

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta
Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta

Sárga színű, kerek, körülbelül 10 mm átmérőjű filmtabletta, „40” mélynyomással az egyik oldalán.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta

Sárga színű, ovális, körülbelül 17 mm × 9 mm méretű filmtabletta, „80” mélynyomással az egyik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Enzalutamide Viatris javallott:

- monoterápiában, vagy androgéndeprivációs terápiával kombinálva, magas BCR- (biokémiai kiújulás) kockázatú, nem metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (nmHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akik nem alkalmasak mentő sugárkezelésre, (lásd 5.1 pont).
- metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarákban (mHSPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére androgéndeprivációs kezeléssel kombinációban (lásd 5.1 pont).
- magas kockázatú, nem metasztatizáló, kasztrációrezisztens prosztatarákban (CRPC-ben) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére (lásd 5.1 pont).
- sikertelen androgéndeprivációs kezelés után tünetmentes vagy kevés tünetet mutató, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknél a kemoterápia elkezdése klinikailag még nem javallott (lásd 5.1 pont).
- metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére, akiknek a betegsége docetaxel-kezelés mellett vagy azt követően progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az enzalutamiddal történő kezelést a prosztaták kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 160 mg enzalutamid (négy darab 40 mg-os filmtabletta vagy két darab 80 mg-os filmtabletta) napi egyszeri dózisban.

Azoknál a CRPC-ben vagy mHSPC-ben szenvedő betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a kezelés alatt a gyógyszeres kasztrációt luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) analóggal folytatni kell.

A magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek kezelhetők Enzalutamide Viatrix-szal LHRH-analóggal kombinációban vagy a nélkül. Az LHRH-analóggal kombinációban vagy anélkül Enzalutamide Viatrix-t kapó betegek esetében a kezelés felfüggeszthető, ha a PSA a 36 hetes kezelés után nem kimutatható ($< 0,2$ ng/ml). A kezelést újra kell kezdeni, ha a PSA $\geq 2,0$ ng/ml-re emelkedett a korábbi radikális prostatectomián átesett betegek esetében vagy $\geq 5,0$ ng/ml-re a korábbi primer sugárkezelésen átesett betegek esetében. Ha a PSA a 36 hetes kezelés után kimutatható ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelést folytatni kell (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a beteg elfelejti bevenni az Enzalutamide Viatrix-t a szokásos időben, úgy az orvos által előírt adagot a szokásos időponthoz képest a lehető leghamarabb be kell venni. Amennyiben a beteg az egész napi adagot kihagyja, úgy a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Ha a beteg ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitást vagy elviselhetetlen mellékhatást tapasztal, az adagolást egy hétre, vagy a tünetek ≤ 2 -es súlyossági fokúra való javulásáig fel kell függeszteni, majd a kezelést ugyanazzal a dózissal, vagy szükség esetén csökkentett dózissal kell tovább folytatni (120 mg vagy 80 mg).

Erős CYP2C8-inhibitorokkal való együttadás

Az erős CYP2C8-inhibitorok együttes adása kerülendő, amennyiben lehetséges. Amennyiben az erős CYP2C8-inhibitorok együttadása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózisát napi 80 mg-ra kell csökkenteni. Az erős CYP2C8-inhibitor együttes adásának abbahagyása esetén az enzalutamid dózisát a CYP2C8-inhibitorral végzett kezelés elindítás előtt adott dózissal kell visszaállítani (lásd 4.5 pont).

Idősek

Az adag módosítása idős betegeknél nem szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe, közepes vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (Child–Pugh A, B, C stádium). Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén (lásd 5.2 pont). Súlyos fokú vesekárosodás vagy végstádiumú vesebetegség esetén elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az enzalutamidnak gyermekeknél és serdülőknél a CRPC-ben, mHSPC-ben vagy magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Enzalutamide Viatrix *per os* alkalmazásra javallt. A filmtablettákat nem szabad szétvágni, összetörni, vagy összerágni; azokat megfelelő mennyiségű vízzel, egészben kell lenyelni, és étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehetők.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők (lásd 4.6 és 6.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Görcsrohamok kockázata

Az enzalutamid alkalmazása görcsrohamokkal társult (lásd 4.8 pont). Görcsök kialakulásakor a kezelés folytatásáról esetenként kell dönten.

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

Enzalutamidot kapó betegeknél ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) jelentkezéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PRES reversibilis neurológiai rendellenesség, amelynek gyorsan kialakuló tünetei között előfordulhatnak görcsrohamok, fejfájás, zavartság, vakság és egyéb látás- és neurológiai zavarok, esetleg hypertensio. A PRES diagnózisát képalkotó eljárással – lehetőleg mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal – készített agyi felvétellel kell igazolni. Az enzalutamid adagolásának felfüggesztése javasolt az olyan betegeknél, akiknél PRES alakult ki.

Második rosszindulatú primer daganatok

Az enzalutamiddal kezelt betegeknél a klinikai vizsgálatokban második rosszindulatú primer daganatok eseteit jelentették. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett események – és amelyek az enzalutamiddal kezelt betegnél gyakrabban fordultak elő, mint a placebóval – az alábbiak voltak: húgyhólyag-karcinóma (0,3%), vastagbél adenocarcinoma (0,2%), átmeneti sejtes carcinoma (0,2%) és rosszindulatú melanoma (0,2%).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy haladéktalanul forduljanak orvosukhoz, ha gyomor-bél rendszeri vérzés, makroszkópos haematuria jeleit észlelik, vagy egyéb tünetek, például dysuria vagy sürgős vizelési kényszer alakul ki náluk az enzalutamid-kezelés során.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az enzalutamid egy erős enziminduktor és számos gyakran szedett gyógyszer hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd a példákat a 4.5 pontban). Emiatt meg kell vizsgálni az egyidejűleg szedett gyógyszereket az enzalutamid-kezelés indításakor. Az enzalutamid egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek számos metabolizáló enzim és transzporter érzékeny szubsztrátjai (lásd 4.5 pont) általánosságban kerülendő, ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával.

Warfarinnal és kumarin-típusú antikoagulánsokkal való együttes adagolás kerülendő. Amennyiben az enzalutamidot a CYP2C9 enzimrendszeren metabolizálódó antikoagulánssal adják együtt (például warfarinnal vagy acenokumarollal), a nemzetközi normalizált arány (INR) kiegészítő monitorozása szükséges (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Elővigyázatosság szükséges súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén, ugyanis az enzalutamidot ebben a betegpopulációban nem vizsgálták.

Súlyos fokú májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az enzalutamid megnövekedett felezési idejét figyelték meg, ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége továbbra is ismeretlen. Várhatóan azonban megnő a dinamikus egyensúlyi koncentrációk eléréséhez szükséges idő, és szintén megnőhet a maximális farmakológiai hatásig, valamint az enzimindukció jelentkezéséig és csökkenéséig eltelt idő (lásd 4.5 pont).

Közelmúltban lezajlott cardiovascularis betegség

A III. fázisú vizsgálatokban nem vehettek részt azok a betegek, akiknél a közelmúltban (a megelőző 6 hónapban) myocardialis infarctus vagy (a megelőző 3 hónapban) instabil angina fordult elő, illetve, akik NYHA (New York Heart Association) III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben (kivéve, ha a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) 45% vagy annál nagyobb volt), bradycardiában vagy kezeletlen hypertóniában szenvedtek. Ezt figyelembe kell venni, ha az enzalutamidot ilyen betegeknél írják fel.

Az androgéndepprivációs kezelés meghosszabbíthatja a QT-intervallumot

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében szerepel a QT-szakasz megnyúlása vagy fennállnak ennek kockázati tényezői, és azoknál a betegeknél, akik párhuzamosan olyan gyógyszert kapnak, amely meghosszabbíthatja a QT-intervallumot (lásd 4.5 pont), az enzalutamid-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a haszon/kockázat arányt, beleértve a Torsade de pointes esetleges kialakulását.

Alkalmazás kemoterápiával

Az enzalutamid és citotoxikus kemoterápia egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg. Az enzalutamid együttes adásának nincs klinikailag jelentős hatása az intravénás docetaxel farmakokinetikai tulajdonságaira (lásd 4.5 pont), ennek ellenére nem zárható ki a docetaxel-indukálta neutropénia előfordulásának növekedése.

Súlyos bőrreakciók

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban bőrt érintő súlyos mellékhatásokat jelentettek (severe cutaneous adverse reactions – SCAR), ideértve a Stevens–Johnson-szindrómát, amely akár életveszélyes vagy halálos kimenetelű is lehet.

A gyógyszer felírásakor a beteget figyelmeztetni kell a bőrreakciókhoz kapcsolódó jelekre és tünetekre, valamint a beteget szoros monitorozás alatt kell tartani a bőrreakciók tekintetében. Ha ilyen reakcióra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, az enzalutamid-kezelést azonnal le kell állítani, és alternatív kezelést kell mérlegelni, amennyiben ez szükséges.

Túlérzékenységi reakciók

Enzalutamid adagolása mellett (lásd 4.8 pont) túlérzékenységi reakciókat – beleértve, de nem kizárólag bőrkiütés vagy arc-, nyelv-, ajak- vagy garatödéma – figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Az enzalutamid monoterápiaként alkalmazva magas BCR kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél

Az EMBARK vizsgálat eredményei alapján, az enzalutamid monoterápiaként, vagy androgéndepprivációs kezeléssel kombinációban alkalmazva nem egyenértékű kezelési lehetőségek a magas BCR kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegek esetén (lásd a 4.8. és 5.1. pontok). Az

enzalutamid androgéndepprivációs kezeléssel kombinációban előnyben részesítendő kezelési lehetőségnek, kivéve azokat az eseteket, amikor az androgéndepprivációs kezelés kiegészítése elfogadhatatlan toxicitást vagy kockázatot eredményezhet.

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos dysphagia

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott az enzalutamid lenyelése, ideértve fullodklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fullodklást főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a tablettát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyeljük le.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az enzalutamid expozícióra

CYP2C8-gátlók

A CYP2C8 enzimrendszer fontos szerepet játszik az enzalutamid eliminációjában és az aktív metabolit létrehozásában. Az erős CYP2C8-inhibitor gemfibrozil (600 mg naponta kétszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 326%-kal nőtt, míg a C_{max} -érték 18%-kal csökkent. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 77%-kal nőtt, a C_{max} -érték pedig 19%-kal csökkent. A CYP2C8 enzimrendszer erős inhibitorai (pl. gemfibrozil) az enzalutamid-kezelés során kerülendőek, illetve elővigyázatossággal alkalmazandók. Amennyiben az erős CYP2C8-inhibitorok együtt adása nem kerülhető el, úgy az enzalutamid dózisát napi 80 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-gátlók

A CYP3A4 kevésbé jelentős szerepet játszik az enzalutamid metabolizmusában. Az erős CYP3A4-inhibitor itraconazol (200 mg naponta egyszer) egészséges felnőtt alanyoknak történő *per os* adagolását követően az enzalutamid AUC-je 41%-kal nőtt, míg a C_{max} -értékre nem volt hatással. A szabad enzalutamid és a szabad aktív metabolit együttes értékeit figyelembe véve az AUC 27%-kal nőtt, míg a C_{max} ebben az esetben sem változott. Nincs szükség adagmódosításra az enzalutamid és CYP3A4-inhibitorok együttes adása esetén.

CYP2C8- és CYP3A4-induktorok

A közepesen erős CYP2C8- és erős CYP3A4-induktor, rifampicin (600 mg naponta egyszer) egészséges férfi önkénteseknek történő, *per os* adagolását követően az enzalutamid és az aktív metabolitjának AUC-értéke 37%-kal csökkent, mialatt a C_{max} változatlan maradt. Az enzalutamid és a CYP2C8- és CYP3A4-induktorok együttes adagolása esetén nincs szükség adagmódosításra.

Az enzalutamid hatása más gyógyszerek expozíciójára

Enzimindukció

Az enzalutamid egy erős enzim induktor és számos enzim és transzporter szintézisét fokozhatja; ezért számos, gyakran szedett gyógyszerrel, amelyek ezen enzimek vagy transzporterek szubsztátjai, kölcsönhatás várható. A plazmakoncentráció csökkenése jelentős lehet, és a klinikai hatás elvesztéséhez vagy csökkenéséhez vezethet. Emellett fennáll az aktív metabolit fokozott képződésének kockázata. Az enzimindukció a következő enzimeket érintheti: CYP3A a májban és a bélben, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és uridin-5'-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT-k – glükuronid konjugáló enzimek). Néhány transzportert is indukálhat, pl. a multidrog-rezisztencia-protein 2-t (MRP2) és a szervesanion-transzporter polipeptid 1B1-t (OATP1B1).

In vivo vizsgálatok szerint az enzalutamid a CYP3A4 erős és a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora. Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) érzékeny CYP-szubsztrátok egyszeri per os adagjaival történő együttes adása prosztatarákos betegekben a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) AUC-jának 86%-os csökkenését, az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) AUC-jának 56%-os csökkenését és az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) AUC-jának 70%-os csökkenését okozta. Az UGT1A1 enzimet is indukálhatta. Egy metasztatizáló, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást az intravénásan alkalmazott docetaxel (75 mg/m² 3 hetente adott infúzióban) farmakokinetikájára. A docetaxel AUC-je 12%-kal [mértani középarány (GMR) = 0,882 (90%-os CI: 0,767, 1,02)], míg a C_{max}-érték 4%-kal [GMR = 0,963 (90%-os CI: 0,834, 1,11)] csökkent.

Metabolizmus vagy aktív transzport útján eliminálódó bizonyos gyógyszerekkel kölcsönhatások várhatók. Ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a beteg számára, és az adag módosítása nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk monitorozásával, akkor ezek a gyógyszerek kerülendők vagy óvatossággal adandók. Paracetamol alkalmazása után a májkárosodás kockázata feltehetően nagyobb az egyidejűleg enziminduktorokkal kezelt betegeknél.

Ez az alábbi gyógyszereket érintheti, de nem korlátozódtak a következőkre:

- Fájdalomesillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Daganatellenes gyógyszerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproinsav)
- Antipszichotikumok (pl. haloperidol)
- Antitrombotikumok (pl. acenokumarol, warfarin, klopidozrel)
- Béta-blokkolók (pl. bizoprolol, propranolol)
- Kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Szívglikozidok (pl. digoxin)
- Kortikoszteroidok (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Altató-nyugtató szerek (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- Immunszuppresszánsok (pl. takrolimus)
- Protonpumpa-inhibitorok (pl. omeprazol)
- A CYP3A4 enzimrendszeren metabolizált sztatínok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)
- Pajzsmirigyre ható szerek (pl. levotiroxin)

Az enzalutamid teljes indukciós potenciálja valószínűleg csak a kezelés elindítása után 1 hónappal jelentkezik, amikor az enzalutamid-koncentráció dinamikus egyensúlyi állapotú plazmaszintet ér el, viszont enyhébb indukciós hatások már akár korábban is megfigyelhetők. A CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy UGT1A1-szubsztrát gyógyszert szedő betegek esetében meg kell vizsgálni a farmakológiai hatások valószínűsíthető csökkenését (vagy annak növekedését aktív metabolitok képződése esetén) az enzalutamid-kezelés első hónapjában, és meg kell fontolni az adagmódosítást. Az enzalutamid hosszú felezési idejét figyelembe véve (5,8 nap, lásd 5.2 pont), az enzimekre kifejtett hatása az enzalutamid-kezelés abbahagyását követően egy hónapig vagy ennél tovább is elhúzódhat. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer adagjának fokozatos csökkentésére lehet szükség az enzalutamid-kezelés leállításakor.

CYP1A2- és CYP2C8-szubsztrátok

Az enzalutamid (160 mg naponta egyszer) nem okoz klinikailag jelentős változásokat a koffein (CYP1A2-szubsztrát) vagy a pioglitazon (CYP2C8-szubsztrát) AUC- vagy C_{max}-értékben. A pioglitazon AUC-je 20%-kal emelkedett, míg a C_{max}-érték 18%-kal csökkent. A koffein AUC- és C_{max}-érték sorrendben 11%-kal, illetve 4%-kal csökkent. Nincs szükség adagmódosításra az enzalutamid és egy CYP1A2- vagy CYP2C8-szubsztrát együttes adása esetén.

