

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur
Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur
Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamídi.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamídi.

Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af enzalutamídi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, merktar með „40“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 10 mm í þvermál.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, ávalar, filmuhúðaðar töflur, merktar með „80“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 17 mm x 9 mm að stærð.

Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, ávalar, filmuhúðaðar töflur, merktar með „160“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 23 mm × 11 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Enzalutamide Viatris er ætlað:

- sem einlyfjameðferð eða ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hááhættu (high-risk) lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) hjá fullorðnum karlmönnum sem geta ekki fengið björgunargeislameðferð (sjá kafla 5.1).
- ásamt andrógenbælandi meðferð til meðferðar við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC (metastatic hormone-sensitive prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).

- til meðferðar við hááhættukrabbameini (high-risk) í blöðruhálskirtli án meinvarpa sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC án meinvarpa (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)) hjá fullorðnum karlmönnum (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum sem eru einkennalausir eða með væg einkenni þar sem andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og krabbameinslyfjameðferð á ekki við, enn sem komið er (sjá kafla 5.1).
- til meðferðar við CRPC með meinvörpum hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm meðan á docetaxel-meðferð stendur eða eftir að henni er lokið.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérmenntaðir lækna með reynslu af meðhöndlun á krabbameini í blöðruhálskirtli skulu hefja meðferð með enzalutamídi og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 160 mg af enzalutamídi (fjórar 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur eða ein 160 mg filmuhúðuð tafla) sem stakur skammtur til inntöku daglega.

Halda skal áfram hormónahvarfsmeðferð með LHRH (luteinising hormone releasing hormone) hliðstæðu meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (CRPC) eða hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (mHSPC) sem ekki hafa gengist undir hormónahvarfsmeðferð með skurðaðgerð.

Sjúklingar með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) með verulegum áhættuþáttum geta fengið meðferð með Enzalutamide Viatris með eða án LHRH-hliðstæðu. Hjá sjúklingum sem fá Enzalutamide Viatris með eða án LHRH-hliðstæðu er hægt að fresta meðferðinni ef PSA er ógreinanlegt ($< 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð. Hefja skal meðferðina aftur þegar PSA hefur hækkað í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám eða í $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem hafa áður fengið aðalmeðferð með geislun. Ef PSA er greinanlegt ($\geq 0,2$ ng/ml) eftir 36 vikna meðferð skal halda meðferð áfram (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingur gleymir að taka Enzalutamide Viatris á venjulegum tíma á hann að taka ávísaðan skammt eins nálægt venjulegum tíma og hægt er. Ef sjúklingur gleymir skammti í heilan dag á hann að halda áfram meðferðinni daginn eftir með venjulegum dagskammti.

Ef sjúklingur fær ≥ 3 . gráðu eitruverkun eða óþolandi aukaverkun á að gera hlé á töku lyfsins í eina viku eða þangað til einkennin hafa minnkað niður í ≤ 2 . gráðu, þá á að hefja töku lyfsins á ný í sama eða minni skammti (120 mg eða 80 mg) ef það er réttlætanlegt.

Samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP2C8-hemla ef mögulegt er. Ef gefa verður sjúklingi öflugan CYP2C8-hemil, skal minnka enzalutamídskammt niður í 80 mg einu sinni á sólarhring. Ef samhliða gjöf öflugra CYP2C8-hemils er hætt á að hefja aftur meðferð með sama skammti af enzalutamídi, sem notaður var áður en meðferð með öflugum CYP2C8-hemli hófst (sjá kafla 4.5).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaöðlun hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaöðlun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A, B eða C, talið í sömu röð). Hins vegar hefur komið fram lengdur helmingunartími enzalutamíds hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun enzalutamids á ekki við hjá börnum þar sem lyfið er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum við krabbameini í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (CRPC), við hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) eða hááhættu lífefnafræðilega endurkomnu (BCR) hormónanæmu krabbameini í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC).

Lyfjagjöf

Enzalutamide Viatrix er til inntöku. Filmuhúðuðu töflurnar skal ekki brjóta, mylja eða tyggja heldur á að gleypa þær í heilu lagi með nægilegu magni af vatni og þær má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Lyfið má ekki gefa konum sem eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar (sjá kafla 4.6 og 6.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á krömpum

Notkun enzalutamids hefur verið tengd krömpum (sjá kafla 4.8). Ákvörðun um að halda áfram notkun enzalutamids hjá sjúklingum sem fá krampa meðan á meðferð stendur skal taka á einstaklingsgrundvelli.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamidi hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8). PRES er mjög sjaldgæfur afturkræfur taugakvilli sem getur komið fram með einkennum sem þróast hratt, þar á meðal flogum, höfuðverk, ringlun, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum, með eða án hás blóðþrýstings. Greining PRES krefst staðfestingar með myndgreiningu af heila, helst með segulómun (MRI). Sjúklingum sem þróa með sér PRES er ráðlagt að hætta notkun enzalutamids.

Annar illkynja sjúkdómur (Second Primary Malignancies)

Tilkynnt hafa verið tilfelli um annan illkynja sjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi í klínískum rannsóknum. Í 3. stigs klínískum rannsóknum voru þau tilvik sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi, og voru fleiri en hjá lyfleysu, krabbamein í þvágblöðru (0,3%), kirtilkrabbamein í ristli (0,2%), breytifrumu krabbamein (transitional cell carcinoma) (0,2%) og sortuæxli (0,2%).

