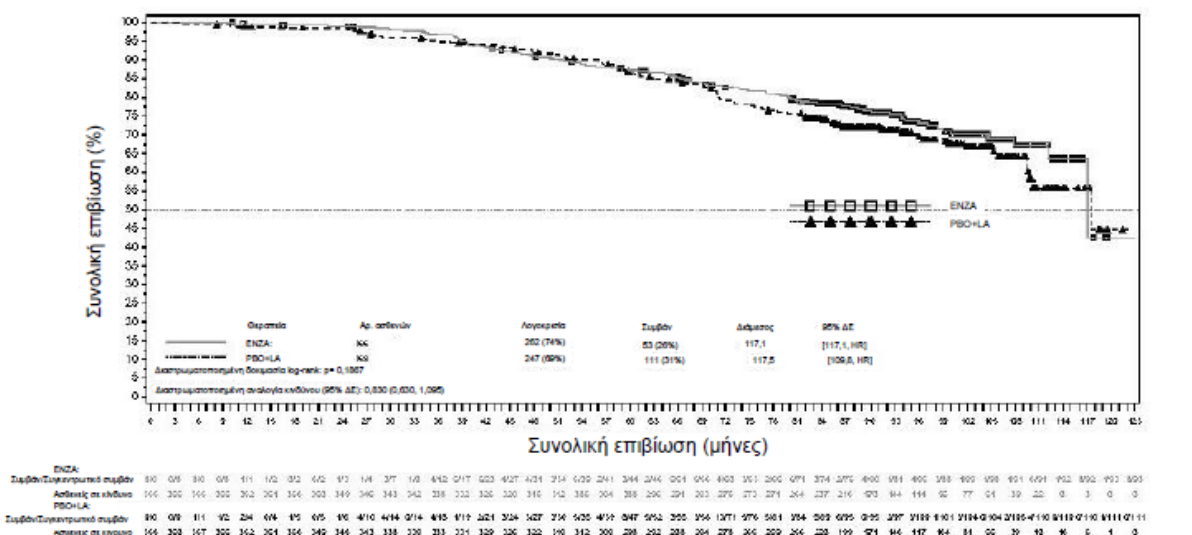


Μονοθεραπεία με Enzalutamide																			
Ασθενείς σε Κίνδυνο	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0	0	0
Εικονικό φάρμακο+ADT																			
Ασθενείς σε Κίνδυνο	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0	0	0

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις στο σκέλος θεραπείας με ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπείας έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)



Εικόνα 3: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στο σκέλος θεραπείας με ενζαλουταμίδη και ADT έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)



Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στο σκέλος θεραπείας με ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία έναντι του σκέλους θεραπείας με εικονικό φάρμακο και ADT στο πλαίσιο της μελέτης EMBARK (ανάλυση σκοπού θεραπείας)

Μετά τη χορήγηση ADT ως ενζαλουταμίδη και ADT ή ως εικονικό φάρμακο και ADT, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν γρήγορα σε επίπεδα ευνουχισμού και παρέμειναν χαμηλά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας στις 37 εβδομάδες. Μετά τη διακοπή, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν σταδιακά σχεδόν στα αρχικά επίπεδα. Με την επανέναρξη της θεραπείας, έπεσαν ξανά σε επίπεδα ευνουχισμού. Στο σκέλος της μονοθεραπείας με ενζαλουταμίδη, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας και επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της. Αυξήθηκαν για άλλη μια φορά μετά την επανέναρξη της θεραπείας με ενζαλουταμίδη.

Μελέτη 9785-CL-0335 (ARCHES) (ασθενείς με μεταστατικό HSPC)

Στη μελέτη ARCHES εντάχθηκαν 1.150 ασθενείς με mHSPC, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη ενζαλουταμίδης μαζί με ADT ή εικονικού φαρμάκου μαζί με ADT (η ADT ορίζεται ως

ανάλογο LHRH ή αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή). Οι ασθενείς έλαβαν ενζαλουταμίδη σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 574) ή εικονικό φάρμακο (N = 576).

Κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη ήταν οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, τεκμηριωμένο με θετικό σπινθηρογράφημα οστών (για οστική νόσο) ή μεταστατικές εστίες σε CT ή MRI (για νόσο μαλακών μορίων). Οι ασθενείς στους οποίους η εξάπλωση της νόσου περιοριζόταν στους επιχώριους πυελικούς λεμφαδένες δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς επιτρεπόταν να έχουν λάβει έως 6 κύκλους θεραπείας με ντοσεταξέλη, με την τελευταία χορήγηση της θεραπείας να έχει ολοκληρωθεί εντός 2 μηνών πριν από την ημέρα 1, χωρίς να έχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ντοσεταξέλη. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή ή πιθανολογούμενη εγκεφαλική μετάσταση ή ενεργή νόσο στην αραχνοειδή μήνιγγα ή με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή οποιαδήποτε κατάσταση που μπορεί να δημιουργήσει προδιάθεση για επιληπτική κρίση.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία στην τυχαιοποίηση ήταν 70 έτη και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς στον συνολικό πληθυσμό ήταν Καυκάσιοι (80,5%), το 13,5% ήταν Ασιάτες και το 1,4% ήταν Μαύροι. Η βαθμολογία του επιπέδου απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ήταν 0 για το 78% των ασθενών και 1 για το 22% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σε χαμηλού έναντι υψηλού φορτίου νόσο και προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη για καρκίνο του προστάτη. Τριάντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε νόσο χαμηλής κατανομής και 63% των ασθενών είχε νόσο υψηλής κατανομής. Ογδόντα δύο τοις εκατό των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη, το 2% έλαβε 1-5 κύκλους και το 16% έλαβε 6 προηγούμενους κύκλους. Δεν επιτράπη η ταυτόχρονη θεραπεία με ντοσεταξέλη.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (rPFS), βάσει ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης, ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου ή τον θάνατο (οποιασδήποτε αιτιολογίας από τη στιγμή της τυχαιοποίησης έως τις 24 εβδομάδες από τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης), όποιο συνέβαινε πρώτο.

Η ενζαλουταμίδη επέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 61% στον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντος rPFS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,39 (95% ΔΕ: 0,30, 0,50), $p < 0,0001$]. Ανάλογα αποτελέσματα για την rPFS παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με νόσο υψηλού φορτίου ή νόσο χαμηλού φορτίου και σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ντοσεταξέλη. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση συμβάντος rPFS δεν επετεύχθη στο σκέλος της ενζαλουταμίδης, ενώ ήταν 19,0 μήνες (95% ΔΕ: 16,6, 22,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

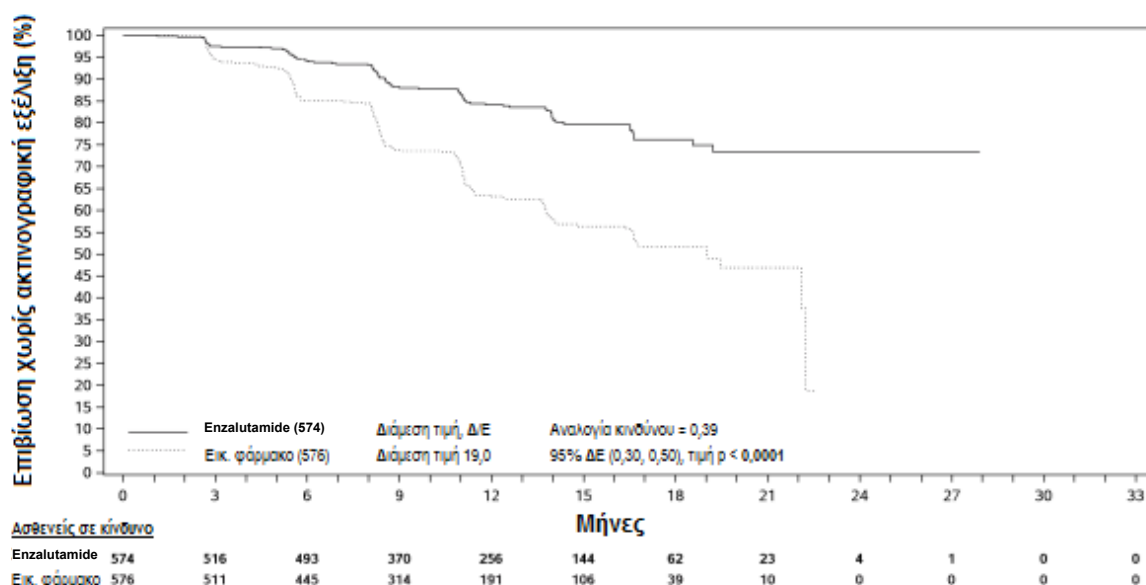
Πίνακας 3: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide μαζί με ADT (N = 574)	Εικονικό φάρμακο μαζί με ADT (N = 576)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη		
Αριθμός συμβάντων (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	Δ/Ε	19,0 (16,6, 22,2)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Τιμή p^2	$p < 0,0001$	

Δ/Ε = Δεν επιτεύχθηκε.

1. Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Brookmeyer και Crowley.

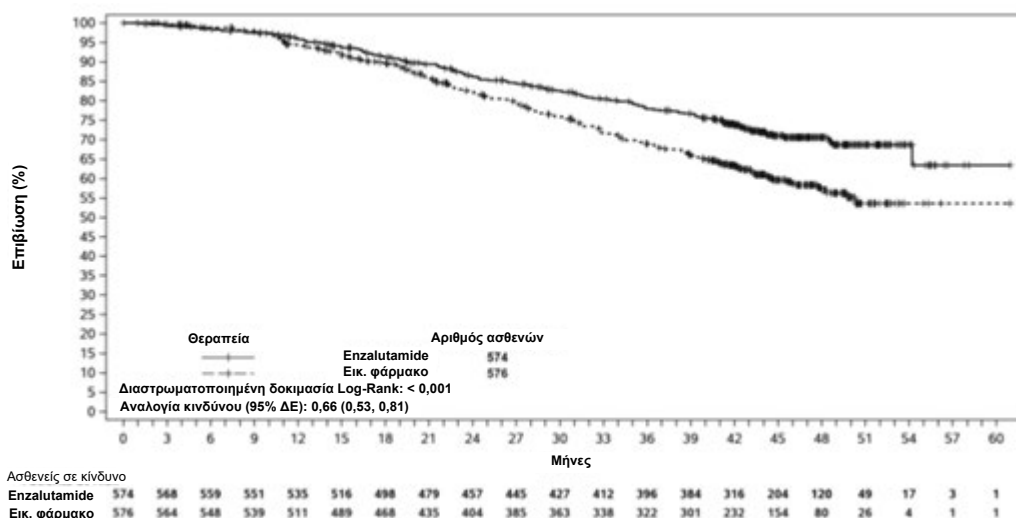
2. Διαστρωμάτωση με βάση το φορτίο της νόσου (χαμηλό έναντι υψηλού) και την προηγούμενη χρήση ντοσεταξέλης (ναι ή όχι).