P-gp-szubsztrátok

In vitro adatok alapján az enzalutamid az efflux transzporter P-gp gátlója lehet. Az enzalutamid enyhe gátló hatását figyelték meg a P-gp-re dinamikus egyensúlyi állapotban prosztatarákban szenvedő

betegeknél, akik egyszeri orális dózisú P-gp-tesztsubstrát digoxint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A digoxin plazmaszintjét validált folyadékkromatográfiás-tandem tömegspektrometriás vizsgálattal mérték. A digoxin AUC-je 33%-kal, a C_{max} -értéke 17%-kal emelkedett. Szűk terápiás tartománnyal rendelkező gyógyszerek, amelyek a P-gp szubsztátjai, pl. kolchicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, elővigyázatossággal alkalmazandóak enzalutamiddal történő együttes adagolás esetén, illetve esetükben adagmódosítás lehet szükséges az optimális plazmakoncentráció fenntartása érdekében.

BCRP-szubsztátok

Egyensúlyi állapotban az enzalutamid nem okozott klinikailag jelentős változást az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) tesztsubstrát rozuvasztatin expressziójában prosztatrákban szenvedő betegek esetén, akik egyszeri orális dózisú rozuvasztatint kaptak az enzalutamid előtt és azzal egyidejűleg (az egyidejű adagolás legalább 55 napig tartó napi egyszeri 160 mg enzalutamid adagolását követte). A rozuvasztatin AUC-je 14%-kal csökkent, a C_{max} -értéke 6%-kal emelkedett. Az enzalutamid és a BCRP-szubsztát egyidejű alkalmazásakor nincs szükség a dózis módosításra.

MRP2-, OAT3- és OCT1-szubsztátok

In vitro adatok alapján az MRP2 (a bélben), valamint a szervesanion-transzporter protein 3 (OAT3) és a szerves kation transzporter 1 (OCT1) (szisztémás) gátlása nem zárható ki. Elméletileg ezeknek a transzportereknek az indukciója is előfordulhat, de ezen hatások eredője jelenleg nem ismert.

Gyógyszerek, amelyek megnyújtják a QT-intervallumot

Mivel az androgéndepprivációs kezelés meghosszabbíthatja a QT-intervallumot, az enzalutamid QT-intervallumot ismerten meghosszabbító vagy torsades de pointes kialakulására hajlamosító gyógyszerekkel, mint például az I/A osztályba (például kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályba (például amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel, metadonnal, moxifloxacinnal, antipszichotikumokkal stb. történő együttadását alaposan meg kell fontolni (lásd 4.4 pont).

Étkezés hatása az enzalutamid expozícióra

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az enzalutamid expozíciójának mértékére. Klinikai vizsgálatokban az enzalutamidot étkezéstől függetlenül adagolták.

Interferencia laboratóriumi vizsgálatokkal

Enzalutamiddal kezelt betegeknél egyes esetekben a kemilumineszcens mikropartikuláris immunoassay (CMIA) vizsgálattal tévesen emelkedett digoxin-plazmaszintet mértek, függetlenül attól, hogy digoxinnal kezelték-e őket. Ezért a CMIA-val mért digoxin-plazmaszint-eredmények értelmezésekor kellő körültekintéssel kell eljárni, és azokat – a digoxin-dózis bármilyen változtatása előtt – egy másik típusú vizsgálattal meg kell erősíteni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Az enzalutamid terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan humán adatok nem állnak rendelkezésre; ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korban lévő nőknél. Ez a gyógyszer káros lehet a magzatra, vagy alkalmazása terhes nőknél vetélést okozhat (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nem ismert, hogy az enzalutamid vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Óvszer használata szükséges az enzalutamid-kezelés alatt és a kezelést követő 3 hónapon keresztül, amennyiben a beteg szexuálisan aktív életet folytat egy terhes nővel. Fogamzóképes korban lévő nőkkel folytatott szexuális kapcsolat során óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a

kezelés alatt és 3 hónapig azt követően. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Az enzalutamid ellenjavallt terhes vagy fogamzóképes korban lévő nők esetében (lásd 4.3, 5.3 és 6.6 pont).

Szoptatás

Az enzalutamid nők kezelésére nem alkalmazható. Nem ismert, hogy az enzalutamid megjelenik-e a humán anyatejben. Az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletek során az enzalutamidnak a reprodukzív rendszerre gyakorolt hatását igazolták hím patkányoknál és kutyáknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enzalutamid közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ugyanis pszichiátriai és neurológiai eseteket, beleértve görcsrohamot jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell annak a lehetséges kockázatáról, hogy gépjárművezetés és a gépek kezelése közben pszichiátriai és neurológiai eseményeket tapasztalhatnak. Nem végeztek vizsgálatokat az enzalutamid gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásának értékelésére.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás az aszténia/fáradtság, hőhullám, magas vérnyomás, csonttörések, illetve elesés. További fontos mellékhatások: ischaemiás szívbetegség és görcsroham.

Görcsroham az enzalutamidot szedő betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál, valamint a bicalutamiddal kezelt betegek 0,3%-ánál fordult elő.

Ritkán posterior reversibilis encephalopathia szindrómát jelentettek enzalutamiddal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Az enzalutamid-kezeléssel kapcsolatban Stevens–Johnson-szindrómát jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriság kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kontrollos klinikai vizsgálatokban és post-marketing adatok alapján megfigyelt mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás és gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: leukopenia, neutropenia Nem ismert*: thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: arcödéma, nyelvödéma, ajaködéma, garatödéma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem ismert*: csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: szorongás Nem gyakori: vizuális hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: fejfájás, memóriazavar, amnesia, figyelemzavar, dysgeusia, nyugtalan láb szindróma, kognitív zavar Nem gyakori: görcsroham [¥] Nem ismert*: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori: ischaemiás szívbetegség [†] Nem ismert*: QT-intervallum megnyúlása (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hőhullám, magas vérnyomás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori: májenzimek megemelkedett szintje
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*: dysphagia [∞] , hányinger, hányás, hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: bőrszárazság, viszketés Nem ismert*: erythema multiforme, bőrküítés Stevens–Johnson-szindróma,
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: törések [‡] Nem ismert*: izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori: gynecomastia, emlőbimbó-fájdalom [#] , emlőérzékenység [#]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: asthenia, fáradtság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nagyon gyakori: elesés

* Spontán jelentett, post-marketing tapasztalatból származó.

¥ A „Convulsiók” (beleértve a convulsiót, grand mal convulsiót, komplex partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, partialis görcsrohamokat, és a status epileptikus) szűk SMQ-val (szabványosított MedDRA lekérdezés) értékelve. Beleértve a szövődményekkel járó, halálhoz vezető görcsrohamok ritka esetét is.

† A „Szívizominfarctus” és „Egyéb ischaemiás szívbetegség” (beleértve a következő preferált kifejezéseket, amelyeket legalább két olyan betegnél megfigyeltek, akik randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban vettek részt: angina pectoris, arteria coronaria betegsége, szívizominfarctus, akut szívizominfarctus, akut coronaria szindróma, instabil angina, szívizomischaemia és arteria coronaria arteriosclerosis) szűk SMQ-kal értékelve

‡ Beleértve minden olyan preferált kifejezést, ami a csontok tekintetében a „törés” szót tartalmazza.

A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid mellékhatásai.

∞ Beszámoltak dysphagiáról, ideértve fuldoklásos eseteket is. Mindkettőt főként a kapszula gyógyszerforma esetén jelentették, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Görcsroham

A kontrollos vizsgálatokban a napi 160 mg enzalutamiddal kezelt 5110 betegből 31 betegnél (0,6%), míg a placebót kapó betegek közül négyenél (0,1%) és a bicalutamidot kapó betegek közül egynél (0,3%) tapasztaltak görcsrohamot. A dózis a görcsroham kockázata fontos előrejelzőjének tűnik, amelyet a preklinikai adatok és egy dóziseszkalációs vizsgálat adatai is alátámasztanak. A kontrollos

vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél korábban görcsroham fordult elő vagy fennállt a roham kockázata.

A görcshajlamot mutató betegekkel végzett (1,6%-uk anamnézisében szerepelt görcsroham), egykaros, a görcsrohamok incidenciáját értékelő 9785-CL-0403 (UPWARD) vizsgálatban az enzalutamiddal kezelt 366 betegből 8-nál (2,2%) jelentkezett görcsroham. A kezelési időtartam mediánja 9,3 hónap volt.

Nem ismert, hogy az enzalutamid hogyan csökkenti a görcsküszöböt, ez azonban kapcsolatban lehet az *in vitro* vizsgálatokból származó adatokkal, amelyek szerint az enzalutamid és aktív metabolitja hozzákötődik a GABA-szabályozott kloridion-csatornához, és gátolhatja annak aktivitását.

Ischaemiás szívbetegség

Randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban az ischaemiás szívbetegség az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek 3,5%-ánál fordult elő, a placebóval és ADT-vel kezelt betegek 2%-ához képest. Az enzalutamiddal és ADT-vel kezelt betegek közül 14 betegnél (0,4%), a placebóval és ADT-vel kezelt betegek közül háromnál (0,1%) jelentkezett halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség.

Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek 9%-ánál fordult elő ischaemiás szívbetegség. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt egyetlen betegnél sem fordult elő halálhoz vezető ischaemiás szívbetegség, míg a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén egy (0,3%) ilyen eset fordult elő.

Gynaecomastia

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 29 (8,2%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) gynaecomastia; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 159/354 (44,9%) volt. Az enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető, a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek közül pedig 3 betegnél (0,8%) volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú gynaecomastia.

Emlőbimbó-fájdalom

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 11 (3,1%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőbimbó-fájdalom; a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 54/354 (15,3%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőbimbó-fájdalom.

Emlőérzékenység

Az EMBARK vizsgálatban a 353 beteg közül 5 (1,4%) enzalutamiddal és leuprorelinnel kezelt betegnél fordult elő (bármilyen fokú) emlőérzékenység a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén ez az arány 51/354 (14,4%) volt. Sem az enzalutamiddal és leuprorelinnel, sem a monoterápiaként alkalmazott enzalutamiddal kezelt betegek esetén nem volt megfigyelhető 3-ad fokú vagy magasabb fokú emlőérzékenység.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az enzalutamidnak nincs antidotuma. Túlادagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni és általános szupportív kezelést kell alkalmazni az 5,8 napos felezési idő figyelembevételével. Túlادagolás esetén a betegek görcsrohamok fokozott kockázatának lehetnek kitéve.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: hormon antagonisták és hasonló készítmények, antiandrogének, ATC kód: L02BB04.

Hatásmechanizmus

A prosztatarák közismerten androgénérzékeny és reagál az androgénreceptor közvetítette jelátvitel gátlására. Az alacsony, vagy akár nem mérhető androgén szérumszint ellenére az androgénreceptor közvetítette jelátvitel továbbra is hozzájárul a betegség progressziójához. Az androgénreceptoron keresztül daganatsejt-növekedés serkentése sejtmagba történő áthelyeződést és DNS kötődést igényel. Az enzalutamid az androgénreceptor közvetítette jelátvitel erős gátlója, amely az androgénreceptor közvetítette jelátviteli folyamat több lépését gátolja. Az enzalutamid kompetitíven gátolja az androgén kötődését az androgénreceptorhoz, és ebből következően az aktivált receptorok sejtmagba történő áthelyeződését és az aktivált androgénreceptor kötődését a DNS-hez, még az androgénreceptor fokozott expressziója esetén és a prosztataráksejtek antiandrogén szerekkel szembeni rezisztenciája esetén is. Az enzalutamid-kezelés csökkenti a prosztataráksejtek növekedését, illetve a daganatos sejtek elpusztulását és a daganat regresszióját indukálhatja. Preklinikai vizsgálatokban az enzalutamidnak nem volt androgénreceptor-agonista aktivitása.

Farmakodinámiás hatások

A korábbi docetaxellel végzett kemoterápiára nem reagáló betegek bevonásával végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban (AFFIRM) az enzalutammal kezelték 54%-ánál, míg a placebóval kezelték 1,5%-ánál figyelték meg a PSA kiindulási szinthez viszonyított legalább 50%-os csökkenését.

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett másik III. fázisú klinikai vizsgálatban (PREVAIL) az enzalutammal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, $p < 0,0001$).

Egy kemoterápiában korábban nem részesült betegeknél végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban (TERRAIN) az enzalutammal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a bicalutamiddal kezelt betegeknél, 82,1%, illetve 20,9% (különbség = 61,2%, $p < 0,0001$).

Egy egykaros vizsgálatban (9785-CL-0410), amelyben korábban legalább 24 hétig abirateronnal (és prednizonnal) kezelt betegek vettek részt, a betegek 22,4%-ánál észlelték a PSA kiindulási szintjének legalább 50%-os csökkenését. Az anamnézisben szereplő kemoterápiát tekintve azon betegek aránya, akiknél a PSA-szint legalább 50%-os csökkenése bekövetkezett, 22,1% volt a korábban kemoterápiában nem részesült betegeknél, és 23,2% a korábban kemoterápiában részesültekénél.

Az MDV3100-09 nem metasztatizáló és metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (STRIVE), az enzalutammal kezelt betegeknél a teljes bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 81,3%, illetve 31,3% (különbség = 50,0%, $p < 0,0001$).

Az MDV3100-14 nem metasztatizáló CRPC klinikai vizsgálatban (PROSPER), a placebóval kezelt betegeknél a bizonyított PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 76,3%, illetve 2,4% (különbség = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az enzalutamid hatásosságát három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban igazolták [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], amelyeket olyan progresszív prosztatákban szenvedő betegeken végeztek, akiknél a betegség az androgéndepprivációs kezelés [LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia utáni állapot] mellett progrediált. A PREVAIL vizsgálatban korábban kemoterápiában nem részesített metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek vettek részt, míg az AFFIRM vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben részesített, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket választottak be, és a PROSPER vizsgálatba nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegeket. Minden beteg folytatta a kezelést az LHRH-analóggal, vagy kétoldali orchidectomián esett át. Az mHSPC-ben szenvedő betegeknél is igazolták a hatásosságot egy randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatban [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Egy másik randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálat [MDV3100-13 (EMBARC)] magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő betegeknél igazolta a hatásosságot. Minden beteg LHRH-analóg-kezelésben részesült, vagy kétoldali orchidectomián esett át, ha másképp nem rendelkeztek róla.

Az aktív kezelési karokon az enzalutamidot orálisan, napi 160 mg-os dózisban alkalmazták. Mind az öt klinikai vizsgálat (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM és PREVAIL) kontrollcsoportjában a betegek placebót kaptak, valamint a betegeknek nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását.

A szérums PSA-szintjének változásai önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Ezért mind az öt vizsgálatban azt ajánlották, hogy a betegek addig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg teljesülnek a kezelés felfüggesztésére vagy megszakítására vonatkozó kritériumok, amelyeket az alábbi rész tartalmaz külön-külön minden vizsgálatra.

MDV3100-13 (EMBARC) vizsgálat (magas BCR-kockázatú, nem áttétes HSPC-ben szenvedő betegek)

Az EMBARK vizsgálatba 1068 magas BCR-kockázatú nmHSPC-ben szenvedő beteget vontak be 1:1:1 arányban randomizálva: naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid ADT-vel egyidejűleg (n = 355), naponta egyszer szájon át szedett 160 mg enzalutamid nyílt elrendezésű monoterápiaként (n = 355) és naponta szájon át szedett placebo ADT-vel egyidejűleg (n = 358) (az ADT a definíció szerint leuprorelin). Minden beteg átesett kuratív célú, definitív kezelésként végzett radikális prostatectomián, vagy sugárkezelésen (a brachyterápiát is ideértve) vagy mindkettőn. A betegeknek egy, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) által igazoltan nem-metasztatikus betegséggel kellett rendelkezniük, valamint a biokémiai kiújulás kockázatának magasnak kellett lennie (definíció szerint a PSA-érték duplázódási ideje ≤ 9 hónap). A betegeknek ezenfelül ≥ 1 ng/ml PSA-értékkel kellett rendelkezniük, ha a prosztaták elsődleges kezeléseként radikális prostatectomián (sugárkezeléssel kombinációban vagy a nélkül) estek át, vagy legalább 2 ng/ml-rel a legalacsonyabb érték (nadír) feletti PSA-értékkel, ha csak sugárkezelésen estek át. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik korábban prostatectomián estek át, és a vizsgáló által meghatározottak szerint alkalmasak voltak a mentő (salvage) sugárkezelésre.