Sjúklingum skal ráðlagt að leita tafarlaust til læknisins ef þeir verða varir við teikn um blæðingu í meltingarfærum, auðsæja blóðmigu eða ef önnur einkenni, svo sem þváglátstregða eða áköf þváglátapörf, koma fram meðan á meðferð með enzalutamidi stendur.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og getur dregið úr verkun margra lyfja sem algengt er að séu notuð (sjá dæmi í kafla 4.5). Þess vegna skal endurskoða lyf sem notuð eru samhliða, þegar meðferð með enzalutamidi er hafin. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmáþétti, ætti almennt að

forðast samhliða notkun enzalutamids og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni margra ensíma, sem taka þátt í efnahvörfum, eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Forðast skal notkun samhliða warfaríni og kúmarín-líkum segavarnarlyfjum. Ef enzalutamid er gefið samhliða segavarnarlyfi sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C9 (eins og warfaríni eða acenocoumaroli), skal auka eftirlit með INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta verður varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem enzalutamid hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi

Komið hefur fram lengdur helmingunartími enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt. Þó má vænta þess að tíminn þar til jafnvægisþéttni og hámarks lyfjafræðilegri verkun er náð og tíminn fram að upphafi eða minnkun ensímverkjunar (sjá kafla 4.5) lengist.

Nýlegur hjarta- og æðasjúkdómur

Þriðja stigs rannsóknirnar útilokuðu sjúklinga með nýlegt hjartadrep (á síðustu 6 mánuðum) eða hvikula hjartaöng (á síðustu 3 mánuðum), hjartabilun af flokki III og IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) nema ef útfallsbrot vinstri slegils var $\geq 45\%$, hægslátt eða háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á. Þetta skal hafa í huga ef enzalutamidi er ávísað slíkum sjúklingum.

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið

Áður en meðferð með enzalutamidi er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) ættu læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *torsade de pointes*.

Notkun ásamt krabbameinslyfjum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða notkunar enzalutamids og frumueyðandi krabbameinslyfja. Samhliða lyfjagjöf enzalutamids hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið er í bláæð (sjá kafla 4.5). Þó er ekki hægt að útiloka aukna tíðni dauðfyrningafæðar af völdum docetaxels.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni sem geta verið lífshættuleg, við meðferð með enzalutamidi.

Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara húðviðbragða á að hætta tafarlaust notkun enzalutamids og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ofnæmisviðbrögð

Við notkun enzalutamids hafa komið fram ofnæmisviðbrögð sem einkennast af, en einskorðast ekki við, útbrot, bjúg í andliti, tungu, vörum eða koki (sjá kafla 4.8).

Enzalutamid sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC)

Niðurstöður EMBARK rannsóknarinnar benda til þess að enzalutamid einlyfjameðferð, og ásamt andrógenbælandi meðferð séu ekki jafngild meðferðarúrræði hjá sjúklingum með hááhættu lífefnafræðilega endurkomið (BCR) hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (nmHSPC) (sjá kafla 4.8 og 5.1). Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð er talin æskilegasta meðferðarúrræðið að frátöldum tilvikum þar sem viðbót andrógenbælandi meðferðar getur valdið óásættanlegum eiturverkunum eða áhættu.

Kyngingartregða sem tengist lyfjaformi

Greint hefur verið frá því að sjúklingar eigi erfitt með að gleypa enzalutamid þ.á.m. eru tilkynningar um að lyfið hafi staðið í sjúklingi. Aðallega var greint frá kyngingarerfiðleikum og tilvikum þar sem lyfið stóð í sjúklingi í tengslum við hylki, sem getur tengst stærð þeirra. Sjúklingum skal ráðlagt að gleypa töflurnar í heilu lagi með nægilegu magni af vatni.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (minna en 23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleikar á að önnur lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir enzalutamidi

CYP2C8-hemlar

CYP2C8 gegnir mikilvægu hlutverki í brotthvarfi enzalutamids og myndun virka umbrotsefnis þess. Eftir að gemfibrozil (600 mg tvisvar á sólarhring), sem er öflugur CYP2C8-hemill, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, hækkaði AUC enzalutamids um 326% á meðan C_{max} enzalutamids lækkaði um 18%. Summa enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 77% á meðan C_{max} lækkaði um 19%. Forðast skal notkun öflugra hemla (t.d. gemfibrozils) CYP2C8 eða gæta varúðar við notkun þeirra, meðan á meðferð með enzalutamidi stendur. Ef gefa verður sjúklingum öflugan CYP2C8-hemil á að minnka skammt enzalutamids niður í 80 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

CYP3A4-hemlar

CYP3A4 gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum enzalutamids. Eftir að itraconazol, sem er öflugur CYP3A4-hemill (200 mg einu sinni á sólarhring) var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku hækkaði AUC enzalutamids um 41% á meðan C_{max} var óbreytt. Summa óbundins enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins sýndi hækkun AUC um 27% á meðan C_{max} var aftur óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar enzalutamid er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

CYP2C8- og CYP3A4-virkjar

Eftir að rifampin (600 mg einu sinni á sólarhring), sem er miðlungsöflugur CYP2C8-virki og öflugur CYP3A4-virki, var gefið heilbrigðum karlmönnum til inntöku, lækkaði AUC enzalutamids og virka umbrotsefnisins um 37% á meðan C_{max} var óbreytt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar enzalutamid er gefið samhliða CYP2C8- og CYP3A4-virkjum.

Möguleikar á að enzalutamid hafi áhrif á útsetningu fyrir öðrum lyfjum

Virkjun ensíma

Enzalutamid hefur öflug virkjandi áhrif á ensím og eykur myndun margra ensíma og flutningspróteína. Þess vegna er búist við milliverkun við mörg algeng lyf sem eru hvarfefni ensíma eða flutningspróteína. Lækkun plasmabéttni getur orðið töluverð og leitt til verkunarbrests eða dregið úr verkun. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna. Ensím sem gætu virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og þörmum, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og

úridín-5'-tvífosfat-glúkúrónósýltransferasi (UGT – ensím sem stuðla að glúkónúríðtengingu). Sum flutningsprótein gætu einnig virkjast, t.d. MRP2 (multidrug resistance-associated protein) og OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo rannsóknir hafa sýnt að enzalutamíð er öflugur virki CYP3A4 og miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19. Gjöf enzalutamíðs (160 mg einu sinni á sólarhring), ásamt stökum skammti hvarfefna sem eru næm fyrir CYP, hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein leiddi til 86% lækkunar á AUC midazolams (CYP3A4-hvarfefni), 56% lækkunar á AUC S-warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) og 70% lækkunar á AUC omeprazols (CYP2C19-hvarfefni). Hugsanlegt er að UGT1A1 hafi jafnframt virkjast. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (castration), hafði enzalutamíð (160 mg einu sinni á dag) engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf docetaxels sem gefið var í bláæð (75 mg/m² sem innrennsli á 3ja vikna fresti). AUC-gildi docetaxels lækkaði um 12% [hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) = 0,882 (90% öryggisbil:0,767; 1,02)] á meðan C_{max} lækkaði um 4% [GMR = 0,963 (90% öryggisbil:0,834; 1,11)].