Εικόνα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier της rPFS στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στη μελέτη συμπεριλάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA, το χρόνο έναρξης της νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας, το ποσοστό ασθενών με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο PSA (μείωση σε $< 0,2 \text{ mg/L}$), και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (RECIST 1.1 με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση). Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο καταδείχθηκαν για όλα αυτά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Ένα άλλο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκε στη μελέτη ήταν η συνολική επιβίωση. Στην προκαθορισμένη τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση, που διεξήχθη όταν παρατηρήθηκαν 356 θάνατοι, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 34% στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε να λάβει ενζαλουταμίδη σε σύγκριση με την ομάδα που τυχαιοποιήθηκε για να λάβει εικονικό φάρμακο [$HR = 0,66$, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος για τη συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς ήταν 44,6 μήνες (βλ. Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη ARCHES (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη MDV3100-14 (PROSPER) (ασθενείς με μη μεταστατικό CRPC)

Στη μελέτη PROSPER εντάχθηκαν 1.401 ασθενείς με ασυμπτωματικό, υψηλού κινδύνου μη-μεταστατικό CRPC που συνέχισαν τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT, οριζόμενο ως ανάλογο LHRH ή προηγούμενη διμερής ορχεκτομή). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν χρόνο διπλασιασμού PSA ≤ 10 μήνες, PSA ≥ 2 ng/mL, και επιβεβαίωση μη μεταστατικής νόσου από τυφλή ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση (BICR).

Επετράπη η ένταξη ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I ή II κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με ένα προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης, ή με κάποια πάθηση που θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης ή με συγκεκριμένες προηγούμενες θεραπείες για καρκίνο του προστάτη (δηλ. χημειοθεραπεία, κετοκοναζόλη, οξική αμπιρατερόνη, αμινογλουτεθιμίδη ή/και ενζαλουταμίδα).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στη λήψη είτε ενζαλουταμίδης σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 933) είτε εικονικού φαρμάκου (N = 468). Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το χρόνο διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) (PSADT) (<6 μήνες ή ≥ 6 μήνες) και τη χρήση παραγόντων στόχευσης οστών (ναι ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 74 έτη στο σκέλος της ενζαλουταμίδης και τα 73 έτη στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη οι περισσότεροι ασθενείς (71% περίπου) ήταν Καυκάσιοι, 16% ήταν Ασιάτες και 2% ήταν Μαύροι. Το 81% των ασθενών εμφάνισε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG 0% και το 19% των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης ECOG 1.

Η επιβίωση χωρίς μεταστάσεις (Metastasis-free survival, MFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την ακτινολογική εξέλιξη ή το θάνατο εντός 112 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας χωρίς την καταγραφή της ακτινολογικής εξέλιξης, όποιο συνέβαινε πρώτο. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν ο χρόνος ως την πρόοδο του PSA, ο χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλαστικής θεραπείας (TTA), η συνολική επιβίωση (OS). Επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και επιβίωσης χωρίς χημειοθεραπεία. Δείτε τα αποτελέσματα παρακάτω (Πίνακας 4).

Η ενζαλουταμίδα κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 71% στο σχετικό κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,29 (95% ΔΕ: 0,24, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση τιμή MFS ήταν 36,6 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, Δ/Ε) στο σκέλος της ενζαλουταμίδης έναντι 14,7 μηνών (95% ΔΕ: 14,2, 15,0) στο σκέλος με το εικονικό φάρμακο. Συνεπή αποτελέσματα MFS παρατηρήθηκαν επίσης σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των PSADT (<6 μηνών ή ≥ 6 μηνών), της δημογραφικής περιοχής (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, υπόλοιπος κόσμος), της ηλικίας (<75 ή ≥ 75), της χρήσης ενός προηγούμενου παράγοντα στόχευσης οστών (ναι ή όχι) (βλ. Εικόνα 7).

Πίνακας 4: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

	Enzalutamide (N = 933)	Εικονικό φάρμακο (N = 468)
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς μεταστάσεις		
Αριθμός συμβάντων (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	36,6 (33,1, Δ/Ε)	14,7 (14,2, 15,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση ⁴		
Αριθμός συμβάντων (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	67,0 (64,0, Δ/Ε)	56,3 (54,4, 63,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
Τιμή p ³	p = 0,0011	
Διάστημα ως την εξέλιξη του PSA		
Αριθμός συμβάντων (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	37,2 (33,1, Δ/Ε)	3,9 (3,8, 4,0)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	
Διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας		
Αριθμός συμβάντων (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ) ¹	39,6 (37,7, Δ/Ε)	17,7 (16,2, 19,7)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Τιμή p ³	p < 0,0001	

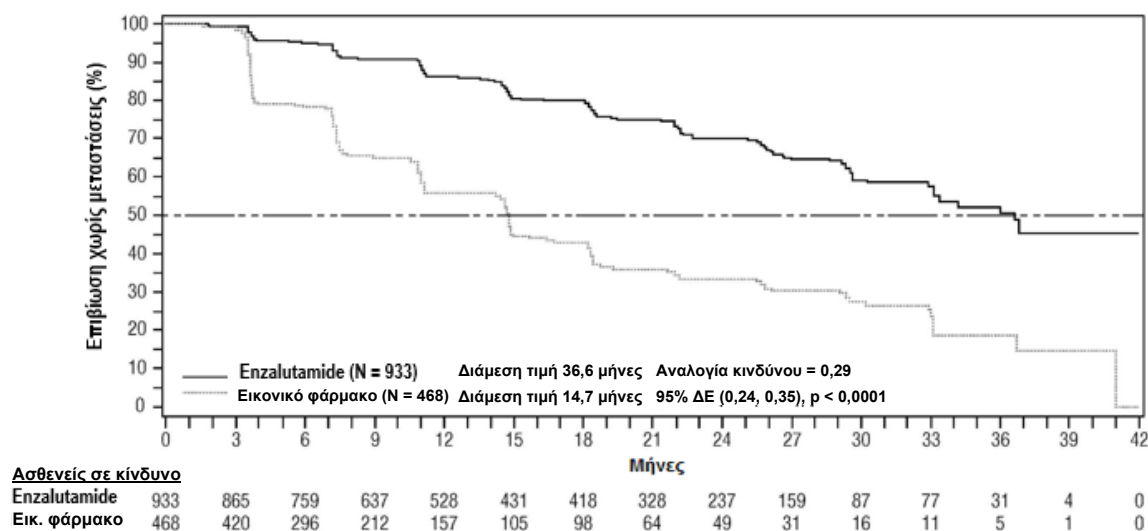
Δ/Ε= Δεν επιτεύχθηκε

1. Με βάση τα αποτελέσματα της καμπύλης Kaplan-Meier.

2. Η αναλογία κινδύνου που προέρχεται από ένα μοντέλο παλινδρόμησης Cox (με τη θεραπεία ως τη μόνη συμμεταβλητή), διαστρωματώθηκε με βάση το χρόνο διπλασιασμού του PSA και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών. Αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την ενζαλουταμίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

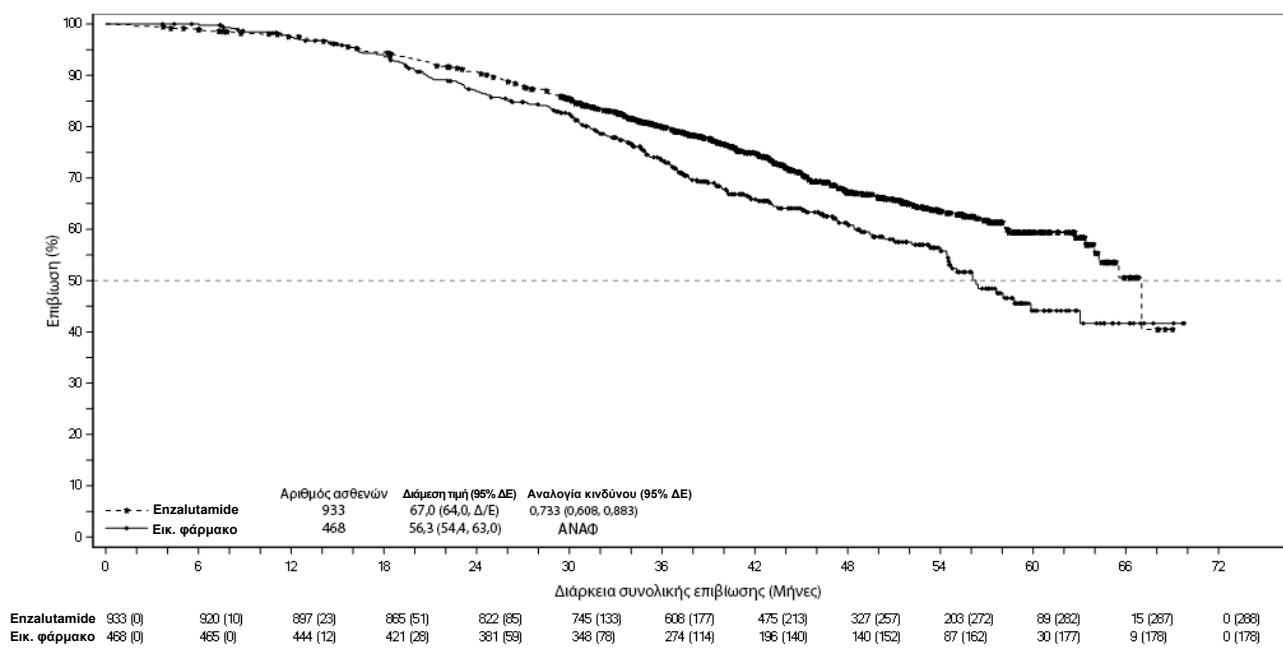
3. Η τιμή p προέρχεται από μία διαστρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank test) από το χρόνο διπλασιασμού PSA (< 6 μηνών, ≥ 6 μηνών) και την προηγούμενη ή ταυτόχρονη χρήση ενός παράγοντα στόχευσης οστών (ναι, όχι).

4. Με βάση μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων 15 Οκτ 2019.



Εικόνα 7: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς μετάσταση στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Κατά την τελική ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 466 θανάτων, η θεραπεία με ενζαλουταμίδη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 26,6% [αναλογία κινδύνου (HR) = 0,734, (95% ΔΕ: 0,608, 0,885), p = 0,0011] (βλ. Εικόνα 8). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 48,6 και 47,2 μήνες, αντίστοιχα. Τριάντα τρία τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδη-και 65% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο έλαβαν τουλάχιστον μία επόμενη αντινεοπλασματική θεραπεία η οποία μπορεί να αυξήσει τη συνολική επιβίωση.



Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

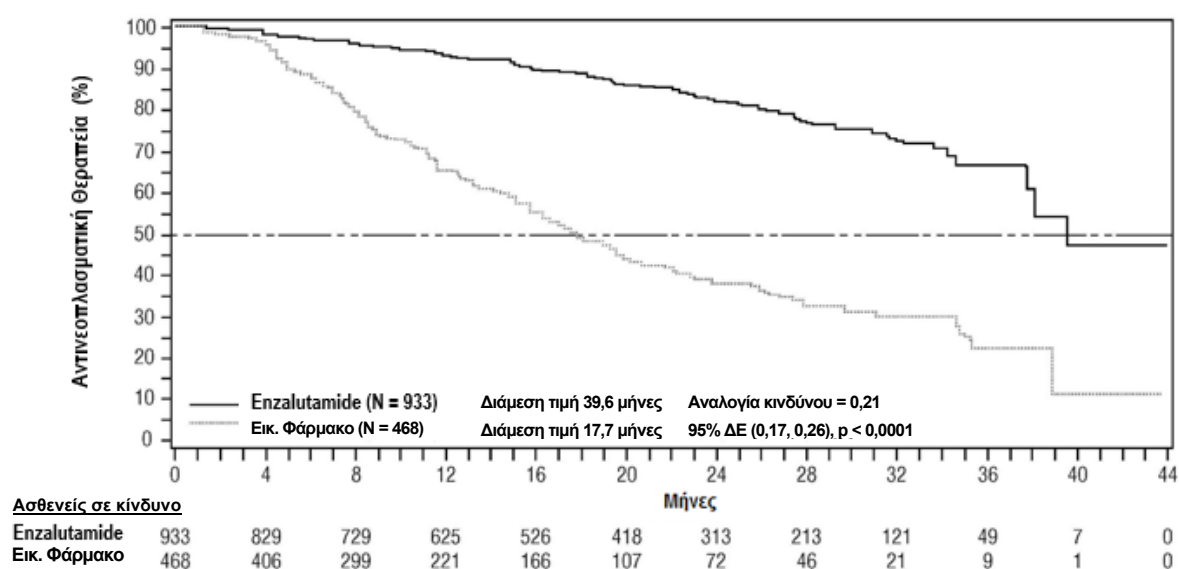
Η ενζαλουταμίδη κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 93% του σχετικού κινδύνου εξέλιξης του PSA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,07 (95% ΔΕ: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρόοδο του PSA ήταν 37,2 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, ΔΕ) στο σκέλος της ενζαλουταμίδη έναντι 3,9 μηνών (95% ΔΕ: 3,8, 4,0) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Η ενζαλουταμίδα κατέδειξε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση στο διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,21 (95% ΔΕ: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας ήταν 39,6 μήνες (95% ΔΕ: 37,7, ΔΕ) στο σκέλος της ενζαλουταμίδης έναντι 17,7 μηνών (95% ΔΕ: 16,2, 19,7) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλέπε Εικόνα 9).

Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Η ενζαλουταμίδα κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 93% του σχετικού κινδύνου εξέλιξης του PSA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,07 (95% ΔΕ: 0,05, 0,08), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρόοδο του PSA ήταν 37,2 μήνες (95% ΔΕ: 33,1, Δ/Ε) στο σκέλος της ενζαλουταμίδης έναντι 3,9 μηνών (95% ΔΕ: 3,8, 4,0) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Η ενζαλουταμίδα κατέδειξε στατιστικά σημαντική καθυστέρηση στο διάστημα ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,21 (95% ΔΕ: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Ο διάμεσος χρόνος ως την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας ήταν 39,6 μήνες (95% ΔΕ: 37,7, ΔΕ) στο σκέλος της ενζαλουταμίδης έναντι 17,7 μηνών (95% ΔΕ: 16,2, 19,7) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (βλ. Εικόνα 7).

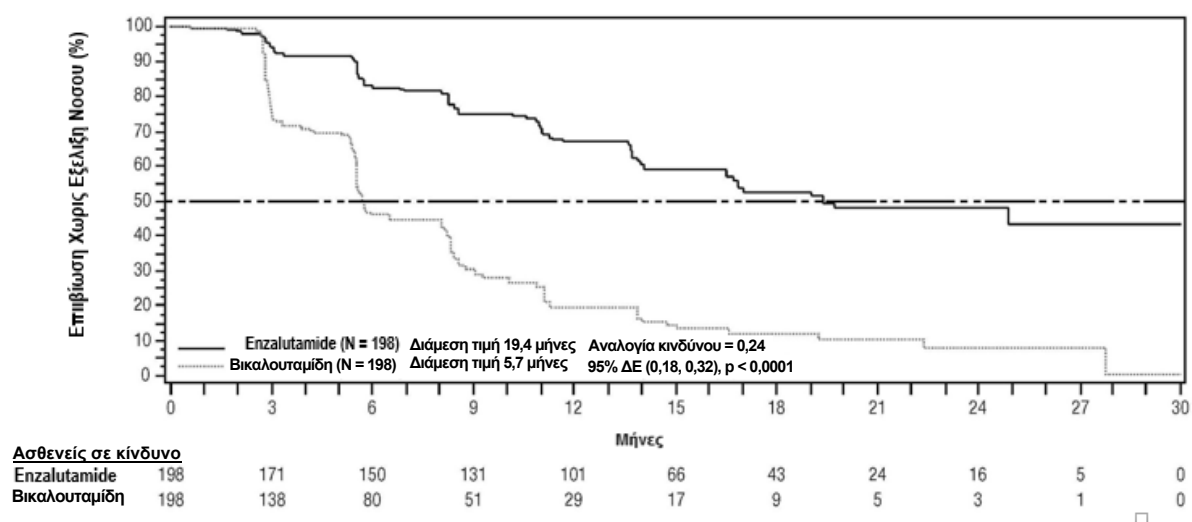


Εικόνα 9: Καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου για την πρώτη χρήση νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας στη μελέτη PROSPER (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη MDV3100-09 (STRIVE) (ασθενείς με μη μεταστατικό/μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη STRIVE εντάχθηκαν 396 ασθενείς με μη μεταστατικό ή μεταστατικό CRPC που είχαν βιοχημική ή ακτινολογική εξέλιξη της νόσου παρά την πρωταρχική θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ενζαλουταμίδα σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 198) είτε βικαλουταμίδα σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 198). Η ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (PFS) ήταν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τις πρώτες αντικειμενικές ενδείξεις ακτινολογικής εξέλιξης, την εξέλιξη του PSA ή το θάνατο στη μελέτη. Η διάμεση τιμή PFS ήταν 19,4 μήνες (95% ΔΕ: 16,5, μη επιτευχθείσα) στην ομάδα της ενζαλουταμίδης έναντι 5,7 μηνών (95% ΔΕ: 5,6, 8,1) στην ομάδα βικαλουταμίδης [HR = 0,24 (95% CI: 0,18, 0,32) $< 0,0001$]. Σταθερό όφελος της ενζαλουταμίδης έναντι της βικαλουταμίδης στην PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών. Για τη μη μεταστατική υποομάδα (N = 139) συνολικά 19 από τους 70 (27,1%) ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδα και 49 από τους 69 (71,0%) ασθενείς που έλαβαν βικαλουταμίδα είχαν συμβάντα PFS (68 συνολικά συμβάντα). Η αναλογία κινδύνου ήταν 0,24 (95% ΔΕ: 0,14, 0,42) και ο

διάμεσος χρόνος σε ένα συμβάν PFS δεν επιτεύχθηκε στην ομάδα της ενζαλουταμίδης έναντι 8,6 μηνών στην ομάδα της βικαλουταμίδης (βλ. Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στη μελέτη STRIVE (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Μελέτη 9785-CL-0222 (TERRAIN) (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη TERRAIN εντάχθηκαν 375 ασθενείς με μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και θεραπεία με αντι-ανδρογόνα, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ενζαλουταμίδη σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 184) είτε βικαλουταμίδη σε δόση 50 mg μία φορά ημερησίως (N = 191). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) ήταν 15,7 μήνες για τους ασθενείς σε θεραπεία με ενζαλουταμίδη έναντι των 5,8 μηνών για τους ασθενείς σε θεραπεία με βικαλουταμίδη [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Η PFS ορίστηκε ως η αντικειμενική ένδειξη ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου από ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση, συμβάντα σχετιζόμενα με το σκελετό, η έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας ή ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, οτιδήποτε από τα παραπάνω συμβεί πρώτο. Σταθερό όφελος επί της PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών.

Μελέτη MDV3100-03 (PREVAIL) (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία)

Ένα σύνολο 1.717 ασυμπτωματικών ή ήπια συμπτωματικών ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκε με αναλογία 1:1 στη λήψη είτε ενζαλουταμίδης από του στόματος σε δόση 160 mg μία φορά ημερησίως (N = 872), είτε εικονικού φαρμάκου από του στόματος μία φορά ημερησίως (N = 845). Επετράπη η ένταξη ασθενών με σπλαγχνική νόσο, ασθενών με ιστορικό ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορία I ή II κατά NYHA) και ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία συσχετίζονταν με την ελάττωση του ουδού των επιληπτικών κρίσεων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό επιληπτικής κρίσης ή πάθησης η οποία θα μπορούσε να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης και ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό πόνο λόγω του καρκίνου του προστάτη. Η λήψη της θεραπείας της μελέτης συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (ακτινολογική ένδειξη εξέλιξης, εμφάνιση συμβάματος σχετιζόμενου με το σκελετό ή κλινική εξέλιξη) και την έναρξη είτε κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας είτε λήψης ερευνητικού παράγοντα, είτε έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 71 έτη (εύρος 42-93), ενώ η φυλετική κατανομή ήταν 77% Καυκάσιοι, 10% Ασιάτες, 2% Μαύροι και 11% άλλης ή άγνωστης φυλής. Το εξήντα οκτώ τοις εκατό (68%) των ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 0 και το 32% ασθενών είχε επίπεδο απόδοσης κατά ECOG της τάξης του 1. Η αξιολόγηση του

πόνου κατά την έναρξη ήταν 0-1 (ασυμπτωματικοί) στο 67% των ασθενών και 2-3 (με ήπια συμπτώματα) στο 32% των ασθενών όπως ορίζεται από το Συνοπτική Κλίμακα Μέτρησης Πόνου (Brief Pain Inventory Short Form) (ο χειρότερος πόνος εντός των τελευταίων 24 ωρών σε μια κλίμακα από το 0 έως το 10). Περίπου το 45% των ασθενών είχε μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων κατά την ένταξη στη μελέτη και το 12% των ασθενών είχε σπλαγγχνικές μεταστάσεις (πνεύμονας και/ή ήπαρ).

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση και η ελεύθερη ακτινολογική εξέλιξης επιβίωση (rPFS). Επιπρόσθετα των κύριων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε βάσει του χρόνου έως την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, της βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης μαλακών μορίων, του χρόνου έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν, της ανταπόκρισης του PSA (μείωση $\geq 50\%$ από την έναρξη), του χρόνου έως την εξέλιξη του PSA και του χρόνου έως την ελάττωση της συνολικής βαθμολογίας FACT-P.

Η ακτινολογική εξέλιξη αξιολογήθηκε με χρήση διαδοχικών απεικονιστικών εξετάσεων, όπως ορίζονται από τα κριτήρια (για τις οστικές βλάβες) της Ομάδας Εργασίας για τις κλινικές δοκιμές Καρκίνου του Προστάτη (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2, PCWG2) και/ή τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη θεραπεία Συμπαγών Όγκων (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST εκδ. 1.1) (για τις βλάβες μαλακών μορίων). Για την ανάλυση της rPFS χρησιμοποιήθηκε κεντρικά ανασκοπούμενη ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης.

Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση μετά την παρατήρηση 540 θανάτων, η θεραπεία με ενζαλουταμίδη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 29,4% [Αναλογία Κινδύνου, [HR = 0,706, (95% ΔΕ: 0,60, 0,84), $p < 0,0001$]. Μία επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μετά την παρατήρηση 784 θανάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης συμφωνούσαν με αυτά της ενδιάμεσης ανάλυσης (Πίνακας 5). Στην επικαιροποιημένη ανάλυση το 52% των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδη και το 81% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε μεταγενέστερες θεραπείες για μεταστατικό CRPC οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση.