A betegeket a szűréskor mért PSA-érték (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), a PSA-érték duplázódási ideje (≤ 3 hónap vs. > 3 hónap és ≤ 9 hónap közötti érték) és a korábbi hormonális kezelés (volt korábbi hormonális kezelés vs. nem volt korábbi hormonális kezelés) alapján stratifikálták. Azon betegek esetében, akiknek a PSA-értéke a 36. héten nem volt kimutatható ($< 0,2$ ng/ml), a kezelést a 37. héten felfüggesztették, majd akkor indították újra, amikor a PSA-értékek korábbi prostatectomián átesett rendelkező betegek esetében $\geq 2,0$ ng/ml-re, míg a prostatectomia nélküli betegek esetében $\geq 5,0$ ng/ml-re emelkedtek. Azon betegek esetében, akiknek a PSA-értéke a 36. héten kimutatható volt ($\geq 0,2$ ng/ml), a kezelés felfüggesztés nélkül folytatódott, egészen addig, amíg a kezelés végleges befejezésének a kritériumai nem teljesültek. A kezelés végleges leállítására akkor került sor, amikor a radiológiai progresszió kialakulását az első helyi értékelést követően a központilag végzett ellenőrzés is megerősítette.

A demográfiai és kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak a három kezelési csoport között. A teljes medián életkor a randomizáláskor 69 év volt (tartomány: 49,0–93,0). A teljes populációban a

legtöbb beteg fehér bőrű (83,2%) volt, 7,3% ázsiai és 4,4% fekete bőrű volt. A PSA-érték medián duplázódási ideje 4,9 hónap volt. A betegek 74%-a esett át definitív kezelésként radikális prostatectomián, 75%-a esett át sugárterápián (beleértve a brachyterápiát is), 49%-a pedig mindkettőn. A betegek 32%-a esetén a Gleason-pontszám ≥ 8 volt. A betegek 92%-ánál az Eastern Cooperative Oncology Group szerinti teljesítménystátusz (ECOG PS) 0, a betegek 8%-ánál pedig 1 volt a vizsgálatba való belépéskor.

Az enzalutamid és ADT csoportba randomizált betegeknél az elsődleges végpont a metasztázismentes túlélés (MFS) volt a placebo és ADT csoportba randomizált betegekhez képest. A metasztázismentes túlélés definíció szerint a randomizálástól a radiológiai progresszióig vagy a vizsgálat alatti elhalálozásig eltelt idő volt, attól függően, hogy melyik következett be előbb.

A többszörösen vizsgált másodlagos végpontok a PSA progressziójáig eltelt idő, egy következő daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő és a teljes túlélés voltak. A monoterápiaként alkalmazott enzalutamid csoportba randomizált betegeknél egy másik, többszörösen vizsgált másodlagos végpont az MFS volt a placebo és ADT csoportban lévő betegekhez képest.

Az enzalutamid és ADT, illetve a monoterápiás kezelés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az MFS terén a placebo és ADT csoporthoz képest. A legfontosabb hatásossági eredményeket a 2. táblázatban ismertetjük.

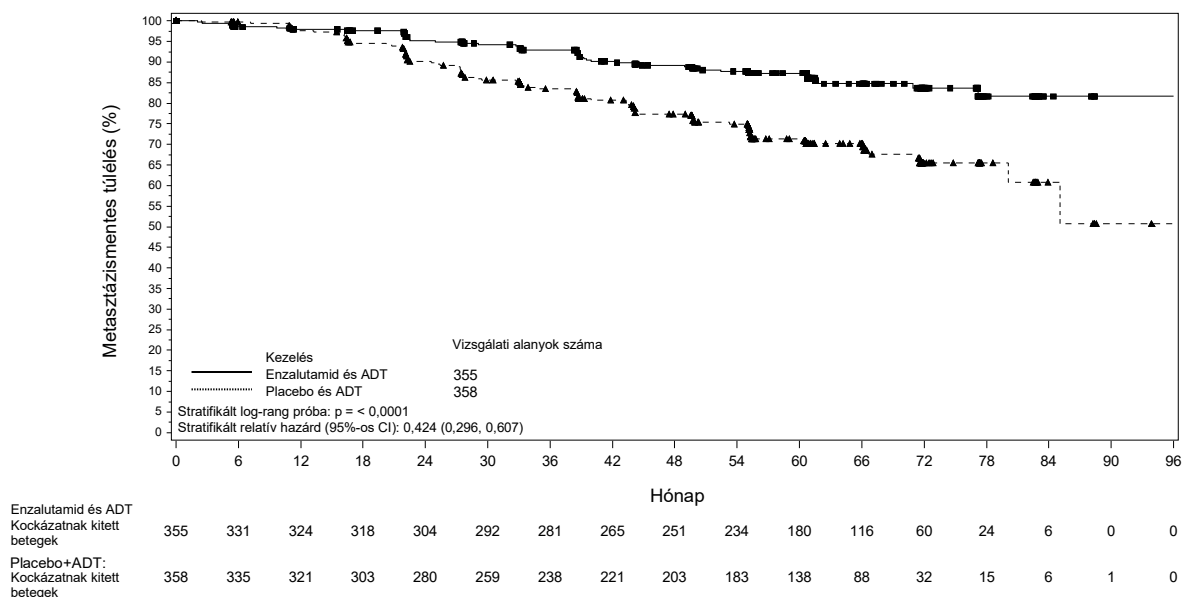
2. táblázat: Az EMBARK vizsgálatban az enzalutamid és ADT, placebo és ADT vagy monoterápiaként alkalmazott enzalutamid hatásosságának összefoglalása (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis).

	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Metasztázismentes túlélés¹			
Események száma (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, hónapok (95%-os CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
A PSA progressziójáig eltelt idő⁶			
Események száma (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, hónapok (95%-os CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő			
Események száma (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Medián, hónapok (95%-os CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

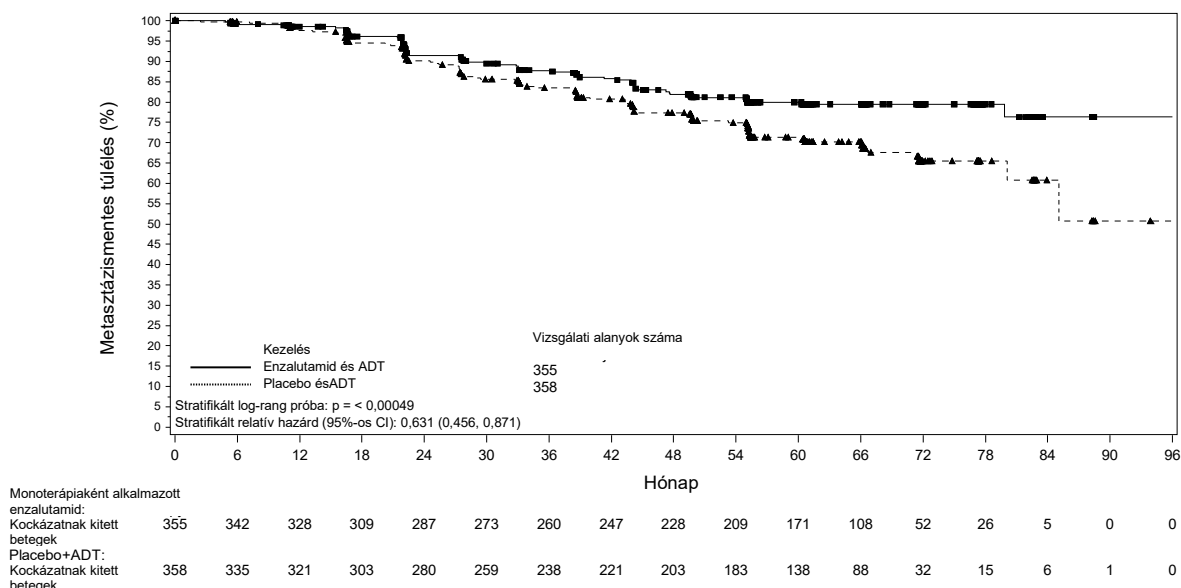
	Enzalutamid és ADT (n = 355)	Placebo és ADT (n = 358)	Monoterápiaként alkalmazott enzalutamid (n = 355)
Teljes túlélés⁸			
Események száma (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medián, hónapok (95%-os CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Relatív hazard a Placebo és ADT csoporthoz képest (95%-os CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
A Placebo és ADT összehasonlításánál használt p-érték ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = Nem érték el.

- 61 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
- A legkorábbi hozzájáruló esemény alapján (radiológiai progresszió vagy halál).
- Kaplan–Meier-becslések alapján.
- A relatív hazard a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális kezelés alapján stratifikált Cox-regressziós modellen alapul.
- A kétoldali P-érték a szűrési PSA-érték, a PSA-érték duplázódási ideje és a korábbi hormonális terápia alapján stratifikált log-rang-próbán alapul.
- A Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) kritériumainak megfelelő PSA-progresszió alapján.
- A prosztaták daganatellenes kezelésének első, a kiindulási állapot meghatározása utáni alkalmazása alapján.
- Az előre meghatározott időközi elemzés alapján, amelynek az adatok lezárásának dátuma 2023. január 31. volt, valamint 65 hónapos medián utánkövetési idő mellett.
- Az eredmény nem érte el az előre meghatározott kétoldali szignifikanciaszintet ($p \leq 0,0001$).



1. ábra: Az MFS Kaplan–Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat enzalutamid és ADT vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)



2. ábra: Az MFS Kaplan–Meier-féle görbéi az EMBARK vizsgálat monoterápiaként alkalmazott enzalutamid vs. placebo és ADT kezelési karjaiban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

Enzalutamid és ADT, vagy placebo és ADT kezelés során történő ADT-alkalmazást követően a tesztoszteronszint rövid idő alatt kasztrációs szintre csökkent, és alacsony maradt a kezelés 37. heti megszakításáig. A kezelés megszakítást követően a tesztoszteronszint fokozatosan kiindulásközeli értékre emelkedett. A kezelés újraindítását követően ismét kasztrációs szintre csökkent. Az enzalutamid monoterápiás karon a kezelés megkezdését követően a tesztoszteronszint megemelkedett, majd a kezelés megszakításakor visszatért a kiindulási szintre. Az enzalutamid-kezelés újraindítása után ismét megemelkedett.

9785-CL-0335 (ARCHES) vizsgálat (metasztázáló HSPC-ben szenvedő betegek)

Az ARCHES vizsgálatban 1150 bevont, mHSPC-ben szenvedő beteget randomizáltak 1:1 arányban enzalutamid és ADT kezelésre vagy placebo és ADT kezelésre (ADT: LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia). A betegeknél vagy napi egyszer 160 mg enzalutamidot ($n = 574$) vagy placebót alkalmaztak ($n = 576$).

Csontfelvétellel (csontérintettség esetén) vagy az áttétek (lágyszöveti érintettség esetén) CT- vagy MR- vizsgálatokkal igazoltan metasztatizáló prosztatarákban szenvedő betegek vehettek részt. Azok a betegek, akiknél a betegség csak a kismedencei nyirokcsomókat érintette, nem vehettek részt. Legfeljebb 6 ciklus docetaxel-kezelés alkalmazása megengedett volt a betegeknél, ha az utolsó ciklust 2 hónapon belül befejezték az 1. naphoz képest és a docetaxel kezelés alatt és után nem igazoltak betegségprogressziót. Ismert agyi metasztázis vagy annak gyanúja, leptomeninxeket érintő betegség, kórtörténetben szereplő görcsroham vagy bármely, potenciálisan görcsrohamhoz vezető állapot fennállása esetén, a betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a két kezelési csoportban. A randomizáció idején a medián életkor 70 év volt mindkét kezelési karon. A teljes betegpopuláció legnagyobb része (80,5%) fehér bőrű volt; 13,5%-a ázsiai, 1,4%-a pedig fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítményszám (Performance Status; PS) pontszám a vizsgálat kezdetekor 0 volt a betegek 78%-ánál és 1 volt a betegek 22%-ánál. A betegeket a betegség kis, illetve nagy volumene és a prosztatarák kezelésére alkalmazott korábbi docetaxel-terápiája alapján stratifikálták. A betegek 37%-ánál kis volumenű volt a betegség, míg a betegek 63%-ánál nagy volumenű. A betegek 82%-a nem kapott korábbi docetaxel-terápiát, 2%-uk 1-5 ciklust, 16%-uk pedig 6 korábbi ciklust kapott. Az egyidejű docetaxel-kezelése nem volt engedélyezett.

Az elsődleges végpont – amelyet független központi értékeléssel állapítottak meg – a radiológiai progressziómentes túlélés (radiographic progression-free survival, rPFS) volt, ami a meghatározás

szerint a randomizációtól a következők közül az első bekövetkeztéig tart: radiológiaiilag észlelhető progresszió első objektív bizonyítéka, vagy (bármilyen okból, a randomizációtól a vizsgálati gyógyszer leállítását követően 24 héten belül bekövetkező) halál.

Az enzalutammal a placebohoz képest egy rPFS kockázatának statisztikailag szignifikáns, 61%-os csökkenése volt tapasztalható [relatív hazard (HR) = 0,39 (95%-os CI: 0,30, 0,50); $p < 0,0001$].

A kis vagy nagy kiterjedésű betegségben szenvedő betegek, valamint a korábbi docetaxel-kezelésben részesült és nem részesült betegek rPFS-eredményei összhangban voltak. Az egy rPFS-eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamid-karon, a placebóval kezelt csoportban pedig 19,0 hónap volt (95%-os CI: 16,6; 22,2).

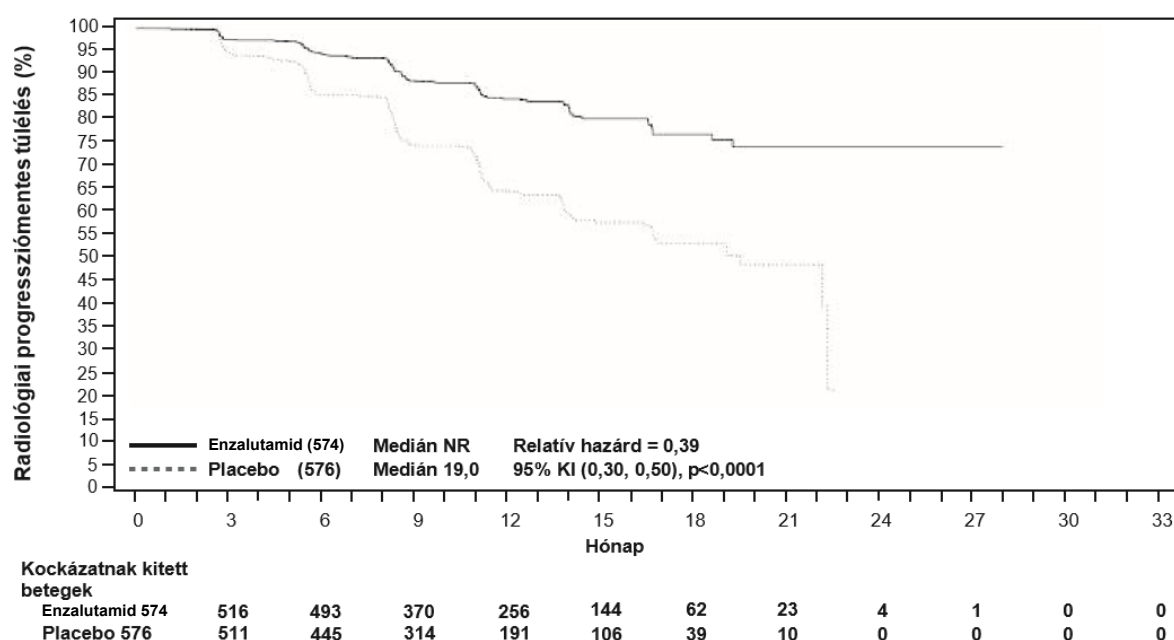
3. táblázat: Enzalutammal vagy placebóval kezelt betegek hatásossági eredményei az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

	Enzalutamid és ADT (n = 574)	Placebo és ADT (n = 576)
Radiológiai progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	NR	19,0 (16,6, 22,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
p-érték ²	$p < 0,0001$	

NR = nem érték el.