Búið er við milliverkunum við ákveðin lyf sem hverfa á brott vegna umbrota eða virks flutnings. Ef áhrif meðferðarinnar eru mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammt á grundvelli eftirlits með verkun eða plasmabéttni, skal forðast notkun þessara lyfja eða gæta varúðar við notkun þeirra. Grunur leikur á að meiri hættu sé á lifrarskemmdum eftir gjöf parasetamóls hjá sjúklingum sem eru samhliða á lyfjum sem virkja ensím.

Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en ekki eingöngu:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, tramadol)
- Sýklalyf (t.d. clarithromycin, doxycycline)
- Krabbameinslyf (t.d. cabazitaxel)
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproic-sýra)
- Geðrofslyf (t.d. haloperidol)
- Segavarnarlyf (t.d. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablokkar (t.d. bisoprolol, propranolol)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil)
- Hjartaglúkósíðar (t.d. digoxin)
- Barksterar (t.d. dexamethason, prednisolon)
- Andveirulyf við HIV (t.d. indinavir, ritonavir)
- Svefnlyf (t.d. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Ónæmisbælandi lyf (t.d. tacrolimus)
- Prótonpumpuþemlar (t.d. omeprazol)
- Statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. atorvastatin, simvastatin)
- Skjaldkirtilslyf (t.d. levothyroxin)

Heildar virkjunarmöguleikar enzalutamíðs koma hugsanlega ekki að fullu fram fyrr en u.þ.b. 1 mánuði eftir að meðferðin hefst, þegar jafnvægi á plasmabéttni hefur náðst, enda þótt sum virkjunaráhrif geti komið fyrr í ljós. Meta skal sjúklinga, sem nota lyf sem eru hvarfefni CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1, með tilliti til hugsanlegrar minnkunar lyfjafræðilegrar verkunar (eða aukinnar verkunar þegar virk umbrotsefni myndast) á fyrsta mánuði meðferðar með enzalutamíði og íhuga skal skammtaaðlögun eftir því sem á við. Vegna langs helmingunartíma enzalutamíðs (5,8 dagar, sjá kafla 5.2) geta áhrif á ensím verið viðvarandi í einn mánuð eða lengur, eftir að notkun enzalutamíðs er hætt. Þegar meðferð með enzalutamíði er hætt getur reynst nauðsynlegt að minnka smám saman skammt lyfsins sem gefið er samhliða.

Hvarfefni CYP2C8 og CYP1A2

Enzalutamíð (160 mg einu sinni á sólarhring) olli ekki klínískt mikilvægum breytingum á AUC eða C_{max} koffíns (hvarfefni CYP1A2) eða pioglitazons (hvarfefni CYP2C8). AUC pioglitazons hækkaði um 20% á meðan C_{max} lækkaði um 18%. AUC koffíns lækkaði um 11% og C_{max} um 4%. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar hvarfefni CYP1A2 eða CYP2C8 er gefið samhliða enzalutamíði.

Hvarfefni P-gp

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid geti hamlað útflæðisflutningspróteininu P-gp. Við jafnvægi hafði enzalutamid væg hamlandi áhrif á P-gp í rannsókn sem gerð var á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt til inntöku af digoxini á undan og samhliða enzalutamidi en digoxin er hvarfefni P-gp og notað sem mælikvarði á virkni þess (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamidi einu sinni á dag). Plasmagildi digoxíns voru mæld með gildaðri LC-MS/MS mælingu (liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay). AUC fyrir digoxin jókst um 33% og C_{max} um 17%. Lyf með þröngt meðferðarbil, sem eru hvarfefni P-gp (t.d. colchicin, dabigatran etexilat, digoxin) skal nota með varúð samhliða enzalutamidi og þörf gæti verið á aðlögun skammta til þess að viðhalda ákjósanlegri plasmabéttni.

Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Falskt hækkuð gildi digoxíns hafa verið greind með ónæmismælingu sem byggir á öragnatækni og efnaljómun (chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)) hjá sjúklingum sem fá meðferð með enzalutamidi, óháð því að vera meðhöndlaðir með digoxíni. Því skal túlka niðurstöður á plasmagildum digoxíns sem fást með CMIA með varúð og staðfesta með annarri greiningaraðferð áður en nokkrar breytingar eru gerðar á skömmtum digoxíns.

Hvarfefni BCRP

Við jafnvægi hafði enzalutamid ekki þýðingarmiklar breytingar á útsetningu fyrir rosuvastatin sem er hvarfefni BCRP (breast cancer resistance protein) og notað sem mælikvarði á virkni þess hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu stakan skammt af rosuvastatini til inntöku fyrir og samhliða gjöf enzalutamids (samhliða gjöf var eftir a.m.k. 55 daga gjöf með 160 mg af enzalutamidi einu sinni á dag). AUC fyrir rosuvastatin minnkaði um 14% en C_{max} jókst um 6%. Ekki er þörf á skammta aðlögun þegar hvarfefni BCRP er gefið samhliða enzalutamidi.

Hvarfefni MRP2, OAT3 og OCT1

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka hömlun MRP2 (í þörmum) og jafnframt OAT3 (organic anion transporter 3) og OCT1 (organic cation transporter 1) (altækt). Fræðilega séð er einnig möguleiki á virkjun þessara flutningspróteina og tengslaáhrifin eru enn sem komið er ekki þekkt.