Η τελική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης PREVAIL στα 5 έτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης, η οποία διατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [HR = 0,835, (95% ΔΕ: 0,75, 0,93), τιμή $p = 0,0008$] παρά το γεγονός ότι το 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε θεραπεία με ενζαλουταμίδη. Το ποσοστό της OS στα 5 έτη ήταν 26% για το σκέλος της ενζαλουταμίδης σε σύγκριση με 21% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

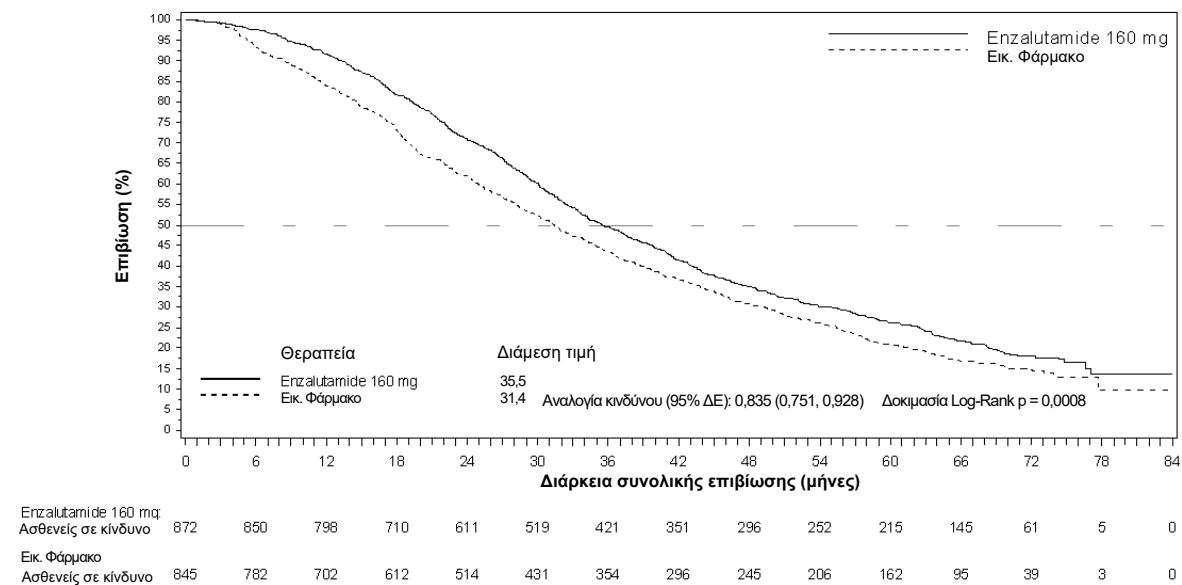
Πίνακας 5: Συνολική επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με ενζαλουταμίδη είτε με εικονικό φάρμακο στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση		
Αριθμός θανάτων (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	32,4 (30,1, Δ/Ε)	30,2 (28,0, Δ/Ε)
Τιμή p ¹	p< 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης		
Αριθμός θανάτων (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,3 (32,2, Δ/Ε)	31,3 (28,8, 34,2)
Τιμή p ¹	p=0,0002	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,77 (0,67, 0,88)	

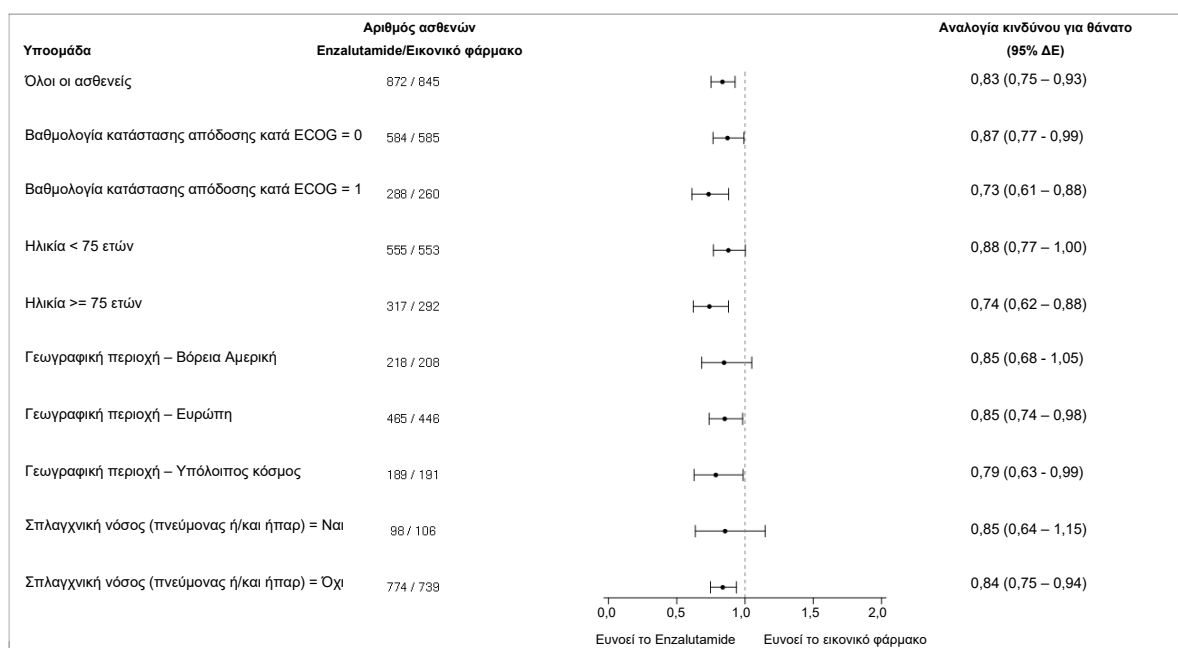
	Enzalutamide (N = 872)	Εικ. φάρμακο (N = 845)
Ανάλυση της επιβίωσης στα 5 έτη		
Αριθμός θανάτων (%)	689 (79)	693 (82)
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
Τιμή p ¹	p = 0,0008	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

ΔΕ= Δεν επιτεύχθηκε

1. Η τιμή p προκύπτει από μια μη στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης
2. Η αναλογία κινδύνου προκύπτει από ένα μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την ενζαλουταμίδα

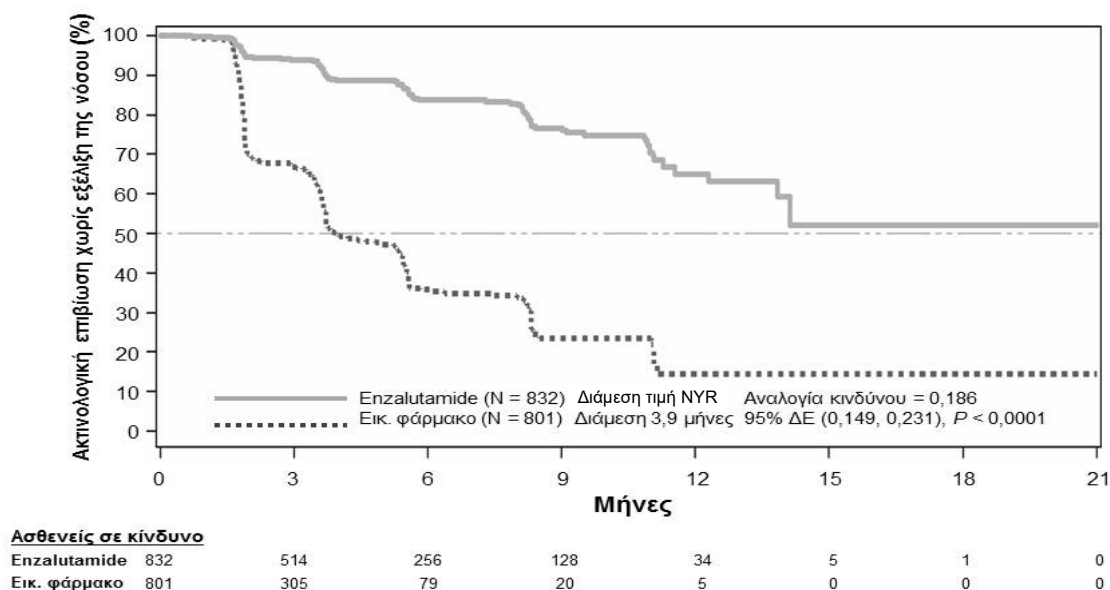


Εικόνα 11: Καμπύλες Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης με βάση τα δεδομένα επιβίωσης στα 5 έτη στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



Εικόνα 12: Ανάλυση συνολικής επιβίωσης στα 5 έτη ανά υποομάδα: Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Κατά την προκαθορισμένη ανάλυση της rPFS, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 81,4% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,19 (95% ΔΕ: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. Εκατόν δεκαοκτώ (14%) ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και 321 (40%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποιο συμβάν. Η διάμεση rPFS δεν επετεύχθη (95% ΔΕ: 13,8, δεν επετεύχθη) στην ομάδα θεραπείας με ενζαλουταμίδη, ενώ ήταν 3,9 μήνες (95% ΔΕ: 3,7, 5,4) στην ομάδα θεραπείας με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 13). Σταθερό όφελος επί της rPFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. ηλικία, απόδοση κατά ECOG κατά την έναρξη, PSA και LDH κατά την έναρξη, βαθμολογία Gleason κατά τη διάγνωση και σπλαγχνική νόσος κατά τη διαλογή). Μια προκαθορισμένη ανάλυση παρακολούθησης της rPFS που βασίστηκε στην αξιολόγηση της ακτινολογικής εξέλιξης από τον ερευνητή κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας με 69,3% μείωση του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου [HR = 0,31 (95% ΔΕ: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. Η διάμεση rPFS ήταν 19,7 μήνες στην ομάδα της ενζαλουταμίδης και 5,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.



Κατά το χρόνο πραγματοποίησης της αρχικής ανάλυσης οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς ήταν 1.633.

Εικόνα 13: Καμπύλες κατά Kaplan-Meier επιβίωσης ελεύθερης ακτινολογικής εξέλιξης στη μελέτη PREVAIL (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

Επιπρόσθετα προς τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις καταδείχθηκαν επίσης στα ακόλουθα προοπτικά καταληκτικά σημεία.