1 Brookmeyer és Crowley módszerrel számolták.

2 A betegség volumene (kis vs. nagy volumen) és a korábbi docetaxel alkalmazás (volt vagy nem volt) szerint stratifikálták.

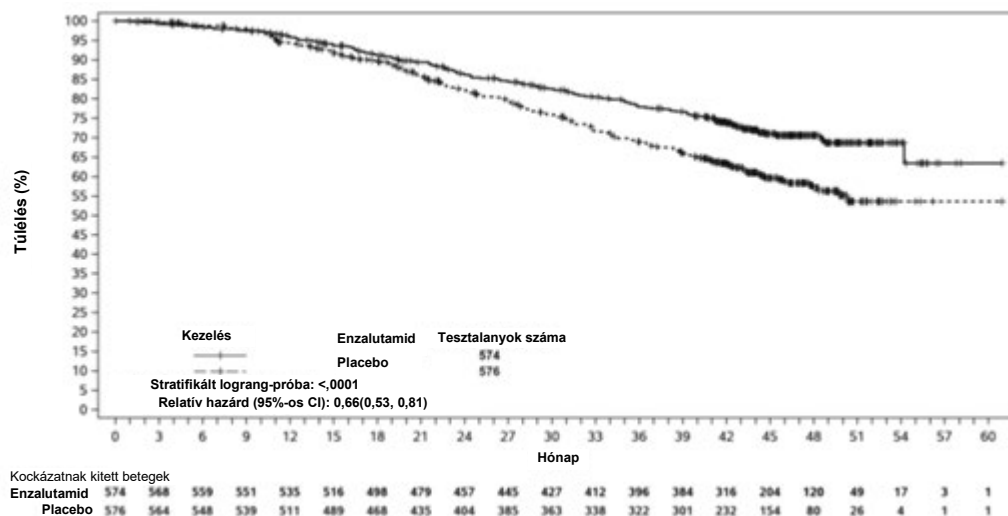


3. ábra: Az rPFS Kaplan–Meier-féle görbéi a ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

A vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont magában foglalta a PSA progrediálásiáig eltelt időt, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő, a nem mérhető (0,2 µg/l alá csökkent) PSA-szint és az objektív válaszarány (RECIST 1.1 független értékelés alapján). Az enzalutammal kezelt betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebóval összehasonlítva minden, korábban megadott másodlagos végpont esetében.

Egy másik, a vizsgálatban értékelt fő másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A teljes túlélés előre meghatározott végső elemzésekor – amelyet 356 halálesetet észlelésekor végeztek – a

halálozás kockázatának statisztikailag szignifikáns 34%-os csökkenését figyelték meg az enzalutamid-csoportban, a placebo csoporthoz viszonyítva [relatív hazard (HR) = 0,66, (95%-os CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. A teljes túlélés medián utánkövetési idejét egyik csoportban sem érték el. A becsült medián utánkövetési idő 44,6 hónap volt minden beteg esetén (lásd a 4. ábrát).



4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az ARCHES vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

MDV3100-14 (PROSPER) vizsgálat (nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A PROSPER vizsgálatba 1401, tünetmentes, magas kockázatú, nem metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akik folytatták az androgéndeprivációs kezelést (ADT; amit LHRH-analóg vagy kétoldali orchidectomia előtti állapotként határoztak meg). A betegeknek elvárás volt, hogy a PSA-értékük duplázódási ideje ≤ 10 hónap, a PSA-szintjük ≥ 2 ng/ml legyen, és hogy a nem metasztatizáló betegségüket az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés [blinded independent central review (BICR)] igazolja.

A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek az anamnézisében enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, és olyan betegek is, akik görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham, görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, vagy a prosztatarákjuk miatt bizonyos kezeléseket kaptak (pl. kemoterápia, ketokonazol, abirateron-acetát, aminoglutetimid és/vagy enzalutamid), nem vehettek részt a vizsgálatban.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta egyszer adott 160 mg enzalutamid- ($n = 933$) vagy placebokezelésre ($n = 468$). A betegeket a Prostate Specific Antigen (prosztatáspecifikus antigén; PSA) érték duplázódási ideje (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), és a csontok kezelését célzó szerek alkalmazása (igen vagy nem) szerint rétegezték.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők igen hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokon. A randomizáció idején a medián életkor 74 év volt az enzalutamidot kapó kezelési karon, és 73 év volt a placebót kapó kezelési karon. A vizsgálatban résztvevő legtöbb beteg (körülbelül 71%) fehér bőrű volt; 16% ázsiai és 2% fekete bőrű volt. Az ECOG teljesítményszám a betegek nyolcvanegy százalékánál (81%) 0, illetve 19%-uknál 1 volt.

A metasztázismentes túlélés (MFS) volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a randomizáció és a radiológiai progresszió között eltelt idő, vagy a kezelés felfüggesztését követő 112 napon belül, radiológiai progresszió bizonyítéka nélkül bekövetkezett halál. A vizsgálatban értékelt fő másodlagos végpont volt a PSA progresszió időtartama, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő (TTA; *time to first use of new antineoplastic therapy*), a teljes túlélés (OS; *overall survival*). További másodlagos végpont volt a citotoxikus

kemoterápia első alkalmazásáig eltelt idő és a kemoterápia-mentes túlélés. Az eredményeket lásd alább (4. táblázat).

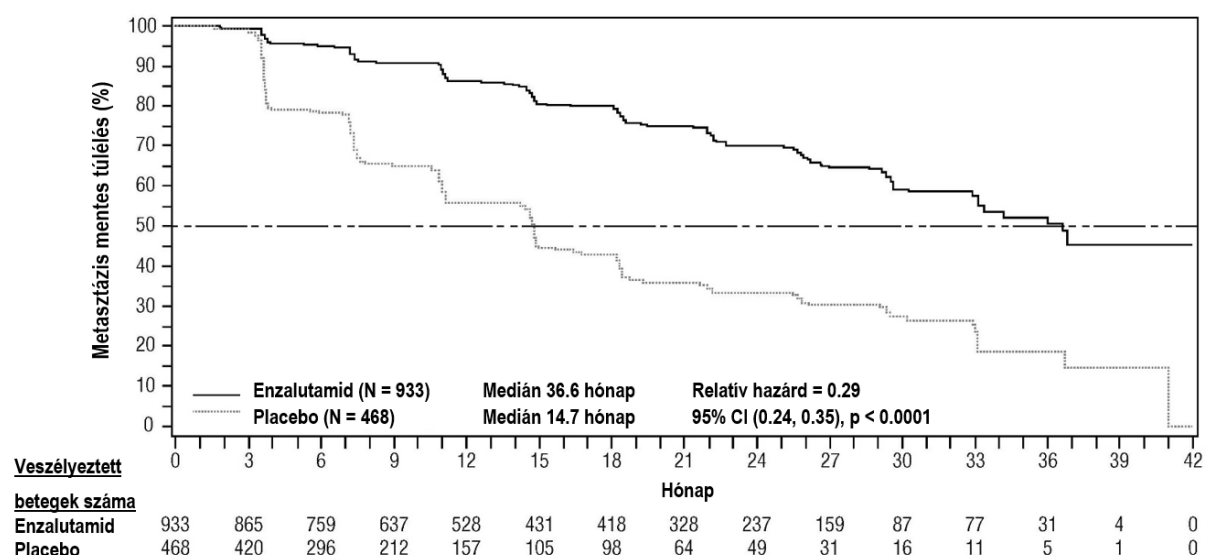
Az enzalutamiddal, a placebohoz képest, statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 71%-kal csökkent [HR = 0,29 (95%-os CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. A medián MFS 36,6 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid-karon, szemben a 14,7 hónappal (95%-os CI: 14,2; 15,0) a placebokaron. Konzisztens MFS eredményeket tapasztaltak a betegek összes, előre meghatározott alcsoportjában, beleértve a PSADT-t (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), a demográfiai régiót (Észak-Amerika, Európa, világ többi része), az életkort (< 75 éves vagy ≥ 75 éves), a csontok kezelését célzó szer korábbi alkalmazását (igen vagy nem). (lásd 5. ábra)

4. táblázat A PROSPER vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

	Enzalutamid (n = 933)	Placebó (n = 468)
Elsődleges végpont		
Metasztázismentes túlélés		
Események száma (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-érték ³	p < 0,0001	
Fő másodlagos hatásossági végpontok		
Teljes túlélés⁴		
Események száma (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-érték ³	p = 0,0011	
A PSA progressziói eltelt idő		
Események száma (%)	208 (22,3).	324 (69,2).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-érték ³	p < 0,0001	
Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő		
Események száma (%)	142 (15,2).	226 (48,3).
Medián, hónap (95%-os CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-érték ³	p < 0,0001	

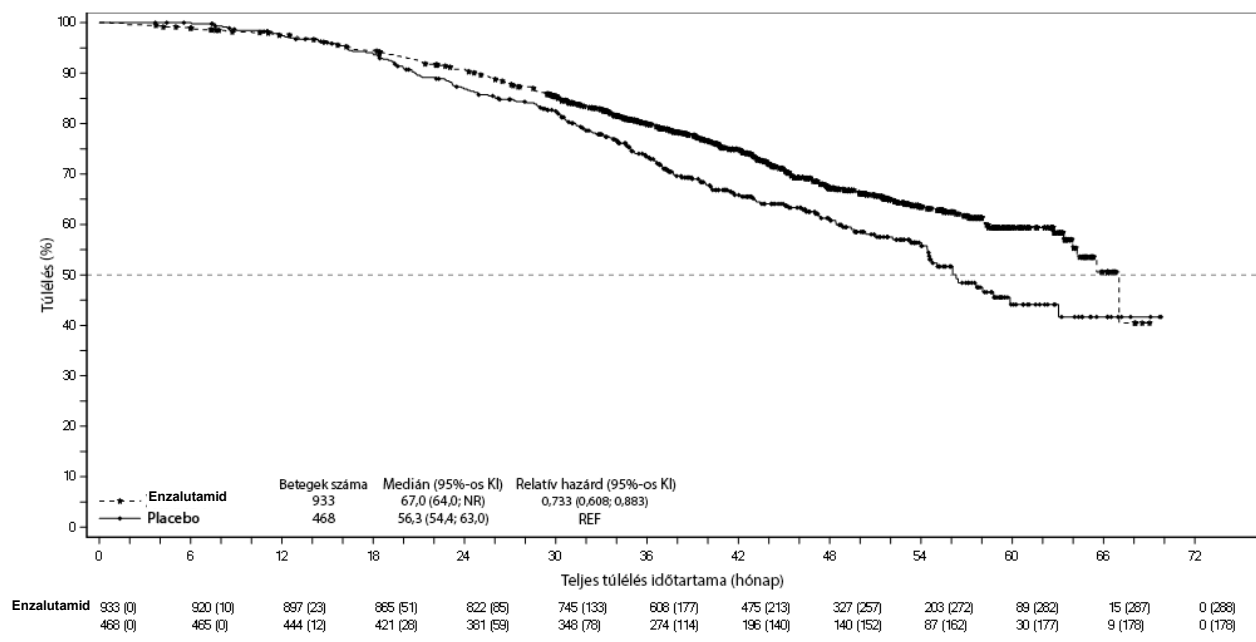
NR = nem érték el

1. Kaplan–Meier-féle becslés alapján.
2. A HR a Cox-féle regressziós, a PSA-érték duplázódási ideje, és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált modellen alapul (a kezelés az egyetlen kovariáns). A HR aránya a placebohoz képest, ahol < 1 azt jelenti, hogy jobb az enzalutamid.
3. A p-érték a PSA-érték duplázódási ideje (< 6 hónap; > 6 hónap) és a korábban, vagy egyidejűleg a csontok kezelését célzó szer alkalmazása szerint stratifikált lograng-próbán alapul.
4. Egy előzetesen meghatározott interim analízis keretében 2019. október 15-ig bezárólagosan begyűjtött adatok alapján.



5. ábra: A metasztázis-mentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

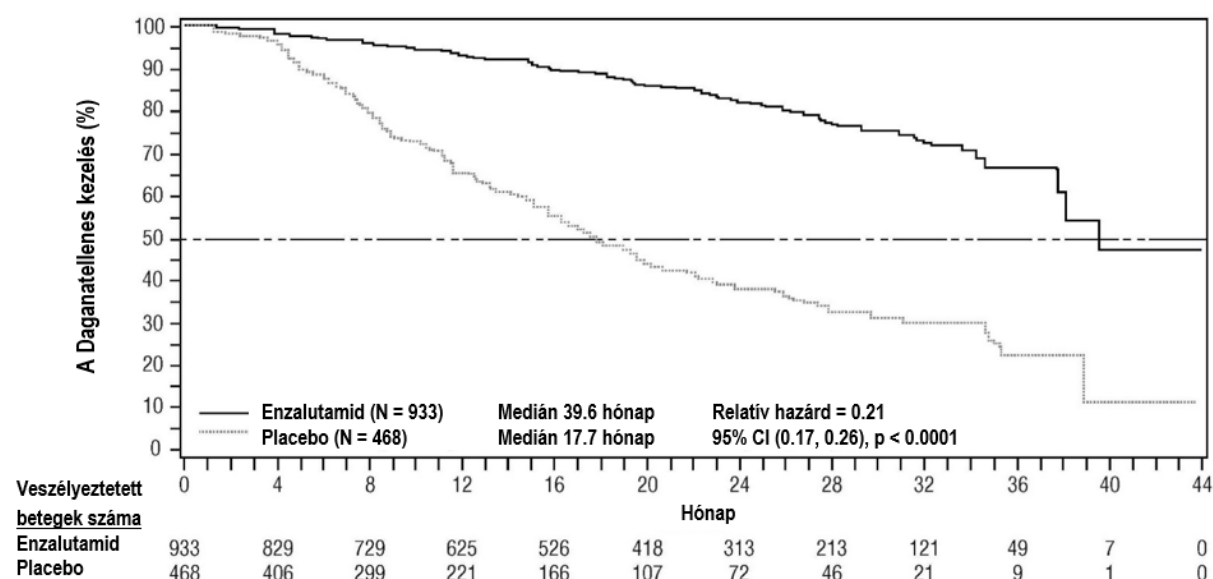
A teljes túlélés végső elemzésekor, amikor 466 halálesetet észleltek, az enzalutamid-kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 26,6%-os csökkenésével járt együtt [relatív hazard (HR) = 0,734, (95%-os CI: 0,608; 0,885), $p < 0,0011$] (lásd 6. ábra) a placebokezeléshez viszonyítva. A medián utánkövetési idő 48,6 az enzalutamid, illetve 47,2 hónap volt a placebocsoportban. Az enzalutamiddal kezelt betegek 33%-a, valamint a placebóval kezelt betegek 65%-a részesült legalább egy további daganatellenes kezelésben, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.



6. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

Az enzalutamiddal a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, a PSA progresszió relatív kockázata 93%-kal csökkent [HR = 0,07 (95%-os CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. A PSA progresszióig eltelt medián idő 37,2 hónap volt (95%-os CI: 33,1; NR) az enzalutamid-karon, szemben a 3,9 hónappal (95%-os CI: 3,8; 4,0) a placebokaron.