Lyf sem lengja QT-bilið

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, ætti að íhuga vandlega samhliða notkun enzalutamids með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað Torsades de pointes. Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir enzalutamidi

Fæða hefur ekki áhrif á umfang útsetningar fyrir enzalutamidi. Í klínískum rannsóknum var enzalutamid gefið án tillits til fæðu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun enzalutamids á meðgöngu hjá mönnum og lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri. Lyfið getur haft skaðleg áhrif á fóstur eða valdið fósturláti ef konur taka það á meðgöngu (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki er vitað hvort enzalutamid eða umbrotsefni þess eru til staðar í sæði. Nota á smokka fyrstu 3 mánuðina eftir að meðferð með enzalutamidi lýkur, ef sjúklingur stundar kynlíf með þungaðri konu.

Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri á að nota smokk ásamt annarri getnaðarvörn meðan á meðferð standur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Konur sem eru eða gætu orðið þungaðar mega ekki nota enzalutamid (sjá kafla 4.3, 5.3 og 6.6).

Brjóstagjöf

Enzalutamid er ekki ætlað konum. Ekki er þekkt hvort enzalutamid sé til staðar í brjóstamjólk. Enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að enzalutamid hefur áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enzalutamid getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, þar sem greint hefur verið frá geðrænum og taugafræðilegum aukaverkunum, þ.m.t. krampi (sjá kafla 4.8). Upplýsa ætti sjúklinga um hugsanlega hættu á geðrænum eða taugafræðilegum aukaverkunum við akstur eða notkun véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif enzalutamids á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir eru þróttleysi/þreyta, hitasteypa, háþrýstingur, beinbrot, byltur og höfuðverkur. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru meðal annars blóðþurrðarhjartasjúkdómur og krampi.

Krampi kom fyrir hjá 0,6% sjúklinga sem fengu enzalutamid, 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 0,3% sjúklinga sem fengu bicalutamid.

Hjá sjúklingum á meðferð með enzalutamid hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni við meðferð með enzalutamidi (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu meðan á klínískum rannsóknum stóð eru taldar upp eftir tíðni hér fyrir neðan. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknnum og eftir markaðssetningu

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: hvítfrumnafeð, daufkyrningafæð Tíðni ekki þekkt*: blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*: bjúgur í andliti, bjúgur í tungu, bjúgur á vörum, bjúgur í koki
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt*: minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar: kvíði Sjaldgæfar: ofsjónir
Taugakerfi	Mjög algengar: höfuðverkur Algengar: minnisskerðing, minnisleysi, athyglisröskun, bragðtruflun, fótaóeirðarheilkenni, vitglöp Sjaldgæfar: krampi [¥] Tíðni ekki þekkt*: afturkræft aftara heilakvillaheilkenni
Hjarta	Algengar: blóðþurrðarhjartasjúkdómur [†] Tíðni ekki þekkt*: QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hitasteypa, háþrýstingur
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt*: kyngingartregða [∞] , ógleði, uppköst, niðurgangur
Lifur og gall	Sjaldgæfar: hækkuð gildi lifrarensíma
Húð og undirhúð	Algengar: húðþurrkur, kláði Tíðni ekki þekkt*: regnbogaróði, Stevens-Johnson heilkenni, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar: beinbrot [‡] Tíðni ekki þekkt*: vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar: brjóstastækkun hjá körlum, verkur í geirvörtum [#] , eymsli í brjóstum [#]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: þróttleysi/þreyta
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar: byltur

* Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu.

¥ Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum (Standardized MedDRA Query) yfir „krampa“ sem nær yfir krampa, alflog, samsett staðflog, staðflog og síflog. Þetta nær yfir mjög sjaldgæf tilfelli af kröpum með fylgikvillum sem leiða til dauða.

† Samkvæmt mati með þröngum stöðluðum MedDRA fyrirspurnum yfir „hjartadrep“ og „aðra blóðþurrðarhjartasjúkdóma“ sem nær yfir eftirfarandi valheiti sem sáust hjá a.m.k. tveimur sjúklingum í slembaðri 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu: hjartaöng, kransæðasjúkdómur, hjartadrep, bráður kransæðasjúkdómur, óstöðug hjartaöng, blóðþurrð í hjarta og kransæðakölkun.

‡ Nær yfir öll valheiti með orðinu „brot“ á beinum.

Aukaverkanir við enzalutamid einlyfjameðferð.

∞ Greint hefur verið frá kyngingartregðu, þar á meðal eru tilkynningar um að lyfið hafi staðið í sjúklingi. Aðallega var greint frá þessum tilvikum þegar hylkin voru tekin, en það getur tengst stærð þeirra (sjá kafla 4.4).

(MedDRA=Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar - Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampi

Í klínískum samanburðarrannsóknnum fékk 31 sjúklingur (0,6%) krampa af 5.112 sjúklingum sem fengu daglegan skammt af 160 mg af enzalutamidi, en fjórir sjúklingar (0,1%) sem fengu lyfleysu og einn sjúklingur (0,3%) sem fékk bicalutamid, fékk krampa. Skammtur virðist hafa mikilvægt forspárgildi varðandi hættu á krampa eins og endurspeglast í upplýsingum úr forklínískum rannsóknnum og rannsókn á stækkandi skömmtum. Í klínísku samanburðarrannsóknnum voru sjúklingar sem höfðu fengið krampa eða voru með áhættuþætti krampa útilokaðir frá rannsókninni.

Í 9785-CL-0403 (UPWARD) einarma rannsókn þar sem tíðni krampa hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir krömpum var metin (þar sem 1,6% voru með sögu um krampa) fengu 8 (2,2%) af 366 sjúklingum á meðferð með enzalutamídi krampa. Miðgildi meðferðarlengdar var 9,3 mánuðir.

Ekki er vitað á hvaða hátt enzalutamíð lækkar hugsanlega krampaþröskuld en það gæti tengst upplýsingum úr *in vitro* rannsóknum, sem sýna að enzalutamíð og virka umbrotsefni þess binst GABA-stýrðum klóríðgöngum.