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη κυτταροτοξικής θεραπείας ήταν 28,0 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν ενζαλουταμίδη και 10,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο [HR = 0,35, (95% ΔΕ: 0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

Το ποσοστό των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενζαλουταμίδη και οι οποίοι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση μαλακών μορίων ήταν 58,8% (95% ΔΕ: 53,8, 63,7) συγκριτικά με το 5,0% (95% ΔΕ: 3,0, 7,7) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η απόλυτη διαφορά στην αντικειμενική ανταπόκριση των μαλακών μορίων μεταξύ των σκελών της ενζαλουταμίδης και του εικονικού φαρμάκου ήταν [53,9% (95% ΔΕ: 48,5, 59,1, $p < 0,0001$]. Πλήρης ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 19,7% των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδη συγκριτικά με το 1,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ μερική ανταπόκριση αναφέρθηκε στο 39,1% των ασθενών που έλαβαν ενζαλουταμίδη έναντι του 3,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η ενζαλουταμίδη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου σχετιζόμενου με το σκελετό συμβάματος κατά 28% [HR = 0,718 (95% ΔΕ: 0,61, 0,844), $p < 0,0001$]. Ως σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε η ακτινοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση σε οστό για τον καρκίνο του προστάτη, το παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση συμπεριλάμβανε 587 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάντα, εκ των οποίων τα 389 συμβάντα (66,3%) οφείλονταν σε ακτινοθεραπεία στα οστά, 79 συμβάντα (13,5%) οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 70 συμβάντα (11,9%) οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 45 συμβάντα (7,6%) οφείλονταν σε αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 22 συμβάντα (3,7%) οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Οι ασθενείς που λάμβαναν ενζαλουταμίδη κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του ολικού PSA (οριζόμενο ως μείωση $\geq 50\%$ από την έναρξη), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, 78,0% έναντι 3,5% (διαφορά = 74,5%, $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA σύμφωνα με τα κριτήρια PCWG2 ήταν 11,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδα και 2,8 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,17, (95% ΔΕ: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Η θεραπεία με ενζαλουταμίδα μείωσε τον κίνδυνο επιδείνωσης της βαθμολογίας FACT-P κατά 37,5% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Ο μέσος χρόνος έως την επιδείνωση της βαθμολογίας FACT-P ήταν 11,3 μήνες στην ομάδα της ενζαλουταμίδης και 5,6 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη CRPC2 (AFFIRM) (ασθενείς με μεταστατικό CRPC οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει χειμειοθεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ενζαλουταμίδης σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, οι οποίοι είχαν λάβει ντοσεταξέλη και χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί σε ορχεκτομή, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 3. Συνολικά 1.199 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε από του στόματος ενζαλουταμίδα σε δόση των 160 mg μία φορά ημερησίως ($N = 800$) ή εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως ($N = 399$). Στους ασθενείς επιτράπηκε αλλά δεν απαιτήθηκε να λάβουν πρεδνιζόνη (η μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια δόση ήταν 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σκέλος για να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου (ορίζεται ως επιβεβαιωμένη ακτινολογική εξέλιξη ή εμφάνιση σχετιζόμενων με το σκελετό συμβάντων) και την έναρξη νέας συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας, με μη αποδεκτή τοξικότητα, είτε αποσύρθηκαν.

Τα ακόλουθα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος 41-92) και η φυλετική κατανομή ήταν 93% Καυκάσιοι, 4% Μαύροι, 1% Ασιάτες, και 2% Άλλοι. Το επίπεδο απόδοσης κατά ECOG ήταν 0-1 στο 91,5% των ασθενών και 2 στο 8,5% των ασθενών. Το 28% είχε μέση βαθμολογία με βάση την Κλίμακα Μέτρησης Πόνου Brief Pain Inventory ≥ 4 (ο μέσος αναφερόμενος χειρότερος πόνος του ασθενούς κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών υπολογίστηκε για επτά ημέρες πριν την τυχαιοποίηση). Οι περισσότεροι ασθενείς (91%) είχαν μεταστάσεις στα οστά και το 23% είχε σπλαγχνικά ευρήματα στον πνεύμονα και/ή στο ήπαρ. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 41% των τυχαιοποιημένων ασθενών είχε μόνο εξέλιξη στο PSA, ενώ το 59% των ασθενών είχε ακτινολογική εξέλιξη. Το πενήντα ένα τοις εκατό (51%) των ασθενών λάμβανε θεραπεία με διφωσφονικά κατά την έναρξη.

Στη μελέτη AFFIRM αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιατρικές καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν σε επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8) και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, καθώς και ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως μη ελεγχόμενη υπέρταση, πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association (εκτός εάν το κλάσμα εξώθησης ήταν $\geq 45\%$), κλινικά σημαντική κοιλιακή αρρυθμία ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός (χωρίς μόνιμο βηματοδότη).

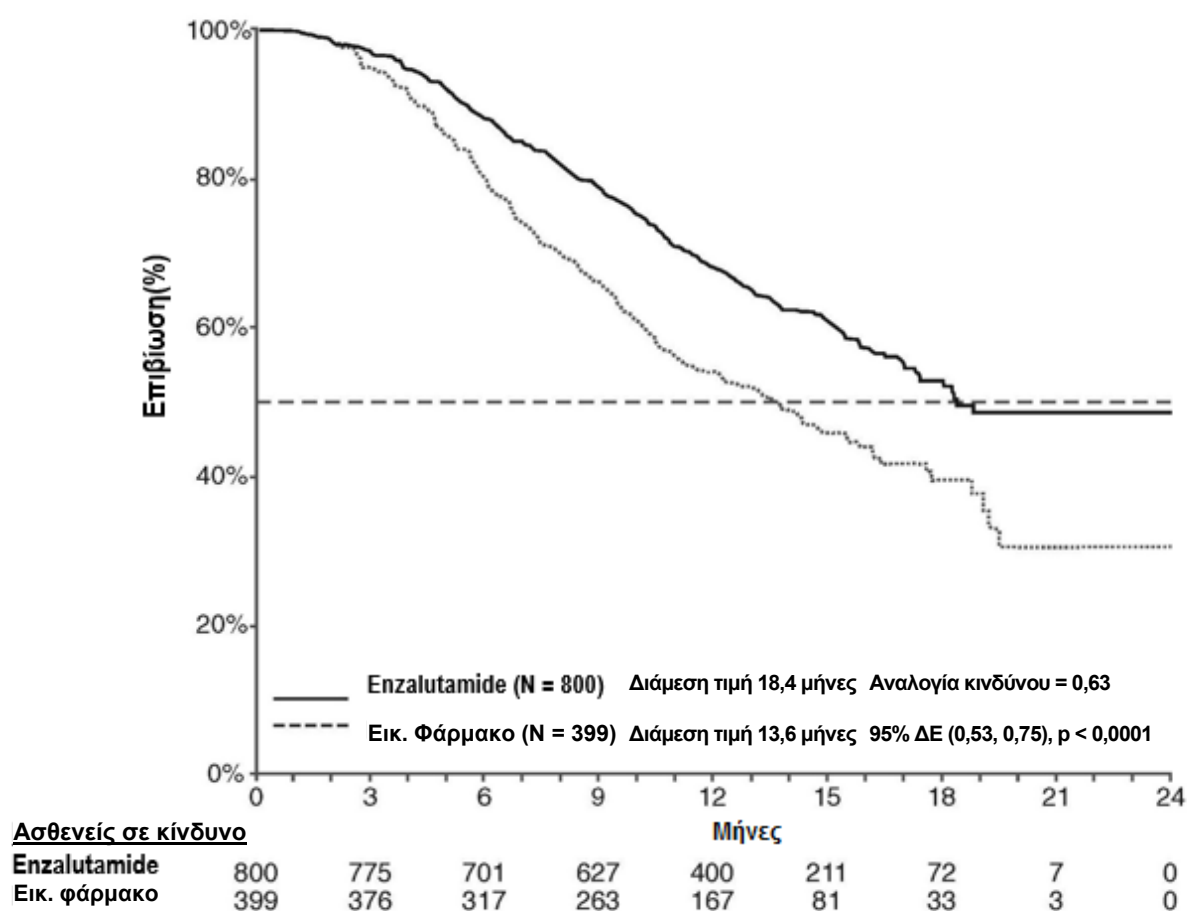
Η προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο ενδιάμεση ανάλυση μετά από 520 θανάτους έδειξε μία στατιστικά σημαντική ανωτερότητα στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6 και Εικόνες 14 και 15).

Πίνακας 6: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν είτε ενζαλουταμίδη είτε εικονικό φάρμακο στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)

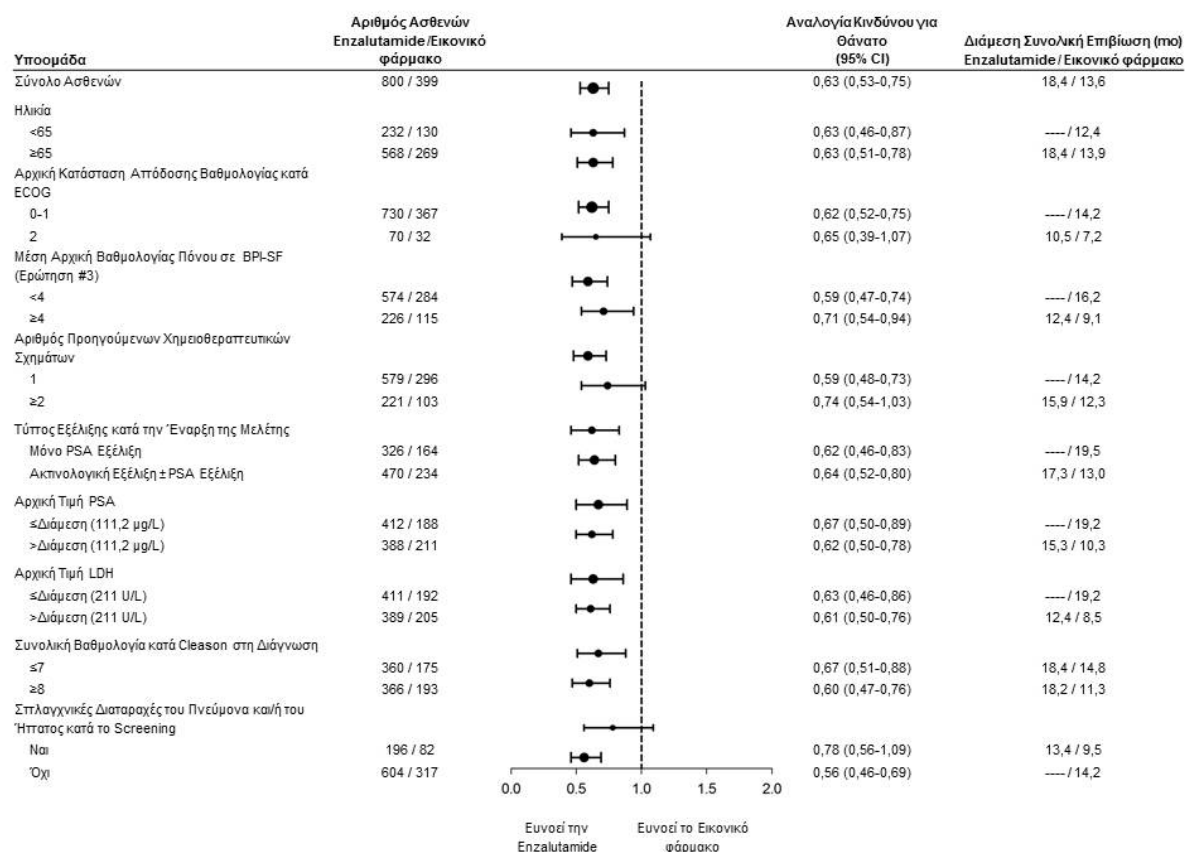
	Enzalutamide (N = 800)	Εικονικό φάρμακο (N = 399)
Θάνατοι (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	18,4 (17,3, Δ/Ε)	13,6 (11,3, 15,8)
Τιμή p ¹	p < 0,0001	
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

ΔΕ = Δεν επιτεύχθηκε

1. η τιμή p προκύπτει από μια δοκιμασία log-rank με διαστρωμάτωση από το επίπεδο απόδοσης βαθμολογίας κατά ECOG (0-1 έναντι 2) και το μέσο όρο βαθμολογίας του πόνου (< 4 έναντι ≥ 4)
2. η αναλογία κινδύνου προέρχεται από ένα διαστρωματικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων. Η αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την ενζαλουταμίδη



Εικόνα 14: Καμπύλες συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στη μελέτη AFFIRM (ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, PSA: Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο

Εικόνα 15: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα στη μελέτη AFFIRM - Αναλογία κινδύνου και 95% διάστημα εμπιστοσύνης

Εκτός από την παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση, τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εξέλιξη PSA, ακτινολογική επιβίωση χωρίς εξέλιξη, και ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν) ευνόησαν την ενζαλουταμίδη και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά την προσαρμογή για πολλαπλές δοκιμές.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση των κριτηρίων RECIST v1.1 για μαλακά μόρια και εμφάνιση 2 ή περισσότερων βλαβών στα οστά σε σπινθηρογράφημα οστών ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και 2,9 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,40, (95% CI: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. Η ανάλυση αφορούσε 216 θανάτους χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη και 645 τεκμηριωμένα συμβάντα εξέλιξης, εκ των οποίων 303 (47%) οφείλονταν στην εξέλιξη μαλακών μορίων, 268 (42%) οφείλονταν στην εξέλιξη της οστικής βλάβης και 74 (11%) οφείλονταν τόσο στα μαλακά μόρια όσο και στις οστικές αλλοιώσεις.