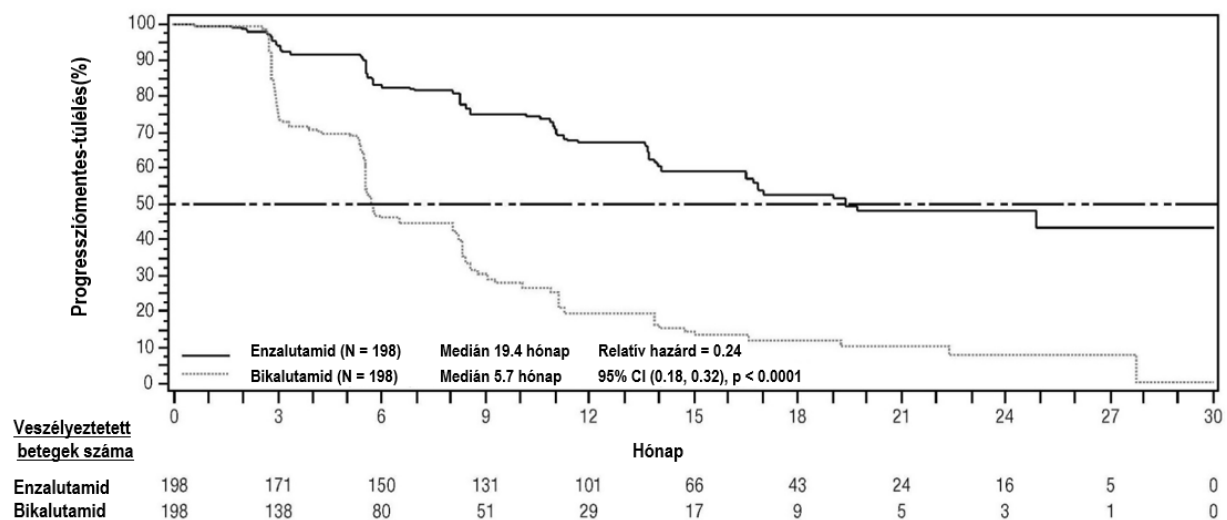
Az enzalutamiddal a placebohoz képest, az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő statisztikailag szignifikáns növekedése volt tapasztalható [HR = 0,21 (95%-os CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt medián idő 39,6 hónap volt (95%-os CI: 37,7; NR) az enzalutamid-karon, szemben a 17,7 hónappal (95%-os CI: 16,2; 19,7) a placebokaron. (lásd 7. ábra)



7. ábra: Az új daganatellenes kezelés első alkalmazásáig eltelt idő Kaplan–Meier-féle görbéi a PROSPER vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

MDV3100-09 (STRIVE) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesített, nem metasztatizáló/metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

A STRIVE vizsgálatba 396, olyan, a primer androgén deprivációs kezelés ellenére szerológiai vagy radiológiai progressziót mutató, nem metasztatizáló vagy metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid ($n = 198$) vagy naponta egyszer 50 mg bicalutamid kezelésre ($n = 198$) randomizáltak. A PFS volt az elsődleges végpont, ami a meghatározás szerint a randomizáció és a radiológiai progresszió, vagy PSA-progresszió legkorábbi objektív bizonyítéka, illetve a vizsgálat időtartama alatti halál között eltelt idő. A medián PFS 19,4 hónap (95%-os CI: 16, 5, nem érték el) volt az enzalutamid-csoportban, míg 5,7 hónap (95%-os CI: 5,6, 8,1) volt a bicalutamid-csoportban [HR = 0,24 (95%-os CI: 0,18, 0,32), $p < 0,0001$]. Az enzalutamid konzisztens előnyét figyelték meg a bicalutamiddal szemben, a PFS szempontjából, a betegek összes előre meghatározott alcsoportjában. A nem metasztatizáló alcsoportban ($n = 139$), az enzalutamiddal kezelt 70 betegből összesen 19-nek (27,1%), és a bicalutamiddal kezelt 69 betegből 49-nek (71,0%) volt PFS eseménye (összesen 68 esemény). A relatív hazard 0,24 volt (95%-os CI: 0,14; 0,42), és egy PFS eseményig eltelt medián időt nem érték el az enzalutamiddal kezelt csoportban, ami viszont 8,6 hónap volt a bicalutamiddal kezelt csoportban. (lásd 8. ábra)



8. ábra: Progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a STRIVE vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

9785-CL-0222 (TERRAIN) vizsgálat (kemoterápia-naív, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)
A TERRAIN vizsgálatba 375, olyan kemo- és antiandrogén-terápiában még nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő beteget választottak be, akiket naponta egyszer 160 mg enzalutamid (n = 184) vagy naponta egyszer 50 mg bicalutamid kezelésre (n = 191) randomizáltak. A medián progressziómentes túlélés 15,7 hónap volt az enzalutamid, míg 5,8 hónap volt a bicalutamid mellett [HR = 0,44 (95%-os CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. A progressziómentes túlélés a meghatározás szerint a következők közül az első bekövetkeztéig tart: a betegség objektív radiológiai progressziója a független központi értékelés alapján, csonttal összefüggő események, új daganatellenes kezelés megkezdése vagy bármilyen okból bekövetkezett halál. A PFS előny a betegek összes előre meghatározott alcsoportjánál következetesen észlelhető volt.

MDV3100-03 (PREVAIL) vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Összesen 1717, aszimptomatikus vagy kevés tünetet mutató, korábban kemoterápiában nem részesült beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik naponta egyszer, orálisan alkalmazott 160 mg-os enzalutamid (n = 872) vagy orálisan adott placebokezelésben (n = 845) részesültek. A vizsgálatban részt vehettek olyan betegek, akiknek vizsцерális elváltozásuk volt, anamnézisükben enyhe vagy közepesen súlyos szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. stádium) szerepelt, illetve görcsküszöböt csökkentő gyógyszereket szedtek. Azok a betegek, akiknek anamnézisében görcsroham vagy görcsrohamra hajlamosító betegség szerepelt, valamint a prosztatatarájkuk miatt közepesen súlyos vagy súlyos fájdalomban szenvedtek, nem vehettek részt a vizsgálatban. A vizsgálati kezelést a betegség progrediálásáig (radiológiai progresszióra, csontrendszeret érintő eseményre vagy klinikai progresszióra utaló bizonyíték) és egy citotoxikus kemoterápia vagy vizsgálati kezelés indításáig, vagy el nem fogadható toxicitásig folytatták.

A betegek demográfiai mutatói és a kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 71 év volt (tartomány: 42–93), míg a rassz szerinti megoszlás a következő volt: 77% fehér bőrű, 10% ázsiai, 2% fekete bőrű és 11% egyéb vagy ismeretlen rassz. Az ECOG teljesítményszám 0 volt a betegek 68%-ánál és 1 volt a betegek 32%-ánál. A kiindulási fájdalmat a Brief Pain Inventory Short Form (rövid fájdalomértékelő kérdőív; az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom 0–10-es skálán) alapján a betegek 68%-a 0 és 1 közöttinek (tünetmentes), illetve a betegek 32%-a 2 és 3 közöttinek (enyhe tünetek) értékelte. A vizsgálat kezdetekor a betegek kb. 45%-ának megmérhető lágyszöveti elváltozása, míg 12%-ának vizsцерális (tüdő és/vagy máj) metasztatizációja volt.

A primer hatásossági összetett végpontok a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) voltak. A primer végpontok mellett az előnyt a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő, a legjobb összes lágyszöveti remisszió, a csontrendszeret érintő első esemény, a PSA-válasz (minimum

50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest), a PSA-progresszióig eltelt idő és a FACT-P összpontszám csökkenéséig eltelt idő alapján is értékelték.

A radiológiai progresszió értékelése szekvenciálisan végzett képalkotó vizsgálatok segítségével történt a Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2; prosztatárákkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok munkacsoport) kritériumok (csontlélziók esetén) és/vagy a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1; a terápiára kapott válasz értékelésére használt kritériumok szolid tumorok esetén) kritériumok (lágyszöveti léziók esetén) szerint. Az rPFS elemzése a progresszió központilag felülvizsgált radiológiai értékelésén alapult.

A teljes túlélés előzetesen meghatározott időközi elemzésekor, amikor 540 halálesetet észleltek, az enzalutamid-kezelés statisztikailag szignifikánsan javítja a teljes túlélést a placebokezeléshez viszonyítva, mivel a halálozás kockázatának 29,4%-os csökkenésével járt együtt [HR = 0,706, (95%-os CI: 0,60-0,84), $p < 0,0001$]. 784 haláleset észlelése után egy aktualizált túlélés analízist végeztek. Az elemzés eredményei összhangban voltak az időközi elemzés megállapításaival (5. táblázat). Az ismételt elemzés alapján az enzalutamiddal kezelt betegek 52%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 81%-a részesült további, áttétes CRPC elleni terápiában, amely meghosszabbíthatja a teljes túlélési időt.

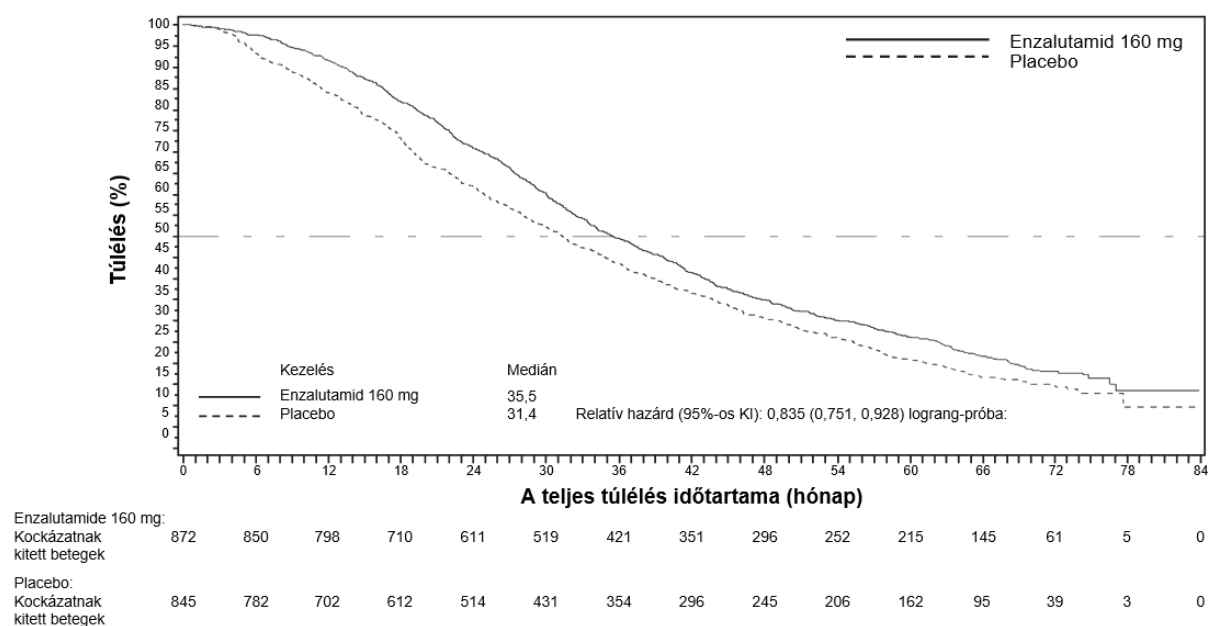
A PREVAIL vizsgálat 5 éves adatainak végső elemzése a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns, tartós emelkedettségét mutatta az enzalutamiddal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva [HR = 0,835, (95%-os CI: 0,75, 0,93); p -érték = 0,0008], annak ellenére, hogy a placebót kapók 28%-a enzalutamid-kezelésre váltott a karok felcserélése után. Az 5 éves, összesített túlélési arány 26% volt az enzalutamid-karon és 21% volt a placebokaron.

5. táblázat: Enzalutamiddal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

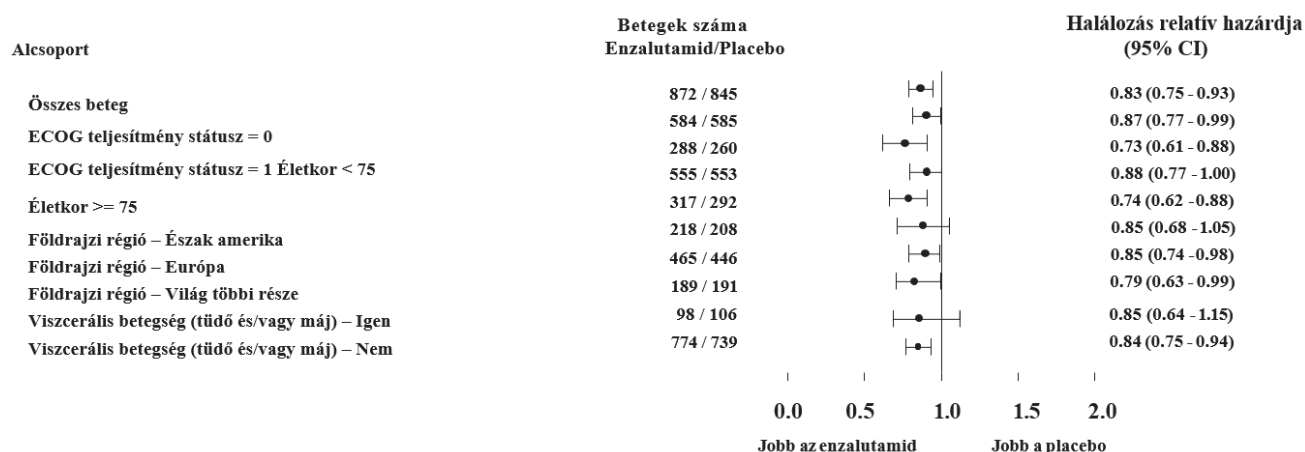
	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Előre meghatározott időközi elemzés		
Halálosetek száma (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p-érték ¹	p < 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,71 (0,60, 0,84)	
Frissített túlélés elemzés		
Halálosetek száma (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	35,3 (32,2, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p-érték ¹	p = 0,0002	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,77 (0,67, 0,88)	
5 éves túlélés elemzés		
Halálosetek száma (%)	689 (79)	693 (82)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	35,5 (33,5, 38,0)	31,4 (28,9, 33,8)
p-érték ¹	p = 0,0008	
Relatív hazard (95%-os CI) ²	0,835 (0,75, 0,93)	

NR = Nem érték el

1. A p -értéket a nem stratifikált log-rang-próba alapján határozták meg.
2. A relatív hazard értékét a nem stratifikált arányos hazard modell alapján határozták meg. A <1 relatív hazard az enzalutamid előnyét jelenti.