Blóðþurrðarhjartasjúkdómur

Í klínískum slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fram hjá 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt andrógénbælandi meðferð (ADT) samanborið við 2,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt andrógénbælandi meðferð. Fimmtán (0,4%) sjúklingar sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt andrógénbælandi meðferð og 3 (0,1%) sjúklingar sem fengu lyfleysu ásamt andrógénbælandi meðferð fengu blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Í EMBARK rannsókninni kom blóðþurrðarhjartasjúkdómur fyrir hjá 6,2% sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 10,7% sjúklinga sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Einn (0,3%) sjúklingur sem fékk meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi, einn (0,3%) sjúklingur sem fékk meðferð með lyfleysu ásamt leuprolídi og einn (0,3%) sjúklingur sem fékk enzalutamíð einlyfjameðferð fékk blóðþurrðarhjartasjúkdóm sem leiddi til dauða.

Brjóstastækkun hjá körlum

Í EMBARK rannsókninni kom brjóstastækkun hjá körlum (öll stig) fyrir hjá 31 af 353 sjúklingum (8,8%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 163 af 354 sjúklingum (46%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Brjóstastækkun hjá körlum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og kom fyrir hjá 1 sjúklingi (0,3%) sem fékk meðferð með lyfleysu ásamt leuprolídi og 3 sjúklingum (0,8%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð.

Verkur í geirvörtum

Í EMBARK rannsókninni kom verkur í geirvörtum (öll stig) fyrir hjá 13 af 353 sjúklingum (3,7%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 54 af 354 sjúklingum (15,3%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Verkur í geirvörtum af 3. stigi eða hærra kom ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi eða enzalutamíð einlyfjameðferð.

Eymsli í brjóstum

Í EMBARK rannsókninni komu eymsli í brjóstum (öll stig) fyrir hjá 4 af 353 sjúklingum (1,1%) sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi og 51 af 354 sjúklingum (14,4%) sem fengu enzalutamíð einlyfjameðferð. Eymsli í brjóstum af 3. stigi eða hærra komu ekki fyrir hjá neinum sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi ásamt leuprolídi eða enzalutamíð einlyfjameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekkert mótefni er til við enzalutamídi. Ef til ofskömmtnunar kemur á að hætta meðferð með enzalutamídi og hefja almennar stuðningsaðgerðir með það í huga að helmingunartíminn er 5,8 dagar. Sjúklingar gætu verið í aukinni hættu á krömpum eftir ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: andhormón og skyld lyf, and-andrógen, ATC-flokkur: L02BB04

Verkunarháttur

Þekkt er að blöðruhálskirtilskrabbein er næmt fyrir andrógeni og að það svari hömlun á boðum andrógen-viðtaka. Þrátt fyrir litla eða jafnvel ógreinanlega þéttni andrógens í sermi halda boð andrógen-viðtaka áfram að stuðla að versnun sjúkdómsins. Örvun æxlisfrumuvaxtar fyrir tilstilli andrógen-viðtaka krefst staðsetningar í kjarna og bindingar við DNA. Enzalutamid er öflugur hemill á boð andrógen-viðtaka sem blokkar nokkur þrep í boðleiðum hans. Enzalutamid hamlar með samkeppni andrógentengingu við andrógen-viðtaka og hamlar þar af leiðandi yfirfærslu virkjaðra viðtaka yfir í kjarna og hamlar tengslum virkjaðs andrógen-viðtaka við DNA, jafnvel þegar tjáning andrógen-viðtaka er óhófleg og í blöðruhálskirtilskrabbeinsfrumum sem eru ónæmar fyrir and-andrógenum. Meðferð með enzalutamidi dregur úr vexti blöðruhálskirtilskrabbeinsfrumna og getur stuðlað að dauða krabbameinsfrumna og minnkun æxlis. Í forklínískum rannsóknum skorti enzalutamid örvandi virkni á andrógen-viðtaka.

Lyfhrif

Í 3. stigs klínískri rannsókn (AFFIRM) hjá sjúklingum sem ekki hafði gagnast fyrir krabbameinsmeðferð með docetaxel, lækkaði gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)) um að minnsta kosti 50% frá upphafsgildi hjá 54% sjúklinganna sem fengu meðferð með enzalutamidi, samanborið við 1,5% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.

Í annarri 3. stigs klínískri rannsókn (PREVAIL) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Í 2. stigs klínískri rannsókn (TERRAIN) hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum, sýndu sjúklingar sem fengu enzalutamid marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 82,1% á móti 20,9% (mismunur = 61,2%, $p < 0,0001$).

Í einarma rannsókn (9785-CL-0410) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið minnst 24 vikna meðferð með abirateroni (ásamt prednisoni) var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu hjá 22,4%. Í samræmi við fyrri sögu um notkun krabbameinslyfja var $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi hjá 22,1% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður og hjá 23,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður.

Í klínísku rannsókninni MDV3100-09 (STRIVE) á CRPC án meinvarpa og með meinvörpum kom marktækt hærri svörunarhlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid samanborið við sjúklinga sem fengu bicalutamid, 81,3% á móti 31,3% (mismunur = 50,0%, $p < 0,0001$).

Í klínísku rannsókninni MDV3100-14 (PROSPER) á CRPC án meinvarpa kom marktækt hærri svörunarhlutfall á staðfestu PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun á PSA gildi frá grunnlínu) fram hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu 76,3% á móti 2,4% (mismunur = 73,9%, $p < 0,0001$).

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun enzalutamids í þremur slembiröðuðum, fjölsetra, 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM),

MDV3100-03 (PREVAIL)] hjá sjúklingum með versnandi krabbamein í blöðruhálskirtli þar sem andrógenbælandi meðferð (androgen deprivation therapy) brást [LHRH-hliðstæða eða eftir brotnám beggja eistna]. PREVAIL rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð en AFFIRM rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem höfðu áður fengið docetaxel og PROSPER rannsóknin tók til sjúklinga með CRPC án meinvarpa. Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum með mHSPC í fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Í annarri slembiraðaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu [MDV3100 13 (EMBARC)] var sýnt fram á verkun hjá sjúklingum með hááhættu BCR nmHSPC. Sjúklingarnir fengu allir meðferð með LHRH-hliðstæðu eða gengust undir brotnám beggja eistna, nema annað sé tekið fram.