Η επιβεβαιωμένη μείωση του PSA κατά 50% ή 90% ήταν 54,0% και 24,8%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και 1,5% και 0,9%, αντίστοιχα, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA ήταν 8,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και 3,0 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,25, (95% CI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ήταν 16,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ενζαλουταμίδη και 13,3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [HR = 0,69, (95% CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Ένα σχετιζόμενο με το σκελετό συμβάν ορίστηκε ως

ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση σε οστό, παθολογικό κάταγμα οστού, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ή η αλλαγή της αντινεοπλασματικής θεραπείας για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος. Η ανάλυση περιλάμβανε 448 σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάντα, εκ των οποίων 277 συμβάντα (62%) που οφείλονταν σε ακτινοβολία στα οστά, 95 συμβάντα (21%) που οφείλονταν σε συμπίεση του νωτιαίου μυελού, 47 συμβάντα (10%) που οφείλονταν σε παθολογικό κάταγμα οστού, 36 συμβάντα (8%) που οφείλονταν σε αλλαγή στην αντινεοπλασματική θεραπεία για να αντιμετωπιστεί ο οστικός πόνος και 7 συμβάντα (2%) που οφείλονταν σε χειρουργική επέμβαση σε οστό.

Μελέτη 9785-CL-0410 (ασθενείς με μεταστατικό CRPC που έλαβαν ενζαλουταμίδη μετά από αγωγή με αμπιρατερόνη)

Η μελέτη 9785-CL-0410 ήταν μονού σκέλους σε 214 ασθενείς με μεταστατικό CRPC υπό εξέλιξη που έλαβαν ενζαλουταμίδη (160 mg μία φορά ημερησίως) μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες θεραπείας με οξική αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη. Η διάμεση rPFS (ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης) ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 6,1 - 8,3). Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση PSA (ορίστηκε ως μείωση $\geq 50\%$ από την αρχική τιμή) ήταν 22,4% (95% CI: 17,0 - 28,6). Για τους 69 ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 7,9 μήνες (95% CI: 5,5 - 10,8). Η ανταπόκριση PSA ήταν 23,2% (95% CI: 13,9 - 34,9). Για τους 145 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία, η διάμεση rPFS ήταν 8,1 μήνες (95% CI: 5,7 - 8,3). Η ανταπόκριση PSA ήταν 22,1% (95% CI: 15,6 - 29,7).

Υπήρξε περιορισμένη ανταπόκριση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενζαλουταμίδη μετά από θεραπεία με αμπιρατερόνη. Ο λόγος για αυτό το εύρημα είναι προς το παρόν άγνωστος. Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν μπορούσε ούτε να προσδιορίσει τους ασθενείς που πιθανόν θα επωφελούνταν, ούτε την αλληλουχία με την οποία η ενζαλουταμίδη και η αμπιρατερόνη έπρεπε να χορηγηθούν για το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Ηλικιωμένοι

Εκ των 5.110 ασθενών στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίοι έλαβαν ενζαλουταμίδη, οι 3.988 ασθενείς (78%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και οι 1.703 ασθενείς (33%) ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ηλικιωμένων ασθενών και μικρότερης ηλικίας ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ενζαλουταμίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ενζαλουταμίδη είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτή. Η διαλυτότητα της ενζαλουταμίδης αυξάνεται από τους καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης που δρουν ως γαλακτωματοποιητές/τασιενεργές ουσίες. Σε προκλινικές μελέτες, η απορρόφηση της ενζαλουταμίδης αυξήθηκε όταν διαλύθηκε σε καπρυλικούς καπρικούς εστέρες γλυκερόλης πολυαιθυλενογλυκόλης. Η φαρμακοκινητική της ενζαλουταμίδης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σε υγιείς άνδρες. Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) για την ενζαλουταμίδη σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση είναι 5,8 ημέρες (εύρος 2,8 έως 10,2 ημέρες), και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται σε ένα μήνα περίπου. Με καθημερινή από στόματος χορήγηση, η ενζαλουταμίδη συσσωρεύεται περίπου 8,3 φορές σε σχέση με μία εφάπαξ δόση. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι χαμηλές (μέγιστη έως ελάχιστη αναλογία 1,25). Η κάθαρση της ενζαλουταμίδης γίνεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, παράγοντας ένα ενεργό μεταβολίτη που είναι εξίσου δραστικός όπως η ενζαλουταμίδη και κυκλοφορεί σε περίπου στην ίδια συγκέντρωση στο πλάσμα όπως η ενζαλουταμίδη.

Απορρόφηση

Η από στόματος απορρόφηση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ενζαλουταμίδης αξιολογήθηκε σε υγιείς άνδρες εθελοντές μετά από μια εφάπαξ δόση 160 mg ενζαλουταμίδης – επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και η προσομοίωση χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη του φαρμακευτικού προφίλ σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Με βάση αυτές τις προβλέψεις καθώς και άλλα υποστηρικτικά δεδομένα, ο μέσος χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων της ενζαλουταμίδης στο πλάσμα (C_{max}) είναι 2 ώρες (εύρος 0,5 έως 6 ώρες), και τα φαρμακοκινητικά προφίλ της ενζαλουταμίδης και του ενεργού μεταβολίτη της σε σταθερή κατάσταση είναι παρόμοια με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τη σύνθεση των μαλακών καψακίων ενζαλουταμίδης. Μετά την από στόματος χορήγηση των μαλακών καψακίων (ενζαλουταμίδης 160 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μεταστατικό CRPC, οι μέσες τιμές της C_{max} της ενζαλουταμίδης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα, σε σταθερή κατάσταση, είναι 16,6 µg/ml (23% CV) και 12,7 µg/mL (30% CV) αντίστοιχα.

Με βάση μια μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους, η από στόματος απορρόφηση της ενζαλουταμίδης εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 84,2%. Η ενζαλουταμίδη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής P-gp ή BCPR.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό απορρόφησης. Σε κλινικές δοκιμές, η ενζαλουταμίδη χορηγήθηκε ανεξαρτήτως της λήψης τροφής.

Κατανομή

Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) της ενζαλουταμίδης σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση είναι 110 L (29% CV). Ο όγκος κατανομής της ενζαλουταμίδης είναι μεγαλύτερος από τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος, ενδεικτικό της εκτεταμένης εξωαγγειακής κατανομής. Μελέτες σε τρωκτικά υποδεικνύουν ότι η ενζαλουταμίδη και ο ενεργός μεταβολίτης της, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

Η ενζαλουταμίδη είναι συνδεδεμένη 97% έως 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι συνδεδεμένος 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν υπήρξε εκτόπιση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της ενζαλουταμίδης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά σε αυτές (βαρφαρίνη, ιβουπροφαίνη και σαλικυλικό οξύ) *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Η ενζαλουταμίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα. Υπάρχουν δύο κύριοι μεταβολίτες στο ανθρώπινο πλάσμα: η N-διμεθυλιωμένη ενζαλουταμίδη (ενεργή) και ένα παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος (αδρανές). Η ενζαλουταμίδη μεταβολίζεται από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.5), τα οποία αμφότερα διαδραματίζουν ρόλο στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη. *In vitro*, η N-διμεθυλιωμένη ενζαλουταμίδη μετατρέπεται στον παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος από την καρβοξυλεστεράση 1, η οποία επίσης διαδραματίζει έναν μικρό ρόλο στη μετατροπή της ενζαλουταμίδης στο παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος. Η N-διμεθυλιωμένη ενζαλουταμίδη δεν μεταβολίστηκε από τα CYP *in vitro*.

Κάτω από συνθήκες κλινικής χρήσης, η ενζαλουταμίδη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, ένας μέτριος επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP2C19, και δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο CYP2C8 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της ενζαλουταμίδης σε ασθενείς κυμαίνεται από 0,520 και 0,564 l/h.

Μετά την από στόματος χορήγηση σημασμένης ^{14}C -ενζαλουταμίδης, το 84,6% της ραδιενεργούς ουσίας ανακτάται σε 77 ημέρες μετά τη δόση. Το 71,0% ανακτάται στα ούρα (κυρίως ως τον ανενεργό μεταβολίτη, με ίχνη ποσοτήτων της ενζαλουταμίδης και του ενεργού μεταβολίτη), και το 13,6% ανακτάται στα κόπρανα (0,39% της δόσης ως αμετάβλητη ενζαλουταμίδα).

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η ενζαλουταμίδα δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3, ή OCT1, ενώ η N-διμεθυλιωμένη ενζαλουταμίδα δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-gp ή την BCRP.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η ενζαλουταμίδα και οι κυριότεροι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τους ακόλουθους μεταφορείς σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, ή OAT1.

Γραμμικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις από την αναλογικότητα της δόσης σε εύρος δόσης 40 έως 160 mg. Οι τιμές σταθεροποιημένης κατάστασης $C_{\min}$ της ενζαλουταμίδης και του ενεργού μεταβολίτη σε μεμονωμένους ασθενείς παρέμειναν σταθερές σε διάρκεια πέραν του ενός έτους χρόνιας θεραπείας, αποδεικνύοντας τη χρόνο-γραμμική φαρμακοκινητική μόλις επιτυγχάνεται η σταθερή κατάσταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει ολοκληρωθεί επίσημη μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας για την ενζαλουταμίδα. Ασθενείς με κρεατινίνη ορού $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με υπολογιζόμενες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (όπως υπολογίζεται από τον τύπο Cockcroft και Gault). Η ενζαλουταμίδα δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου, και συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Δεν είναι πιθανό η ενζαλουταμίδα να απομακρύνεται σημαντικά μετά από διαλείπουσα αιμοδιύλιση ή μετά από συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε έντονη επίδραση στη συνολική έκθεση σε ενζαλουταμίδα ή στον ενεργό μεταβολίτη της. Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της ενζαλουταμίδης διπλασιάστηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου (10,4 ημέρες σε σύγκριση με 4,7 ημέρες), που πιθανόν να συσχετίζεται με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς.