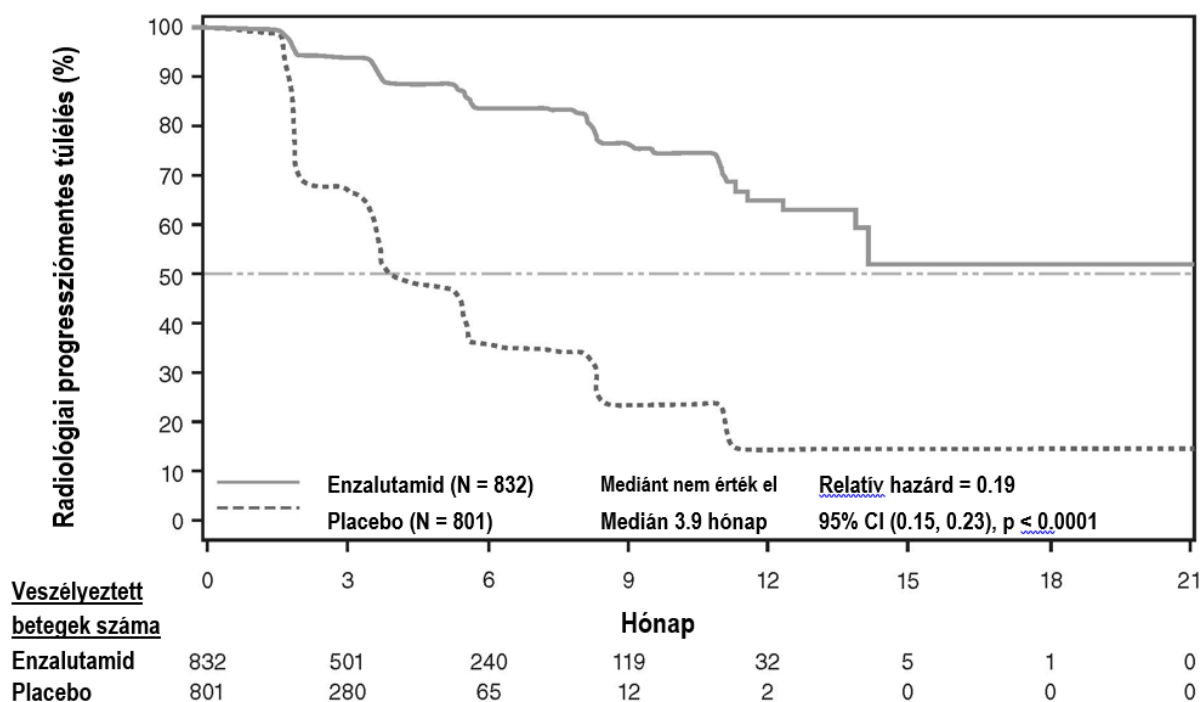


9. ábra: Kaplan–Meier-féle teljes túlélési görbék, melyek a PREVAIL vizsgálat 5 éves túlélési analízise alapján készültek (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)



10. ábra: 5 éves teljes túlélési analízis alcsoportonként: Relatív hazard és 95%-os konfidenciaintervallum a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

Az előre meghatározott rPFS-elemzésnél a kezelési csoportok között statisztikailag szignifikáns javulás volt tapasztalható, mivel a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázata 81,4%-kal csökkent [HR = 0,19 (95%-os CI: 0,15, 0,23), $p < 0,0001$]. 118, (14%) enzalutamiddal kezelt betegnél, illetve 321, (40%) placebóval kezelt betegnél fordult elő egy esemény. A medián rPFS-értéket az enzalutamiddal kezelt csoportban még nem érték el (95%-os CI: 13,8; nem érték el), a placebóval kezelt csoportban pedig 3,9 hónap volt (95%-os CI: 3,7; 5,4) (11. ábra). Az előre meghatározott beteg alcsoportokban (pl. életkor, kiindulási ECOG teljesítmény, kiindulási PSA és LDH-érték, Gleason-pontszám a diagnózis megállapításakor, viszcerális elváltozás a szűrővizit idején) konzisztens rPFS-előny volt megfigyelhető. Az előre meghatározott kontrollvizsgálati rPFS-elemzés, mely a vizsgálaton a radiológiai progresszióra vonatkozó értékelésen alapult, statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezelési csoportok között, mivel a radiológiai progresszió vagy halálozás kockázata 69,3%-kal csökkent [HR = 0,31 (95%-os CI: 0,27, 0,35), $p < 0,0001$]. A medián rPFS az enzalutamiddal kezelt csoportban 19,7 hónap, míg a placebóval kezelt csoportban 5,4 hónap volt.



Az elsődleges elemzés időpontjában 1633 randomizált beteg volt.

11. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi a PREVAIL vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

A primer hatásossági összetett végpontok mellett statisztikailag szignifikáns javulás jelentkezett a következő, prospektíven meghatározott végpontok tekintetében is.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt medián idő az enzalutamiddal kezelt betegek esetében 28,0 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 10,8 hónap volt [HR = 0,35, 95%-os CI: (0,30, 0,40), $p < 0,0001$].

A kiinduláskor értékelhető betegségben szenvedő betegek közül az enzalutamiddal kezelt betegek 58,8%-ánál (95%-os CI: 53,8, 63,7), míg a placebóval kezelt betegek 5,0%-ánál (95%-os CI: 3,0, 7,7) volt tapasztalható egy objektív lágyrész válasz. Az objektív lágyrész válasz tekintetében az enzalutamiddal kezelt csoport és a placebóval kezelt csoport közötti abszolút különbség [53,9% (95%-os CI: 48,5, 59,1), $p < 0,0001$] volt. Teljes remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 19,7%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 1,0%-ánál figyeltek meg; részleges remissziót az enzalutamiddal kezelt betegek 39,1%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,9%-ánál figyeltek meg.

Az enzalutamid szignifikánsan, 28%-kal [HR = 0,718 (95%-os CI: 0,61, 0,84), p -érték $< 0,0001$] csökkentette a csontrendszeri érintő első esemény kockázatát. A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy műtéti prosztatarák miatt, patológiás csonttörés, gerincvelő kompresszió, illetve a daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése céljából. Az elemzés 587, csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 389 esemény (66,3%) csontbesugárzás, 79 esemény (13,5%) gerincvelő kompresszió, 70 esemény (11,9%) patológiás csonttörés, 45 esemény (7,6%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 22 esemény (3,7%) csontműtét volt.

Az enzalutamiddal kezelt betegeknél a teljes PSA válaszadási arány (amit a kiindulási értékhez viszonyított legalább 50%-os csökkenésként határoztak meg) szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, 78,0%, illetve 3,5% (különbség = 74,5%, $p < 0,0001$).

A PCWG2 kritériumok szerinti PSA progresszióig eltelt medián időtartam az enzalutamiddal kezelt betegeknél 11,2 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknél 2,8 hónap volt [HR = 0,17, (95%-os CI: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Az enzalutamid-kezelés 37,5%-kal csökkentette a FACT-P összpontszám romlásának kockázatát a placebohoz képest ($p < 0,0001$). A FACT-P összpontszám romlásáig eltelt medián időtartam az enzalutammal kezelt betegeknel 11,3 hónap, míg a placebóval kezelt betegeknel 5,6 hónap volt.

CRPC2 (AFFIRM) vizsgálat (korábban kemoterápiában részesült, metasztatizáló CRPC-ben szenvedő betegek)

Az enzalutamid hatásosságát és biztonságosságát metasztatizáló, CRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak estében, akik docetaxelt és LHRH-analógot kaptak vagy orchiectomián estek át, egy randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. Összesen 1199 beteget randomizáltak 2:1 arányban naponta egyszer per os adott 160 mg enzalutamid ($n = 800$) vagy naponta egyszer adott placebokezelésre ($n = 399$). A betegeknek engedélyezték, de nem tették kötelezővé a prednizon alkalmazását (a megengedett legnagyobb napi dózis 10 mg prednizon vagy ezzel ekvivalens szer volt). Bármelyik kezelési karra randomizált betegek tovább folytatták a kezelést a betegség progrediálásáig (amelyet radiológiai progresszió, vagy csontrendszeri érintő esemény jelenlétével definiáltak) és egy új szisztémás daganatellenes kezelés indításáig, el nem fogadható toxicitásig vagy a vizsgálatból való kilépésig.

Az alábbi demográfiai mutatók és kiindulási betegségjellemzők hasonló megoszlást mutattak a kezelési karokban. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 41 – 92), míg a rassz szerinti megoszlás az alábbi volt: 93% fehér bőrű, 4% fekete bőrű, 1% ázsiai és 2% egyéb. Az ECOG státusz pontszám 0 - 1 között volt a betegek 91,5%-ánál és 2 volt a betegek 8,5%-ánál; 28%-nál a Brief Pain Inventory score (rövid fájdalomértékelő kérdőív) átlaga ≥ 4 volt (a betegek által jelentett legrosszabb fájdalom átlaga a megelőző 24 órában a randomizáció előtti hét nappal számolva). A legtöbb betegnek (91%-nak) volt csontáttéte és 23%-nak volt tüdő és/vagy máj visceralis érintettsége. A vizsgálat kezdetekor a randomizált betegek 41%-nak csak PSA progressziója, míg 59%-nak radiológiai progressziója volt. A betegek ötvenegy százaléka (51%-a) kapott biszfoszfonátokat a vizsgálat kezdetekor.

Az AFFIRM vizsgálat kizárta az olyan betegeket, akinek betegsége hajlamossá tette őket a görcsökre (lásd 4.8 pont), illetve gyógyszereik ismerten csökkentették a görcsküszöböt, továbbá klinikailag jelentős cardiovascularis betegségek, pl. nem kezelt magas vérnyomás, közelmúltban átvészelt myocardialis infarktusz vagy instabil angina, NYHA (New York Heart Association) III, illetve IV stádiumú szívelégtelenség (kivéve, ha az ejekciós frakció $\geq 45\%$), klinikailag jelentős kamrai aritmia vagy AV-blokk (állandó pacemaker nélkül) esetén.

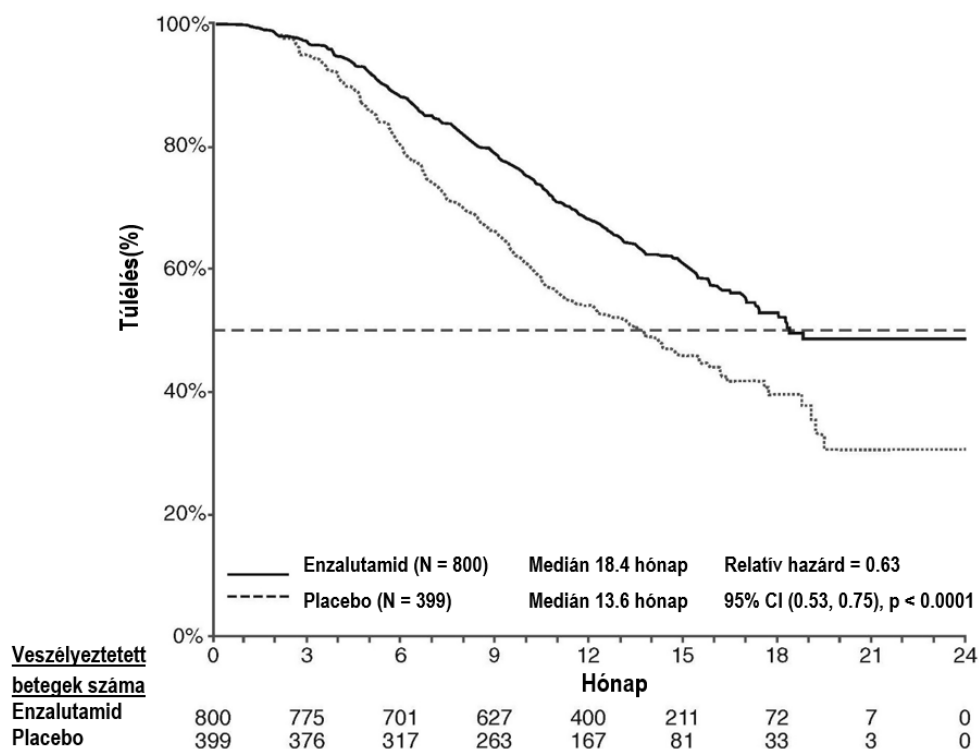
A vizsgálati tervben előre meghatározták az időközi elemzést az 520. haláleset után, melynek során statisztikailag szignifikánsan jobbnak értékelték az enzalutammal kezelt betegek teljes túlélését a placebohoz viszonyítva (6. táblázat és 12. és 13. ábra).

6. táblázat: Enzalutammal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)

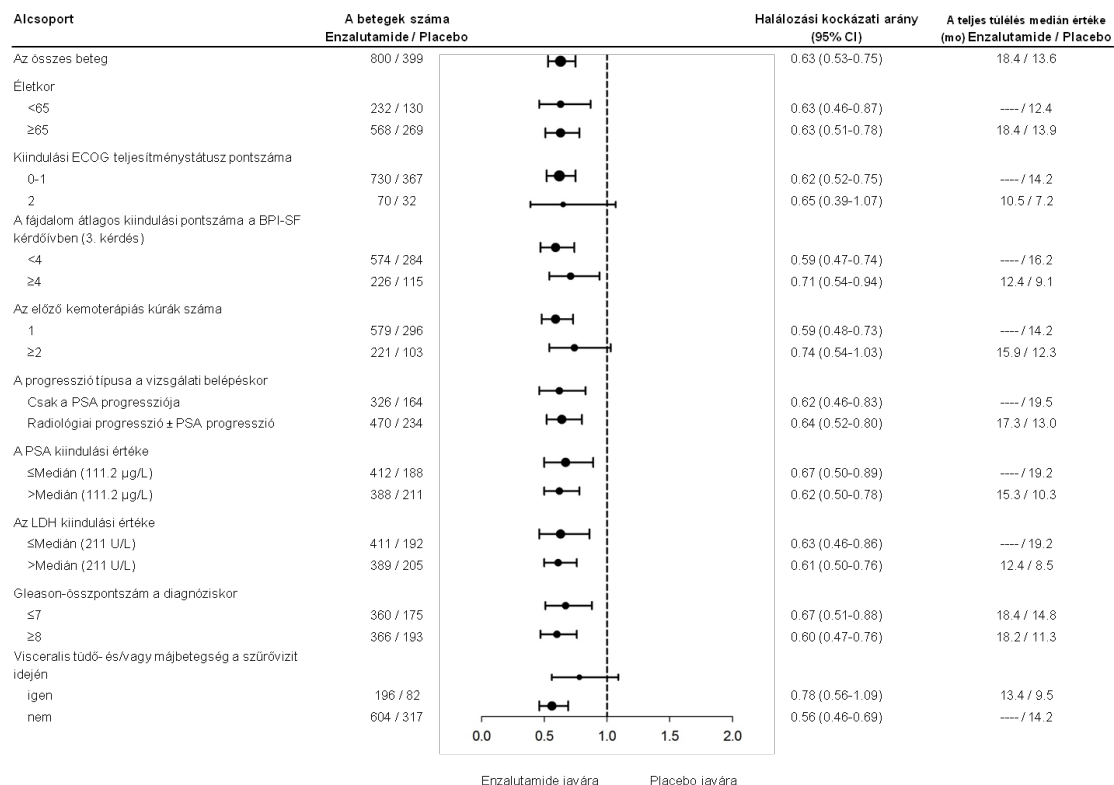
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Halál (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-érték ¹	$p < 0,0001$	
Relatív házárd (95%-os CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nem érték el

1. A p-értéket az ECOG teljesítményszám (0-1 vs. 2) és az átlagos fájdalom pontszám ($< 4\%$ vs. $> 4\%$) szerint stratifikált log-rang-próba alapján határozták meg.
2. A relatív házárdot a stratifikált arányos házárd modell alapján határozták meg. A < 1 relatív házárd az enzalutamid előnyét jelenti.



12. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az AFFIRM vizsgálatban (beválasztás szerinti – intent to treat – analízis)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen (prosztatascifikus antigén)

13. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként az AFFIRM vizsgálatban – relatív hazard és 95%-os konfidenciaintervallum

A teljes túlélésben tapasztalt javulás mellett a fő másodlagos végpontok (PSA progresszió, radiológiai progressziómentes túlélés, az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt idő) az enzalutamid esetében voltak előnyösebbek és statisztikailag szignifikánsak voltak a többszöri tesztelésre való beállítás után.

A radiológiai progressziómentes túlélés, amelyet a vizsgálatvezető értékelt a RECIST 1.1-es verzió használatával, a lágyszövet és a csontfelvételen 2 vagy több csontelváltozások megjelenése esetében 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 2,9 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,40, (95%-os CI: 0,35, 0,47) $p < 0,0001$]. Az elemzés 216 progressziómentes és 645 progresszióval járó halálesetet foglalt magában, amelyből 303 (47%) lágyszövetprogresszió, 268 (42%) csontot érintő progresszió és 74 (11%) lágyszövet és csontot érintő progresszió miatt következett be.

Az 50%-os és 90%-os bizonyított PSA csökkenés 54,0%, illetve 24,8% volt az enzalutamiddal és 1,5%, illetve 0,9% volt a placebóval kezelt betegek esetében ($p < 0,0001$). A PSA-progresszió medián időtartama 8,3 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 3,0 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,25 (95%-os CI: 0,204, 0,303), $p < 0,0001$].