Í meðferðarörmunum var enzalutamid gefið til inntöku í skammtinum 160 mg á sólarhring. Í klínísku rannsóknunum fimm (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fengu sjúklingar lyfleysu í samanburðarminum en þeim var ekki skylt að taka prednisón.

Einar og sér segja breytingar á þéttni PSA í sermi ekki alltaf til um klínískan ávinning. Þess vegna var í rannsóknunum fimm mælt með því að sjúklingar héldu áfram rannsóknarmeðferðinni þar til skilyrði til að fresta eða hætta meðferð væru uppfyllt eins og tilgreint er í hverri rannsókn fyrir sig hér á eftir.

Rannsókn MDV3100-13 (EMBARC) (sjúklingar með hááhættu BCR HSPC án meinvarpa)

Í EMBARK rannsókninni voru 1.068 sjúklingar með hááhættu BCR nmHSPC sem var slembiraðað 1:1:1 til að fá meðferð með enzalutamidi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð (N = 355), enzalutamidi til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring í opinni einlyfjameðferð (N = 355) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring samhliða andrógenbælandi meðferð (N = 358) (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem leuprolid). Allir sjúklingar höfðu áður gengist undir endanlega meðferð með blöðruhálskirtilsnámi eða geislameðferð (þ.m.t. næргеislun) eða hvoru tveggja í lækningaskyni. Sjúklingar þurftu að vera með sjúkdóm án meinvarpa staðfestan með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review) og hááhættu lífefnafræðilega endurkomu (skilgreind með PSA tvöföldunartíma ≤ 9 mánuðir). Sjúklingar þurftu einnig að vera með PSA gildi ≥ 1 ng/ml ef þeir höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám (með eða án geislameðferðar) sem aðalmeðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, eða PSA gildi að minnsta kosti 2 ng/ml yfir lægsta gildi ef þeir höfðu aðeins fengið geislameðferð áður. Sjúklingar sem höfðu áður gengist undir blöðruhálskirtilsnám og voru hæfir til að fá björgunargeislameðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda voru útilokaðir frá rannsókninni.

Sjúklingum var lagskipt eftir PSA skimun (≤ 10 ng/ml samanborið við > 10 ng/ml), PSA tvöföldunartíma (≤ 3 mánuðir samanborið við > 3 mánuðir samanborið við ≤ 9 mánuðir) og fyrri hormónameðferð (fyrri hormónameðferð samanborið við enga fyrri hormónameðferð). Hjá sjúklingum með ógreinanleg PSA gildi ($< 0,2$ ng/ml) í viku 36 var meðferðin stöðvuð í viku 37 og síðan hafin aftur þegar PSA gildin hækkuðu í $\geq 2,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem höfðu áður gengist undir brotnám blöðruhálskirtils eða $\geq 5,0$ ng/ml hjá sjúklingum sem ekki höfðu gengist undir blöðruhálskirtilsnám. Hjá sjúklingum þar sem PSA gildi voru greinanleg í viku 36 ($\geq 0,2$ ng/ml) hélt meðferðin áfram án tímabundinnar stöðvunar þar til viðmiðum til að hætta meðferð fyrir fullt og allt var náð. Meðferð var hætt varanlega þegar versnun sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu var staðfest með miðlægu mati eftir upphaflegt staðbundið mat.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá öllum þremur meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs við slembiröðun var 69 ár (á bilinu: 49,0–93,0). Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru hvítir (83,2%), 7,3% voru asískir og 4,4% voru svartir. Miðgildi fyrir tvöföldunartíma PSA var 4,9 mánuðir. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga höfðu áður fengið endanlega meðferð með róttæku blöðruhálskirtilsnámi, 75% sjúklinga höfðu áður fengið geislameðferð (þ.m.t. næргеislun) og 49% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með hvoru tveggja. Þrjátíu og tvö prósent sjúklinga voru með Gleason-stig ≥ 8 . Við skráningu í rannsóknina voru gildi á ECOG-færniskori (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 hjá 92% sjúklinga og 1 hjá 8% sjúklinga.

Aðalendapunkturinn var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Lifun án meinvarpa var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli í rannsókn, hvort sem kom á undan.

Aukaendapunktur, prófaðir með tilliti til margfalds samanburðar, sem voru metnir voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu æxlishefjandi meðferð og heildarlifun. Annar aukaendapunktur, prófaður með tilliti til margfalds samanburðar, var lifun án meinvarpa hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá enzalutamid einlyfjameðferð samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð.

Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð og sem einlyfjameðferð sýndi tölfraðilega marktæka framför á lifun án meinvarpa samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð. Helstu niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort meðferð með enzalutamidi ásamt andrógenbælandi meðferð, lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð eða enzalutamid sem einlyfjameðferð í EMBARK rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