Η φαρμακοκινητική της ενζαλουταμίδης εξετάστηκε σε άτομα με ήπια ($N = 6$), μέτρια ($N = 8$), ή σοβαρή ($N = 8$) ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A, B ή Γ κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε 22 εξομοιωμένα άτομα, με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από μια εφάπαξ από στόματος δόση 160 mg ενζαλουταμίδης, οι AUC και $C_{\max}$ για την ενζαλουταμίδα σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και 24%, αντίστοιχα, και οι AUC και $C_{\max}$ της ενζαλουταμίδης σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 29% και μειώθηκαν κατά 11%, αντίστοιχα, και οι AUC και $C_{\max}$ της ενζαλουταμίδης σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 5% και μειώθηκαν κατά 41%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου. Για το σύνολο της αδέσμευτης ενζαλουταμίδης με τον αδέσμευτο ενεργό μεταβολίτη, οι AUC και $C_{\max}$ σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και 19%, αντίστοιχα, και η AUC και η $C_{\max}$ σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 14% και μειώθηκαν κατά 17%, αντίστοιχα, και οι AUC και $C_{\max}$ σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 34% και μειώθηκαν κατά 27%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα ελέγχου.

Φυλή

Οι περισσότεροι ασθενείς σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ($> 75\%$) ήταν Καυκάσιοι. Σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μελετών που διεξήχθησαν σε Ιάπωνες και Κινέζους ασθενείς με καρκίνο

του προστάτη, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των πληθυσμών. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση δυνητικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της ενζαλουταμίδης σε άλλες φυλές είναι ανεπαρκή.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ενζαλουταμίδης στη φαρμακοκινητική ανάλυση των ηλικιωμένων ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η θεραπεία με ενζαλουταμίδα σε κυοφορούντες ποντικούς οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εμβρυϊκών θανάτων και εξωτερικών και σκελετικών μεταβολών. Δε διεξήχθησαν μελέτες γονιμότητας με ενζαλουταμίδα, αλλά σε μελέτες σε αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), παρατηρήθηκαν ατροφία, ασπερμία/υποσπερμία, και υπερτροφία/υπερπλασία στο αναπαραγωγικό σύστημα, ως συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της ενζαλουταμίδης. Σε μελέτες σε ποντικούς (4 εβδομάδων), αρουραίους (4 και 26 εβδομάδων) και σε σκύλους (4, 13 και 39 εβδομάδων), οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αναπαραγωγικά όργανα που σχετίζονται με την ενζαλουταμίδα, ήταν μειώσεις στο βάρος του οργάνου, με ατροφία του προστάτη και της επιδιδυμίδας. Υπερτροφία και/ή υπερπλασία των κυττάρων Leydig παρατηρήθηκε σε ποντικούς (4 εβδομάδων) και σε σκύλους (39 εβδομάδων). Επιπρόσθετες μεταβολές στους αναπαραγωγικούς ιστούς περιελάμβαναν υπερτροφία/υπερπλασία της υπόφυσης και ατροφία των σπερματοδόχων κύστεων σε αρουραίους και υποσπερμία των όρχεων και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε σκύλους. Οι διαφορές στο φύλο παρατηρήθηκαν στους μαστικούς αδένες των αρουραίων (ατροφία στα αρσενικά και λοβώδης υπερπλασία στα θηλυκά). Οι αλλαγές στα αναπαραγωγικά όργανα και στα δύο είδη ήταν συνέπεια της φαρμακολογικής δράσης της ενζαλουταμίδης και αναστρέψιμες ή σε μερική αποδρομή μετά από μια περίοδο ανάκτησης 8 εβδομάδων. Δεν υπήρχαν άλλες σημαντικές αλλαγές στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία σε οποιοδήποτε άλλο σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, και στα δυο είδη.

Μελέτες σε εγκύους αρουραίους έδειξαν ότι η ενζαλουταμίδα και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στα έμβρυα. Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ^{14}C -ενζαλουταμίδης σε αρουραίους την ημέρα 14 της εγκυμοσύνης σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο έμβρυο επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν χαμηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα με αναλογία ιστού/πλάσματος 0,27. Η ραδιενέργεια στο έμβρυο μειώθηκε έως 0,08 φορές της μέγιστης συγκέντρωσης στις 72 ώρες μετά τη χορήγηση.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν ότι η ενζαλουταμίδα και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Μετά την από στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ^{14}C -ενζαλουταμίδης σε θηλάζοντες αρουραίους σε μια δόση των 30 mg/kg (~ 1,9 φορές η μέγιστη δόση που ενδείκνυται στους ανθρώπους), η μέγιστη ραδιενέργεια στο γάλα επετεύχθη 4 ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν έως 3,54 φορές υψηλότερη από αυτήν στο μητρικό πλάσμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν επίσης ότι η ενζαλουταμίδα και/ή οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στους ιστούς του νεογνού αρουραίου μέσω του γάλακτος και κατά συνέπεια αποβάλλονται.

Η ενζαλουταμίδα ήταν αρνητική για γονοτοξικότητα σε μια τυποποιημένη σειρά δοκιμών *in vitro* και *in vivo*. Σε μια μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2, η ενζαλουταμίδα δεν έδειξε δυναμικό καρκινογένεσης (απουσία νεοπλασματικών ευρημάτων) σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg ημερησίως ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g h/mL}$), οι οποίες είχαν ως αποτέλεσμα επίπεδα έκθεσης στο πλάσμα παρόμοια με την κλινική έκθεση ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g h/mL}$) σε ασθενείς με mCRPC που έλαβαν 160 mg ημερησίως.

Η ημερήσια χορήγηση ενζαλουταμίδης σε αρουραίους για δύο χρόνια προκάλεσε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών ευρημάτων. Αυτά συμπεριλάμβαναν ινοαδένωμα των μαστικών αδένων και καλοήγη θύμο, καλοήγη ούγκους κυττάρων Leydig στους όρχεις, θήλωμα ουροθηλίου και καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης στους άνδρες, καλοήγη κυτταρικούς ούγκους

ωοθηκών στις γυναίκες και αδένωμα της υπόφυσης pars distalis και στα δύο φύλα. Η συσχέτιση του θύμου στον άνθρωπο, του αδενώματος της υπόφυσης και του ινοαδενώματος των μαστικών αδένων καθώς και του θηλώματος ουροθηλίου και του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ενζαλουταμίδη δεν ήταν φωτοτοξική *in vitro*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) Τύπου Α (περιέχει επιπλέον λαουρυλοθειικό νάτριο και πολυσορβικό 80)
Οξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη 2910
Πολυαιθυλενογλυκόλη MW 3350
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

40 mg και 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψέλης μίας δόσης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 1 x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψέλης μίας δόσης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 1 x 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ημερολογιακή συσκευασία κυψέλης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασία κυψέλης μίας δόσης από Αλουμίνιο-OPA/Αλουμίνιο/PVC που περιέχει 1 x 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Enzalutamide Viatris δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός του ασθενούς ή των φροντιστών του. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και την τοξικότητα εμβρύου που παρατηρήθηκε σε ποντίκια, το Enzalutamide Viatris ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα δισκία Enzalutamide Viatris που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς προστασία, π.χ., γάντια (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να κόβονται ή να θρυμματίζονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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
EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2024

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.
Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone,
Metamorfossi, 14452
Ελλάδα

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ενζαλουταμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ενζαλουταμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1 x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enzalutamide Viartis 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενζαλουταμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Για ημερολογιακές συσκευασίες μόνο]

ΔΕΥ	ΔΕΥ	ΔΕΥ	ΔΕΥ
ΤΡ	ΤΡ	ΤΡ	ΤΡ
ΤΕΤ	ΤΕΤ	ΤΕΤ	ΤΕΤ
ΠΕΜ	ΠΕΜ	ΠΕΜ	ΠΕΜ
ΠΑΡ	ΠΑΡ	ΠΑΡ	ΠΑΡ
ΣΑΒ	ΣΑΒ	ΣΑΒ	ΣΑΒ
ΚΥΡ	ΚΥΡ	ΚΥΡ	ΚΥΡ

[Για συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης (BUD) μόνο]

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ενζαλουταμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg ενζαλουταμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
1 x 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enzalutamide Viartis 80 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενζαλουταμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Για ημερολογιακές συσκευασίες μόνο]

ΔΕΥ	ΔΕΥ
ΤΡ	ΤΡ
ΤΕΤ	ΤΕΤ
ΠΕΜ	ΠΕΜ
ΠΑΡ	ΠΑΡ
ΣΑΒ	ΣΑΒ
ΚΥΡ	ΚΥΡ

[Για συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης (BUD) μόνο]

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ενζαλουταμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ενζαλουταμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
1 x 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enzalutamide Viartis 160 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ενζαλουταμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Για ημερολογιακές συσκευασίες μόνο]

ΔΕΥ	ΔΕΥ
ΤΡ	ΤΡ
ΤΕΤ	ΤΕΤ
ΠΕΜ	ΠΕΜ
ΠΑΡ	ΠΑΡ
ΣΑΒ	ΣΑΒ
ΚΥΡ	ΚΥΡ

[Για συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης (BUD) μόνο]

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Enzalutamide Viatris 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Enzalutamide Viatris 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Enzalutamide Viatris 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ενζαλουταμίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Enzalutamide Viatris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Enzalutamide Viatris
3. Πώς να πάρετε το Enzalutamide Viatris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enzalutamide Viatris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Enzalutamide Viatris και ποια είναι η χρήση του

Το Enzalutamide Viatris περιέχει τη δραστική ουσία ενζαλουταμίδη. Το Enzalutamide Viatris χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη ο οποίος:

- Δεν ανταποκρίνεται πλέον σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης

Ή

- Έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε ορμονοθεραπεία ή χειρουργική θεραπεία για τη μείωση της τεστοστερόνης.

Ή

- Είχε υποβληθεί προηγουμένως σε αφαίρεση ή ακτινοβολία του προστάτη και είχε ταχώς αυξανόμενο PSA, αλλά ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και ανταποκρίνεται σε μια ορμονοθεραπεία για τη μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης.

Πώς δρα το Enzalutamide Viatris

Το Enzalutamide Viatris είναι ένα φάρμακο που δρα αναστέλλοντας τη δράση ορμονών που ονομάζονται ανδρογόνα (όπως η τεστοστερόνη). Με τον αποκλεισμό των ανδρογόνων, η ενζαλουταμίδη σταματά την ανάπτυξη και τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Enzalutamide Viatris

Μην πάρετε το Enzalutamide Viatris

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ενζαλουταμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή που μπορεί να μείνετε έγκυος (βλέπε «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Enzalutamide Viatris και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Enzalutamide Viatris» πιο κάτω και την παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για επιληπτικές κρίσεις (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Enzalutamide Viatris» παρακάτω).