Az első csontrendszeri érintő esemény megjelenéséig eltelt medián idő 16,7 hónap volt az enzalutamiddal kezelt betegek esetében és 13,3 hónap a placebóval kezelt betegek esetében [HR = 0,69 (95%-os CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. A csontrendszeri érintő események közé az alábbiak tartoztak: csont sugárkezelése vagy csontműtét, patológiás csonttörés, gerincoszlop kompresszió miatt, illetve daganatellenes kezelés változtatása a csontfájdalom kezelése érdekében. Az elemzés 448 csontrendszerrel kapcsolatos eseményt foglalt magában, ebből 277 esemény (62%) csont besugárzása, 95 esemény (21%) gerincoszlop kompresszió, 47 esemény (10%) patológiás csonttörés, 36 esemény (8%) a daganatellenes kezelés változtatása volt a csontfájdalom kezelésére, míg 7 esemény (2%) csontműtét volt.

9785-CL-0410 vizsgálat (enzalutamid abirateron után, áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél)

A vizsgálat egykaros vizsgálat volt, amelyet 214 olyan, progrediáló, áttétes CRPC-ben szenvedő betegnél végeztek, aki enzalutamidot (naponta egyszer 160 mg-ot) kapott, miután legalább 24 hétig abirateron-acetáttal és prednizzonnal végzett kezelésben részesült. A medián rPFS (radiológiai progressziótól mentes túlélés, a vizsgálat elsődleges végpontja) 8,1 hónap volt (95%-os CI: 6,1, 8,3). A vizsgálat során a teljes túlélésre vonatkozó medián OS-értéket nem érték el. A PSA-válasz (definíció szerint legalább 50%-os csökkenés a kiindulási értékhez képest) 22,4%-os volt (95%-os CI: 17,0, 28,6).

Annál a 69 betegnél, aki korábban már részesült kemoterápiában, a medián rPFS 7,9 hónap volt (95%-os CI: 5,5, 10,8). A PSA-válasz 23,2%-os volt (95%-os CI: 13,9, 34,9).

Annál a 145 betegnél, aki korábban nem részesült kemoterápiában, a medián rPFS 8,1 hónap volt (95%-os CI: 5,7, 8,3). A PSA-válasz 22,1%-os volt (95%-os CI: 15,6, 29,7).

Bár néhány betegnél korlátozott választ figyeltek meg az enzalutamiddal végzett kezelésre az abirateron után, ennek az eredménynek az oka jelenleg ismeretlen. A vizsgálati elrendezés sem azokat a betegeket nem tudta azonosítani, akiknek valószínűleg előnye származna a kezelésemből, sem azt az optimális sorrendet nem tudta megállapítani, amelyben az enzalutamidot és az abirateront alkalmazni kellene.

Idősek

A kontroll vizsgálatokban az enzalutamiddal kezelt 5110 beteg közül 3988 beteg (78%) 65 éves vagy ennél idősebb, míg 1703 beteg (33%) 75 éves vagy ennél idősebb volt. A biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az enzalutamid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prosztatarák esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enzalutamid vízben rosszul oldódik. Az enzalutamid oldhatóságát kapril-kaproil-makrogolglycerid emulgeálószerrel/felületaktív anyaggal javítják. A preklinikai vizsgálatokban az enzalutamid felszívódása nőtt, kapril-kaproil-makrogolglyceridekben való feloldás esetén.

Az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságait prosztatarákos betegeknél és egészséges felnőtt férfiaknál is értékelték. Az enzalutamid átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) a betegeknél egyszeri per os adagot követően 5,8 nap (tartomány: 2,8 nap – 10,2 nap) és a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg egy hónap alatt alakul ki. Napi per os alkalmazás mellett az enzalutamid az egyszeri dózis megközelítőleg 8,3-szorosának megfelelő értékben halmozódik fel. A plazmakoncentráció napi ingadozása alacsony (a csúcs/minimális koncentráció aránya 1,25). Az enzalutamid elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, itt keletkezik aktív metabolitja, amely az enzalutammal azonos aktivitású és körülbelül azzal megegyező plazmakoncentrációban található meg a vérben.

Felszívódás

Az enzalutamid filmtabletta orális felszívódását egészséges férfi önkénteseknél, az enzalutamid filmtabletta egyszeri 160 mg-os adagja után értékelték, és farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval jelezték előre a dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai profilt. Ezeknek az előrejelzéseknek, valamint más, alátámasztó adatok alapján az enzalutamid maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) eléréséig eltelt medián időtartam 2 óra (0,5–6 óra), és az enzalutamid és aktív metabolitja farmakokinetikai profiljai dinamikus egyensúlyi állapotban hasonlóak a filmtabletta és az enzalutamid lágy kapszula gyógyszerforma esetén. A lágy kapszula gyógyszerforma (enzalutamid 160 mg naponta) áttétes CRPC-ben szenvedő betegeknél történő orális alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos C_{max} -érték a plazmában az enzalutamid és aktív metabolitja esetén sorrendben 16,6 µg/ml (23% CV), illetve 12,7 µg/ml (30% CV).

Humán tömeg egyensúly-vizsgálat alapján az enzalutamid orális felszívódása legalább 84,2%-os. Az enzalutamid nem szubsztártja az efflux transzporter P-gp-nek, sem a BCRP-nek.

Az étkezésnek nincs klinikailag jelentős hatása az felszívódás mértékére. Klinikai vizsgálatokban az enzalutamidot étkezéstől függetlenül adagolták.

Eloszlás

Az enzalutamid átlagos látszólagos eloszlási térfogata (V/D) a betegeknél egyszeri per os adagot követően 110 l (29% CV). Az enzalutamid eloszlási térfogata nagyobb, mint a test teljes víztérfogata, amely a nagymértékű extravascularis eloszlásra utal. Rágcsálókval végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és aktív metabolitja átjutnak a vér-agy gáton.

Az enzalutamid 97% - 98%-ban kötődik plazmafehérjékhez, elsősorban albuminhoz. Aktív metabolitja 95%-ban kötődik plazmafehérjékhez. *In vitro* az enzalutamid és egyéb, erősen kötődő gyógyszerek (warfarin, ibuprofen és szalicilsav) között nem jelentkezőt fehérjekötődésből történő kiszorítás.

Biotranszformáció

Az enzalutamid nagymértékben metabolizálódik. Két fő metabolitja van a humán plazmában: N-dezmetil-enzalutamid (aktív) és a karboxilsav-származék (inaktív). Az enzalutamid a CYP2C8 és kisebb mértékben a CYP3A4/5 enzimrendszeren metabolizálódik (lásd 4.5 pont), mindkettő szerepet játszik az aktív metabolit kialakulásában. *In vitro* az N-dezmetil-enzalutamidot a karboxilészteráz 1

metabolizálja karboxilsav metabolittá, ami kismértékben szintén szerepet játszik az enzalutamid karboxilsav-származékká való metabolizációjában. *In vitro* az N-dezmetil -enzalutamid nem metabolizálódott a CYP rendszereken.

Klinikai alkalmazás mellett az enzalutamid a CYP3A4 erős, a CYP2C9 és CYP2C19 közepes induktora, míg a CYP2C8-ra nincs klinikailag jelentős hatása (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az enzalutamid átlagos látszólagos clearance-értéke (CL/F) a betegeknél 0,520 és 0,564 l/h között van. A ^{14}C -enzalutamid per os beadását követően a radioaktivitás 84,6%-a volt detektálható 77 nappal az adagolás után: 71,0%-a a vizeletből (elsősorban inaktív metabolitként, nyomnyi mennyiségű enzalutamiddal és aktív metabolittal), illetve 13,6%-a a székletből volt kimutatható (a dózis 0,39%-a változatlan enzalutamidként).

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, sem az OCT1-nek, illetve az N-dezmetil-enzalutamid nem szubsztrátja a P-gp-nek vagy BCRP-nek.

In vitro adatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és fő metabolitjai nem gátolják az alábbi transzportereket klinikailag jelentős koncentrációban: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, és OAT1.

Linearitás

A 40-160 mg-os dózistartományban nem figyeltek meg jelentős eltérést a lineáris dózisarányosságtól. Az enzalutamid és aktív metabolitjának egyensúlyi $C_{\min}$ -értéke az egyes betegeknél állandó maradt a krónikus kezelés több mint egy éves időtartama alatt is, amely az idővel történő lineáris farmakokinetikára utal az egyensúlyi állapot elérése után.

Vesekárosodás

Nem végeztek hivatalos vizsgálatot az enzalutamid esetében vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) kreatinin-szinttel rendelkező betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján nem szükséges dózismódosítás a $\geq 30 \text{ ml/perc}$ számolt kreatinin-clearance (CrCL) esetén (a Cockcroft–Gault-egyenlet segítségével becsülve). Az enzalutamidot nem értékelték súlyos fokú vesekárosodásban (CrCL $< 30 \text{ ml/perc}$) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél, ezen betegek kezelésekor elővigyázatosság ajánlott. Kevésbé valószínű, hogy az időszakos hemodialízis vagy folyamatos ambuláns peritoneális dialízis szignifikáns mértékben eltávolítaná az enzalutamidot.

Májkárosodás

A májkárosodás nem volt kifejezett hatással az enzalutamid, illetve aktív metabolitjának expozíciójára. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban az egészséges kontrollokhoz képest az enzalutamid felezési ideje megkétszereződött (10,4 nap a 4,7 naphoz képest), ami valószínűleg a megnövekedett szöveti eloszlással függ össze.

Az enzalutamid farmakokinetikáját vizsgálták a kiinduláskor enyhe ($n = 6$), illetve közepesen súlyos ($n = 8$) vagy súlyos ($n = 8$) májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A, B, illetve C stádiumú) betegeknél és 22 statisztikailag illesztett, normál májműködéssel rendelkező kontrollalanynál. Az enzalutamid egyszeri 160 mg *per os* dózist követően az enzalutamid AUC- és $C_{\max}$ -értéke enyhe károsodás esetén sorrendben 5%-kal és 24%-kal nőtt, közepes fokú károsodás esetén az enzalutamid AUC-értéke 29%-kal nőtt, a $C_{\max}$ -értéke pedig 11%-kal csökkent, súlyos fokú károsodásban szenvedő alanyoknál pedig az enzalutamid AUC- és $C_{\max}$ -értéke sorrendben 5%-kal nőtt és 41%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest. A szabad enzalutamid plusz a szabad aktív metabolit együttes értékei tekintetében az AUC 14%-kal, a $C_{\max}$ pedig 19%-kal nőtt enyhe károsodás esetén, és az AUC 14%-kal nőtt, a $C_{\max}$ pedig 17%-kal csökkent közepes károsodás esetén, súlyos fokú májkárosodásban

szenvedő alanyoknál pedig az AUC- és a $C_{\max}$ -értéke sorrendben 34%-kal nőtt és 27%-kal csökkent az egészséges kontroll alanyokhoz képest.

Rassz

A kontrollos klinikai vizsgálatokban részt vett betegek legnagyobb része (> 75%) fehér bőrű volt. Japán és kínai, prosztatatarákos betegekkel végzett vizsgálatok farmakokinetikai adatainak alapján nincsenek klinikailag jelentős különbségek a populációk között. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az enzalutamid farmakokinetikai tulajdonságaiban előforduló lehetséges különbségek megítélésére más rasszokban.

Idősek

Az életkor enzalutamid farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban nem tapasztaltak klinikailag jelentős összefüggést az idős betegpopuláció farmakokinetikai elemzése során.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Vemhes egerek enzalutamid-kezelésének következményeként nőtt az embriófötális pusztulások, illetve a kültakarót és a csontokat érintő elváltozások előfordulása. Az enzalutamid esetében nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat, azonban patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során reprodukív rendszeren belüli atrophíát, aspermiát/hypospermiát, illetve a hypertrophíát/hiperplasiát tapasztaltak, az enzalutamid farmakológiai aktivitásával összhangban. Az egerekkel (4 hetes), patkányokkal (4 és 26 hetes) és kutyákkal (4, 13 és 39 hetes) végzett vizsgálatok során az enzalutamidhoz köthető, a reprodukív szervekkel kapcsolatos változások között a prosztata és a mellékhere atrófiája által kialakult csökkenő szervtömeget figyeltek meg. Leydig-sejtes hypertrophia és/vagy hyperplasia volt megfigyelhető az egerek (4 hét) és a kutyák (39 hét) esetében. A reprodukív rendszer további változásai között az agyalapi mirigy hipertrofiáját/hiperplasiáját, patkányoknál ondóhólyag-atrophíát, illetve kutyáknál testicularis hypospermiát és a tubuli seminiferi degenerációját figyelték meg. Nemi különbségeket figyeltek meg a patkányok emlőmirigyében (hímeknél atrophia és nőstényeknél lobularis hyperplasia). A reprodukív szervekben megfigyelt változások mindkét fajnál összhangban voltak az enzalutamid farmakológiai aktivitásával és teljesen, illetve részlegesen rendeződtek egy 8 hetes felépülési időszak után. Nem figyeltek meg további jelentős változásokat egyéb szervek, beleértve a májat is, klinikai patológiájában vagy hisztopatológiájában egyik fajnál sem.

Vemhes patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai átjutnak a magzatokba. 30 mg/kg radioaktív ^{14}C -enzalutamid (a maximális javallott humán adag közel 1,9-szerese) a vemhesség 14. napján szájon át történő alkalmazását követően patkányoknál, a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki a magzatban, mely 0,27 szövet/plazma aránnyal kisebb volt, mint az anyai plazmában. 72 órával az alkalmazást követően a magzati radioaktivitás a maximális koncentráció 0,08-szorosára csökkent.

Szoptató patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai kiválasztódnak a patkány anyatejébe. 30 mg/kg radioaktív ^{14}C -enzalutamid (a maximális humán adag közel 1,9-szeresének) szájon át történő alkalmazását követően szoptató patkányoknál a maximális radioaktivitás az alkalmazás után 4 órával alakult ki, és 3,54-szer nagyobb volt, mint az anyai plazmáé. A vizsgálatok eredményei azt is mutatták, hogy az enzalutamid és/vagy metabolitjai az anyatejjel átjutnak az újszülött patkány szöveteibe, majd kiürülnek.

Az enzalutamid nem bizonyult genotoxikusnak a standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban. Egy 6 hónapig tartó, transzgenikus rasH2 egerekkel végzett vizsgálatban az enzalutamid nem mutatott carcinogenitási potenciált (neoplastikus elváltozások hiánya) 20 mg/kg per nap dózisig ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), ami a naponta 160 mg enzalutamidot kapó mCRPC-ben szenvedő betegeknek tapasztalt klinikai expozícióhoz ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) hasonló plazma expozíciót eredményezett.

Patkányokat két éven át naponta enzalutamiddal kezelve a daganatos események megnövekedett előfordulását észlelték. Ide tartoztak a jóindulatú thymoma, fibroadenoma az emlőmirigyekben, a jóindulatú Leydig-sejtes tumorok a herékben, az urothelium-papilloma, valamint a húgyhólyag-karcinóma hímeknél; jóindulatú granulosa-sejtes tumor a petefészkekben a nőstényeknél, továbbá az adenoma az agyalapi mirigy disztális részén mindkét nemnél. Nem zárható ki a thymoma, az agyalapi mirigy-adenoma és az emlő fibroadenomája, valamint az urothelium-papilloma és a húgyhólyag-karcinóma humán vonatkozása.

Az enzalutamid *in vitro* nem volt fototoxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Metakrilsav-etil-akrilát kopolimer (1:1) A típusú (nátrium-lauril-szulfátot és poliszorbát 80-at is tartalmaz)

Vízmentes, koloid, szilícium-dioxid

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Tablettabevonat

Hipromellóz 2910

Makrogol MW 3350

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

40 mg filmtabletta

112 filmtablettát tartalmazó Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás..

112 filmtablettát tartalmazó naptáros Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás.

1 × 112 filmtablettát tartalmazó egységadagos Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás.

80 mg filmtabletta

56 filmtablettát tartalmazó Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás..

56 filmtablettát tartalmazó naptáros Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás.