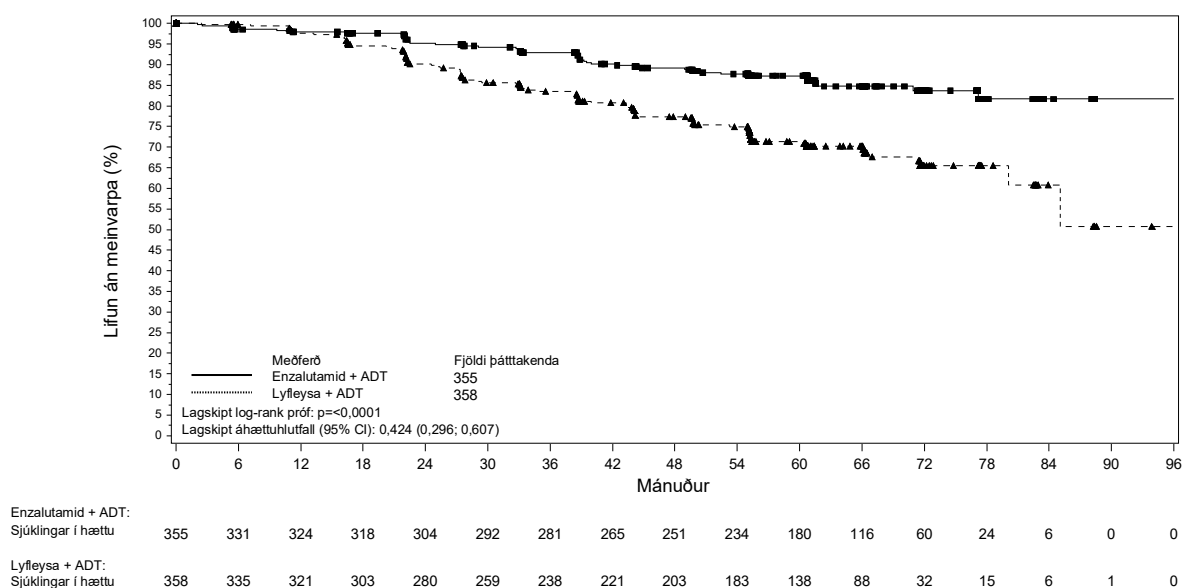
	Enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 355)	Lyfleysa ásamt andrógenbælandi meðferð (N = 358)	Enzalutamid sem einlyfjameðferð (N = 355)
Lifun án meinvarpa¹			
Fjöldi tilvika (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tími fram að PSA versnun⁶			
Fjöldi tilvika (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tími fram að nýrri æxlishefjandi meðferð			
Fjöldi tilvika (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Áhættuhlutfall tengt lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-gildi fyrir samanburð við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

NR = Ekki náð.

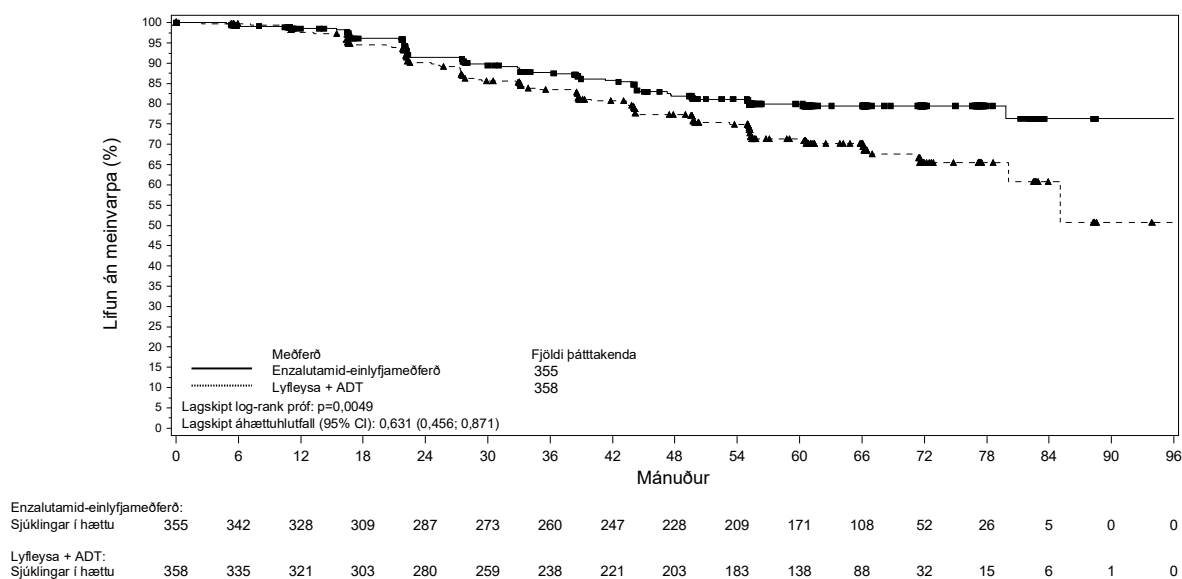
1. Miðgildi eftirfylgnitíma 61 mánuður.
2. Byggt á því tilviki sem gerist fyrst (versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli).
3. Byggt á Kaplan-Meier mati.
4. Áhættuhlutfall er byggt á Cox regression líkani sem er lagskipt eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrri hormónameðferð.

5. Tvíhliða P-gildi er byggt á lagskiptu log-rank prófi eftir PSA við skimun, tvöföldunartíma PSA og fyrir hormónameðferð.
6. Byggt á versnun PSA sem samræmist viðmiðum vinnuhóps Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Miðað við fyrstu notkun æxlishefjandi lyfja við krabbameini í blöðruhálskirtli eftir upphaf rannsóknar.