Εάν παρουσιάσετε επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Επισκεφτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Enzalutamide Viatris.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES, μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enzalutamide Viatris. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό (Βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Κίνδυνος νέων καρκίνων (δευτερογενείς κύριες κακοήθειες)

Υπήρξαν αναφορές για νέους (δευτερογενείς) καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και του παχέος εντέρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enzalutamide Viatris.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε σημεία γαστρεντερικής αιμορραγίας, αίματος στα ούρα ή συχνά αισθάνεστε επείγουσα ανάγκη ούρησης όταν παίρνετε το Enzalutamide Viatris.

Δυσκολία στην κατάποση που σχετίζεται με τη μορφή του σκευάσματος

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών που αντιμετώπισαν δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πνιγμού. Οι δυσκολίες στην κατάποση ή τα επεισόδια πνιγμού παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν καψάκια, κάτι που σχετίζεται ενδεχομένως με μεγαλύτερο μέγεθος του σκευάσματος. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enzalutamide Viatris

- εάν εκδηλώσατε ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα μετά τη λήψη του Enzalutamide Viatris ή άλλων φαρμάκων.
- εάν παίρνετε φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, κλοπιδογρέλη).
- εάν λαμβάνετε χημειοθεραπεία όπως ντοσεταξέλη.
- εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ σας.
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα ακόλουθα:

Οποιοσδήποτε καταστάσεις της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις καταστάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με τον καρδιακό ρυθμό μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείτε το Enzalutamide Viatris.

Σε περίπτωση αλλεργίας στην ενζαλουταμίδη, αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πρήξιμο στο πρόσωπο, στη γλώσσα, στο χείλος ή το λαιμό ή ένα εξάνθημα. Σε περίπτωση αλλεργίας στην ενζαλουταμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου, μην πάρετε το Enzalutamide Viatris.

Σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες και/ή πληγές στο στόμα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με το Enzalutamide Viatris. Διακόψτε τη χρήση του Enzalutamide Viatris και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που συσχετίζονται με τις δερματικές αντιδράσεις που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Enzalutamide Viatris

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Πρέπει να γνωρίζετε τα ονόματα των φαρμάκων που παίρνετε. Κρατήστε μία λίστα από αυτά για να τα δείχνετε στον γιατρό σας όταν σας συνταγογραφούν ένα νέο φάρμακο. Δεν πρέπει να αρχίσετε ή να σταματήσετε να λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο προτού επικοινωνήσετε με τον γιατρό που σας συνταγογράφησε το Enzalutamide Viatris.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα. Όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Enzalutamide Viatris, αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων:

- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων πνευμονοπαθειών (π.χ. αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη),
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, ζιπρασιδόνη, βουπροπιόνη, λίθιο, χλωροπρομαζίνη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, αμιτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη, δοξεπίνη, ιμιπραμίνη, μαπροτιλίνη, μιρταζαπίνη),
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του πόνου (π.χ. πεθιδίνη).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Enzalutamide Viatris, ή το Enzalutamide Viatris μπορεί να επηρεάσει τη δράση αυτών των φαρμάκων.

Αυτό περιλαμβάνει ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για:

- Μείωση της χοληστερόλης (π.χ. γεμφιβροζίλη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Θεραπεία του πόνου (π.χ. φαιτανύλη, τραμαδόλη)
- Θεραπεία του καρκίνου (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως σοβαρό άγχος ή σχιζοφρένεια (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, αλοπεριδόλη)
- Θεραπεία των διαταραχών ύπνου (π.χ. ζολπιδέμη)
- Αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων ή μείωση της αρτηριακής πίεσης (π.χ. βισοπρολόλη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπρανολόλη, βεραπαμίλη)
- Θεραπεία σοβαρών νόσων που σχετίζονται με φλεγμονή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη)
- Θεραπεία της HIV λοίμωξης (π.χ. ινδιναβίρη, ριτοναβίρη)
- Θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Θεραπεία των διαταραχών του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)
- Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (π.χ. κολχικίνη)
- Θεραπεία διαταραχών του στομάχου (π.χ. ομεπραζόλη)
- Πρόληψη καρδιακών παθήσεων ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ετεξελική δαβιγατράνη)
- Πρόληψη απόρριψης οργάνου (π.χ. τακρόλιμους)

Το Enzalutamide Viatris ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιοδαρόνη και σοταλόλη) ή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού

όταν χρησιμοποιείται με ορισμένα άλλα φάρμακα [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και για την αποτοξίνωση από ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω. Η δόση του Enzalutamide Viatris ή των άλλων φαρμάκων που παίρνετε μπορεί να χρειαστεί να αλλάξουν.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- **Το Enzalutamide Viatris δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.** Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί ή πιθανή αποβολή εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες. Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που είναι έγκυες, που μπορεί να μείνουν έγκυες, ή που θηλάζουν.
- Το φάρμακο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να έχει επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και μία επιπλέον αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για την προστασία του αγέννητου παιδιού.
- Για γυναίκες φροντιστές δείτε την παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Enzalutamide Viatris» για χειρισμό και χρήση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Enzalutamide Viatris ενδέχεται να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Enzalutamide Viatris έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις. Εάν έχετε υψηλότερο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Το Enzalutamide Viatris περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερο από 23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Enzalutamide Viatris

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 160 mg (τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40 mg ή δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80 mg ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 160 mg) που λαμβάνεται την ίδια ώρα μία φορά την ημέρα.

Λήψη του Enzalutamide Viatris

- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με επαρκή ποσότητα νερού.
- Μη μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα δισκία πριν την κατάποση.
- Το Enzalutamide Viatris μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Το Enzalutamide Viatris δεν πρέπει να το χειρίζονται άλλα άτομα εκτός από τον ασθενή ή τους φροντιστές του. Οι γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται τα δισκία Enzalutamide Viatris που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν ανοιχτεί χωρίς να φορούν προστασία, π.χ., γάντια.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενώ παίρνετε το Enzalutamide Viatris.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Enzalutamide Viatris από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που σας έχουν συνταγογραφηθεί, σταματήστε να παίρνετε το Enzalutamide Viatris και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Enzalutamide Viatris

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Enzalutamide Viatris τη συνηθισμένη ώρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας αμέσως μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Enzalutamide Viatris για ολόκληρη την ημέρα, πάρτε τη συνήθη δόση σας την επόμενη ημέρα.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Enzalutamide Viatris για περισσότερο από μία ημέρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.
- **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Enzalutamide Viatris

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν σε περίπου 6 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν Enzalutamide Viatris και σε λιγότερα από 3 άτομα για κάθε 1.000 άτομα που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι πιο πιθανές, εάν πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση αυτού του φαρμάκου, εάν παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα, ή εάν έχετε υψηλότερο του συνήθους κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικής κρίσης.

Εάν έχετε μία επιληπτική κρίση, επισκεφτείτε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Enzalutamide Viatris.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του PRES (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα), μια σπάνια, αναστρέψιμη κατάσταση του εγκεφάλου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enzalutamide Viatris. Αν έχετε σπασμούς, επιδείνωση πονοκεφάλου, σύγχυση, τύφλωση ή άλλα προβλήματα όρασης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στα 10 άτομα)

Πονοκέφαλος, κόπωση, πτώση, σπασμένα οστά, εξάψεις, υψηλή αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα)

Αίσθημα ανησυχίας, ξηροδερμία, κνησμός, δυσκολία στην απομνημόνευση, απόφραξη αρτηριών στην καρδιά (ισχαιμική καρδιοπάθεια), μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναικομαστία), άλγος θηλής μαστού, ευαισθησία του μαστού, σύμπτωμα συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (μια ανεξέλεγκτη ανάγκη κίνησης μέρους του σώματος, συνήθως του ποδιού), ελαττωμένη συγκέντρωση, επηρεασμένη μνήμη, αλλαγή στη γεύση, δυσκολία στην ικανότητα να σκέφτεστε καθαρά.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)

Ψευδαισθήσεις, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στην εξέταση αίματος (σημείο ηπατικών προβλημάτων)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), δυσκολία στην κατάποση αυτού του φαρμάκου
συμπεριλαμβανομένου του πνιγμού, στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων
όπως αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), δερματική αντίδραση που προκαλεί ερυθρές κηλίδες ή πλάκες στο
δέρμα οι οποίες μπορεί να μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) με κέντρο χρώματος σκούρου
ερυθρού, το οποίο περιβάλλεται από ερυθροϊώδεις δακτυλίους (πολύμορφο ερύθημα), ή άλλη σοβαρή
δερματική αντίδραση που προκαλεί στον κορμό ερυθρές, μη ανυψωμένες πλάκες οι οποίες μπορεί να
μοιάζουν σαν «στόχοι» (ομόκεντροι κύκλοι) ή να είναι κυκλικές, συχνά με φλύκταινες στην κεντρική
περιοχή, απολέπιση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα
μάτια των οποίων μπορεί να προηγηθούν πυρετός και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο
Stevens-Johnson), εξάνθημα, αδιαθεσία (έμετος), οίδημα προσώπου, χειλιών, γλώσσας και/ή του
λαιμού, μείωση των αιμοπεταλίων (η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή εμφάνισης μωλώπων),
διάρροια, μειωμένη όρεξη.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για
κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε
επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που
αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να
βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος
φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enzalutamide Viatris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και
την κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται
εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον
φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα
βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enzalutamide Viatris

Η δραστική ουσία είναι η ενζαλουταμίδη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Enzalutamide Viatris 40 mg περιέχει 40 mg
ενζαλουταμίδης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Enzalutamide Viatris 80 mg περιέχει 80 mg
ενζαλουταμίδης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Enzalutamide Viatris 160 mg περιέχει 160 mg
ενζαλουταμίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) Τύπου A (περιέχει επιπλέον λαουρυλοθειικό νάτριο και πολυσορβικό 80), οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο, κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (βλ. παράγραφο 2, «Το Enzalutamide Viatris περιέχει νάτριο») και μαγνήσιο στεατικό.
- Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη 2910, πολυαιθυλενογλυκόλη MW 3350, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και τάλκης.

Εμφάνιση του Enzalutamide Viatris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Enzalutamide Viatris 40 mg (δισκία) είναι κίτρινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα με το «40» στη μία πλευρά, με διάμετρο περίπου 10 mm. Είναι διαθέσιμα σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 112 δισκίων, ημερολογιακές κυψέλες που περιέχουν 112 δισκία ή σε κυψέλες μίας δόσης που περιέχουν 1 x 112 δισκία.

Τα δισκία Enzalutamide Viatris 80 mg (δισκία) είναι κίτρινα οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα με το «80» στη μία πλευρά, με διαστάσεις περίπου 17 mm x 9 mm. Είναι διαθέσιμα σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 56 δισκίων, ημερολογιακές κυψέλες που περιέχουν 56 δισκία ή σε κυψέλες μίας δόσης που περιέχουν 1 x 56 δισκία.

Τα δισκία Enzalutamide Viatris 160 mg (δισκία) είναι κίτρινα οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα με το «160» στη μία πλευρά, με διαστάσεις περίπου 23 mm x 11 mm. Είναι διαθέσιμα σε κουτιά που περιέχουν κυψέλες των 28 δισκίων, ημερολογιακές κυψέλες που περιέχουν 28 δισκία ή σε κυψέλες μίας δόσης που περιέχουν 1 x 28 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Viatris Limited

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

Παρασκευαστής

Pharos MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Μάλτα

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.

Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone, Metamorfossi, 14452, Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.