1 × 56 filmtablettát tartalmazó egységadagos Alumínium-OPA/Alu/PVC buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Enzalutamide Viatris-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Hatásmechanizmusa és az egereknél megfigyelt embriofoetalis toxicitás miatt az Enzalutamide Viatris károsíthatja a fejlődő magzatot. A terhes vagy fogamzóképes nők védőeszköz, pl. gumikesztyű nélkül nem érintkezhetnek törött vagy sérült Enzalutamide Viatris tablettával. Lásd 5.3 pont. A filmtablettákat nem szabad megrágni, elvágni vagy összetörni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024 augusztus 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: [ÉÉÉÉ. hónap NN.]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[ÉÉÉÉ. hónap]

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

112 filmtabletta
1 × 112 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enzalutamide Viatrix 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enzalutamide Viatris 40 mg filmdoboz
enzalutamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Kizárólag a naptár csomagolás esetén]

HÉ	HÉ	HÉ	HÉ
KE	KE	KE	KE
SZE	SZE	SZE	SZE
CSÜ	CSÜ	CSÜ	CSÜ
PÉ	PÉ	PÉ	PÉ
SZO	SZO	SZO	SZO
VAS	VAS	VAS	VAS

[Kizárólag egységadagos csomagolás esetén]

Szájon át történő alkalmazásra.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta
enzalutamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg enzalutamidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 filmtabletta
1 × 56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Enzalutamide Viatrix 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enzalutamide Viatris 80 mg filmdoboz
enzalutamid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Kizárólag a naptár csomagolás esetén]

HÉ	HÉ
KE	KE
SZE	SZE
CSÜ	CSÜ
PÉ	PÉ
SZO	SZO
VAS	VAS

[Kizárólag egységadagos csomagolás esetén]

Szájon át történő alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Enzalutamide Viatris 40 mg filmdoboz

Enzalutamide Viatris 80 mg filmdoboz

enzalutamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Enzalutamide Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Enzalutamide Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Enzalutamide Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Enzalutamide Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Enzalutamide Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Enzalutamide Viatris hatóanyaga az enzalutamid. Az Enzalutamide Viatris-t olyan felnőtt férfi betegeknek alkalmazzák, akiknél a prosztatadaganat:

- már nem reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra, vagy
- már a szervezet más részeire is áttért és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonkezelésre vagy műtéti beavatkozásra, vagy
- akiknél korábban eltávolították vagy sugárkezelésen estek át, és gyorsan emelkedik a PSA-értékük, de a rák nem terjedt át a test más részeire, és reagál a tesztoszteronszintet csökkentő hormonterápiára.

Hogyan hat az Enzalutamide Viatris

Az Enzalutamide Viatris olyan gyógyszer, amely úgy hat, hogy gátolja az androgéneknek nevezett hormonok (például a tesztoszteron) aktivitását. Az androgének gátlásán keresztül az enzalutamid megakadályozza a prosztata daganatos sejtjeinek növekedését és osztódását.

2. Tudnivalók az Enzalutamide Viatris szedése előtt

Ne szedje az Enzalutamide Viatris-t

- ha allergiás az enzalutamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes vagy teherbe eshet (lásd „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg az Enzalutamide Viatris-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Enzalutamide Viatris” alább, és a 4. pontot „Lehetséges mellékhatások”).

Ha olyan gyógyszert szed, amely görcsöket okozhat, vagy amely fokozhatja a görcsökre való hajlamot (lásd alább „Egyéb gyógyszerek és az Enzalutamide Viatris”).

Ha görcsöt tapasztal a kezelés során:

Keresse fel kezelőorvosát, amint tudja. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia az Enzalutamide Viatris szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Enzalutamide Viatris-szal kezelt betegeknél ritkán PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, forduljon minél hamarabb kezelőorvosához! (Lásd még 4. pont – Lehetséges mellékhatások.)

Új daganatos betegség kockázata (másodikként fellépő elsődleges rosszindulatú daganat)

Új (második) daganat kialakulásáról számoltak be Enzalutamide Viatris-szal kezelt betegeknél, beleértve a húgyhólyag és a vastagbél daganatos betegségét.

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha gyomor-bél rendszeri vérzést, véres vizeletet vagy gyakori vizeletelési ingeret tapasztal az Enzalutamide Viatris-kezelés alatt.

A készítmény gyógyszerformájával kapcsolatos nyelési nehézség

Beszámoltak olyan betegekről, akiknek nehézséget okozott ennek a gyógyszernek a lenyelése, ideértve fuldoklással járó eseteket is. A nyelési nehézségeket és a fuldoklást gyakrabban észlelték kapszulát kapó betegek esetén, ami a készítmény nagyobb méretével függhet össze. A tablettát egészben, megfelelő mennyiségű vízzel nyelje le.

Az Enzalutamide Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha valaha is súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájfekély alakult ki Önél az Enzalutamide Viatris vagy más gyógyszerek szedését követően;
- ha bármilyen véralvadást gátló gyógyszert szed (pl. warfarin, acenokumarol, klopidozrel);
- ha kemoterápiát, például docetaxelt kap;
- ha májproblémái vannak;
- ha veseproblémái vannak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik fennáll Önél:

Bármilyen szív- vagy érrendszeri betegség, pl. szívritmuszavar (aritmia), vagy ha ilyen betegségek kezelésére szolgáló gyógyszereket szed. Az Enzalutamide Viatris alkalmazása mellett fokozódhat a szívritmuszavarok előfordulásának kockázata.

Ha allergiás az enzalutamidra, akkor bőrkiütése lehet, feldagadhat az arca, a nyelve, az ajka vagy a torka. Ne szedje az Enzalutamide Viatris-t, ha allergiás az enzalutamidra vagy a gyógyszer bármely egyéb összetevőjére.

Az Enzalutamide Viatris-kezelés kapcsán súlyos bőrkiütést vagy bőrhámlást, hólyagosodást és/vagy szájfekélyeket jelentettek a Stevens–Johnson-szindrómát is ideértve. Azonnal hagyja abba az

Enzalutamide Viatris alkalmazását, és forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban ismertetett súlyos bőrreakciókhoz kapcsolódó tüneteket tapasztalja.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy bizonytalan ebben, beszéljen kezelőorvosával mielőtt elkezdi az Enzalutamide Viatris-t szedni.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Enzalutamide Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Önnek ismernie kell azoknak a gyógyszereknek a nevét, amelyeket szed. Tartson magánál egy listát a szedett gyógyszereiről, és mutassa meg kezelőorvosának, amikor új gyógyszert ír fel Önnek. Ne kezdje el vagy hagyja abba semmilyen gyógyszer szedését, amíg nem beszél kezelőorvosával, aki felírta Önnek az Enzalutamide Viatris-t.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert szedi. Az Enzalutamide Viatris-val egy időben történő bevétel esetén ezek a gyógyszerek fokozhatják a görcsök kialakulásának kockázatát:

- Asztma vagy más légzőszervi betegségek kezelésére használt egyes gyógyszerek (pl. aminofillin, teofillin).
- Egyes pszichiátriai betegségek, pl. depresszió és skizofrénia kezelésére használt gyógyszerek (pl. klozapin, olanzapin, riszperidon, zipraszidon, bupropion, lítium, klórpromazin, mezoridazin, tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Egyes fájdalomcsillapítók (pl. petidin).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Enzalutamide Viatris hatását, illetve az Enzalutamide Viatris befolyásolhatja ezen gyógyszerek hatását.

Ezen gyógyszerek közé tartoznak:

- Koleszterinszint-csökkentők (pl. gemfibrozil, atorvasztatin, szimvasztatin)
- Fájdalomcsillapítók (pl. fentanil, tramadol)
- Daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- Epilepsziaellenes gyógyszerek (pl. karbamazepin, klonazepám, fenitoin, primidon, valproinsav)
- Egyes pszichiátriai betegségek, így súlyos szorongás vagy szkizofrénia kezelésére használt szerek (pl. diazepam, midazolám, haloperidol)
- Alvási problémák kezelésére használt szerek (pl. zolpidem)
- Szívbetegségek kezelésére használt szerek és vérnyomáscsökkentők (pl. bizoprolol, digoxin, díltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- Súlyos gyulladásos betegségek kezelésére használt szerek (pl. dexametazon, prednizolon)
- HIV-ellenes szerek (pl. indinavir, ritonavir)
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt szerek (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- Pajzsmirigybetegségek kezelésére használt szerek (pl. levotiroxin)
- Köszvényellenes szerek (pl. kolchicin)
- Gyomorbetegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. omeprazol)
- Szívbetegség és agyvérzés megelőzésére használt szerek (pl. dabigatrán, etexilát)
- Szervkilökődés megelőzésére használt gyógyszerek (pl. takrolimus)

Az Enzalutamide Viatris befolyásolhatja egyes, szívritmuszavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol) hatását, illetve megnövelheti a szívritmuszavarok kockázatát, ha egyidejűleg alkalmazzák bizonyos egyéb gyógyszerekkel [például metadon (fájdalomcsillapításra és kábítószer-függőség esetén a méregtelenítés részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos mentális betegségek kezelésére alkalmazzák)].

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt gyógyszerek közül bármelyiket szedi. Előfordulhat, hogy meg kell változtatni az Enzalutamide Viatris vagy bármely Ön által szedett másik gyógyszer adagját.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- **Az Enzalutamide Viatris nők kezelésére nem alkalmazható.** Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, vagy vetélést okozhat, ha terhes nők szedik. Terhes nők, illetve azok, akik a jövőben teherbe szeretnének esni, és akik szoptatnak, nem szedhetik ezt a gyógyszert.
- Ennek a gyógyszernek hatása lehet a férfi termékenységre.
- Ha fogamzóképes nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert, amíg ezzel a gyógyszerrel kezelik, továbbá a kezelést követően még további 3 hónapig. Ha terhes nővel folytat szexuális kapcsolatot, használjon óvszert a magzat védelme érdekében.
- Gondozást végző nők esetében, a készítmény kezelésével kapcsolatban lásd a 3. pontot „Hogyan kell szedni az Enzalutamide Viatris-t?”

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Enzalutamide Viatris közepesen mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Enzalutamide Viatris-t szedőknél görcsrohamokról számoltak be. Amennyiben Önnek nagyobb kockázata van a görcsök kialakulására, beszéljen kezelőorvosával.

Az Enzalutamide Viatris nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Enzalutamide Viatris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A gyógyszer ajánlott adagja naponta 160 mg (négy darab 40 mg-os filmtabletta vagy két darab 80 mg-os filmtabletta), amelyet mindig azonos időben kell bevenni.

Az Enzalutamide Viatris bevétele

- A tablettákat megfelelő mennyiségű vízzel, egészben nyelje le.
- Ne vágja szét, ne törje össze, és ne rágja szét a tablettákat lenyelés előtt.
- Az Enzalutamide Viatris étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.
- Az Enzalutamide Viatris-t kizárólag a beteg és annak gondozója kezelheti. Sérült vagy törött Enzalutamide Viatris kapszula védőeszköz, pl. gumikesztyű használata nélkül nem kerülhet terhes vagy fogamzóképes nők kezébe.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat Önnek, míg Ön az Enzalutamide Viatris-t szedi.

Ha az előírtnál több Enzalutamide Viatris-t vett be

Ha ez előírtnál több tablettát vett be, hagyja abba az Enzalutamide Viatris szedését és keresse fel kezelőorvosát. Fokozott lehet Önnél a görcsrohamok, vagy más mellékhatások kialakulásának kockázata.

Ha elfelejtette bevenni az Enzalutamide Viatris-t

- Ha elfelejtette bevenni az Enzalutamide Viatris-t a szokásos időben, vegye be a szokásos adagot, amint eszébe jut.
- Ha egy egész napig elfelejtette bevenni az Enzalutamide Viatris-t, a szokásos adagot a következő napon vegye be.
- Ha több mint egy napig elfelejtette bevenni az Enzalutamide Viatris-t, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.
- **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Enzalutamide Viatris szedését

Ne hagyja abba idő előtt az Enzalutamide Viatris szedését, kivéve, ha ezt kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Görcsrohamok

Görcsrohamokat figyeltek meg az Enzalutamide Viatris-t szedőknél (1000 beteg közül 6-nál), a placebót szedőknél pedig 1000 beteg közül kevesebb mint háromnál. A görcsroham kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha az előírtnál nagyobb mennyiségű gyógyszert vesz be; ha bizonyos más gyógyszereket is szed; illetve, ha Önnél nagyobb a görcsroham kockázata a szokásosnál.

Ha görcsrohamot tapasztal, a lehető leghamarabb keresse fel kezelőorvosát. Kezelőorvosa lehet, hogy úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia az Enzalutamide Viatris szedését.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Enzalutamide Viatris-szal kezelt betegeknél ritkán (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet) PRES-ről – egy ritka, visszafordítható, az agyat érintő betegség kialakulásáról – számoltak be. Ha Önnél görcsrohamok, súlyosbodó fejfájás, zavartság, látásvesztés vagy egyéb látásproblémák jelentkeznek, kérjük, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

Fáradtság, elesés, csonttörések, hóhullámok, magas vérnyomás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás, szorongás, bőrszárazság, viszketés, memóriazavar, a szív verőereinek (artériáinak) elzáródása (iszkémiás szívbetegség), mellmegnagyobbodás férfiaknál (ginekomasztia), mellbimbófájdalom, emlőérzékenység, nyugtalan láb szindróma tünetei (kontrollálatlan késztetés egy testrész, általában a láb mozgatására), csökkent koncentrálóképeség, feledékenység, ízérzékelési zavar, gondolkodási nehézség.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Hallucinációk, alacsony fehérvérsejtszám, emelkedett májenzimszintek a vérvizsgálaton (májprobléma jele lehet).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Izomfájdalom, izomgörcsök, izomgyengeség, hátfájás, EKG-elváltozások (QT-szakasz megnyúlása), a gyógyszer lenyelésének nehézsége (ideértve a fuldoklást is), hasi panaszok (beleértve a hányingert is), bőrreakció vörös kiütésekkel vagy foltokkal, amelyek céltáblára emlékeztetnek, mivel sötétvörös

közepüket halványabb vörös gyűrűk veszik körbe (eritéma multiforme), továbbá egyéb súlyos bőrreakciók, amelyek hatására vöröses, nem kiemelkedő, céltáblához hasonló vagy kör alakú foltok jelennek meg a test felszínén, amelyek közepén gyakran hólyagok találhatók, bőrhámlás, a száját, torkot, orrot, nemi szerveket és szemet érintő fekélyek – ezeket gyakran láz vagy influenzaszerű tünetek előzik meg (Stevens–Johnson-szindróma), bőrkiütések, hányás, az ajak, az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzanata, a vérlemezék számának csökkenése (mely a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát növeli), hasmenés, csökkent étvágy.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Enzalutamide Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Enzalutamide Viatris?

A készítmény hatóanyaga az enzalutamid.

Egy Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta 40 mg enzalutamidot tartalmaz.

Egy Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta 80 mg enzalutamidot tartalmaz.

Az egyéb összetevők:

- Tablettamag: metakrilsav-etil-akrilát kopolimer (1:1) A-típusú (nátrium-lauril-szulfátot és poliszorbát 80-at is tartalmaz) vízmentes kolloid szilícium-dioxid, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont „Az Enzalutamide Viatris nátriumot tartalmaz”) és magnézium-sztearát.
- Tablettabevonat: hipromellóz 2910, makrogol MW 3350, titán-dioxid (E171), vas-oxid sárga (E172) és talkum.

Milyen az Enzalutamide Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Enzalutamide Viatris 40 mg filmtabletta sárga színű, kerek, körülbelül 10 mm átmérőjű filmtabletta, az egyik oldalon „40” mélynyomású jelöléssel ellátva. 112 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, 112 db tablettát tartalmazó naptáras buboréksomagolásban vagy 1 × 112 db tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolásban kaphatók.

A Enzalutamide Viatris 80 mg filmtabletta sárga színű, ovális, körülbelül 17 mm × 9 mm méretű filmtabletta, az egyik oldalon „80” mélynyomású jelöléssel ellátva. 56 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, 56 db tablettát tartalmazó naptáras buboréksomagolásban vagy 1 × 56 db tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolásban kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatriis Limited

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

Gyártó

PharOS MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Málta

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.