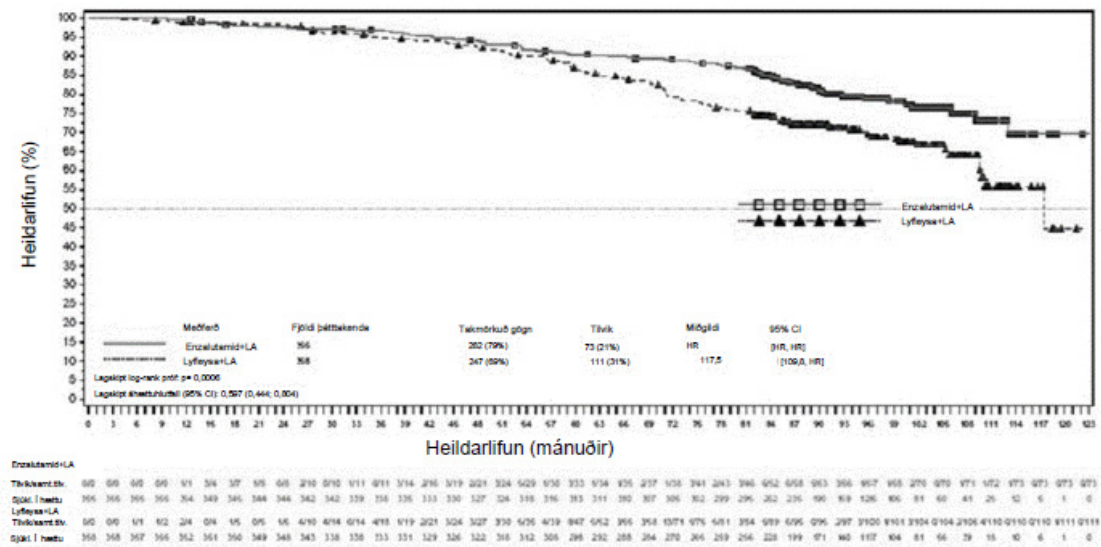
Í lokagreiningunni (miðgildi eftirfylgni 94,0 mánuðir) sýndi enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð fram á tölfræðilega marktæka bætingu á heildarlifun samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð [HR (áhættuhlutfall) = 0,60; (95% öryggisbil: 0,44; 0,80), $p = 0,0006$]. Miðgildi fyrir heildarlifun var ekki náð hjá hópnum sem fékk enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð og var 117,5 mánuðir (95% CI: 109,8; NR) hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (mynd 3). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram með enzalutamidi sem einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (HR = 0,83; 95% CI: 0,63-1,10) (mynd 4).



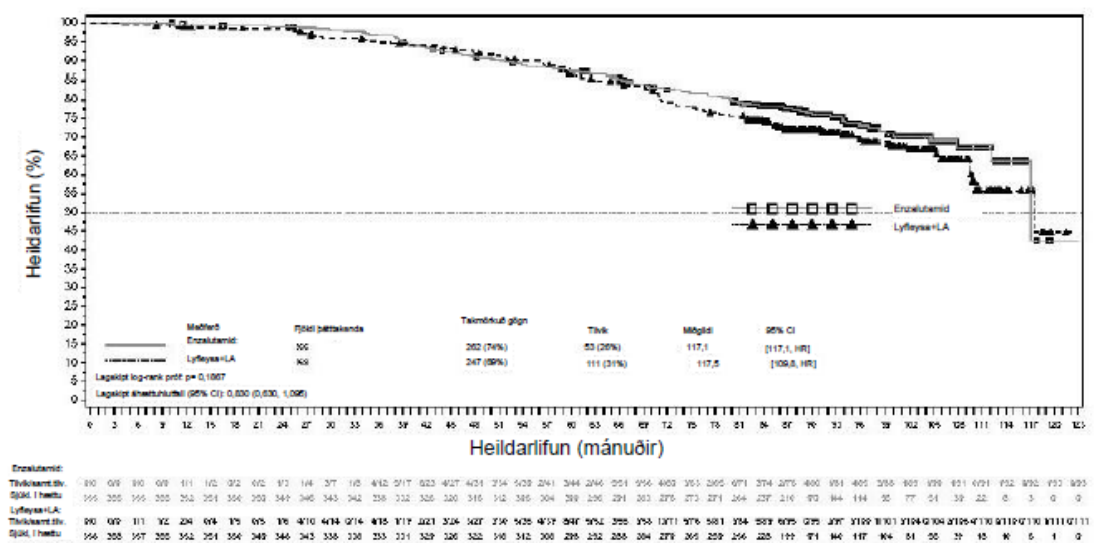
Mynd 1: Kaplan-Meier lifunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)



Mynd 2: Kaplan-Meier lifunarferlar án meinvarpa í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid sem einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrögnbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)



Mynd 3: Kaplan-Meier heildarlífunarferlar í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)



Mynd 4: Kaplan-Meier heildarlífunarferlar í meðferðarörmum EMBARK rannsóknarinnar sem fengu enzalutamid sem einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (meðferðar-ákvörðunargreining)

Eftir gjöf andrógenbælandi meðferðar sem enzalutamid ásamt andrógenbælandi meðferð eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð, lækkuðu gildi testósteróns hratt niður að vönunargildum og héldust lág fram að meðferðarhléi eftir 37 vikur. Eftir meðferðarhlé hækkuðu testósteróngildin smám saman þar til þau nálgudust upphafsgildi. Þau lækkuðu aftur að vönunargildum þegar meðferð var hafin að nýju. Í enzalutamid einlyfjaarminum hækkuðu gildi testósteróns eftir að meðferð hófst og nálgudust aftur upphafsgildi þegar gert var hlé á meðferð. Þau hækkuðu svo enn á ný eftir að enzalutamid meðferð var hafin að nýju.

9785-CL-0335 (ARCHES) rannsókn (sjúklingar með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli (HSPC) með meinvörpum)

ARCHES rannsóknin tók til 1.150 sjúklinga með hormónanæmt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (mHSPC) sem slembiraðað var 1:1 til að fá meðferð með enzalutamídi ásamt andrógenbælandi meðferð eða lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (andrógenbælandi meðferð skilgreind sem hormónahvarfsmeðferð með LHRH-hliðstæðu eða brottnám beggja eistna). Sjúklingar fengu enzalutamíd 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 574) eða lyfleysu (N = 576).

Sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum samkvæmt jákvæðri niðurstöðu úr beinaskanni (fyrir beinasjúkdóm) eða meinsemdir með meinvörpum samkvæmt sneiðmynd eða segulómun (fyrir mjúkvæf) voru hæfir til þátttöku. Sjúklingar þar sem útbreiðsla sjúkdóms takmarkaðist við eitla á mjaðmasvæði voru ekki hæfir til þátttöku. Sjúklingum var leyft að fá allt að 6 lotur af docetaxeli þar sem meðferð var lokið innan tveggja mánaða frá degi 1 og ekkert benti til versunar sjúkdóms meðan á meðferð með docetaxeli stóð eða þegar henni var lokið. Sjúklingar með meinvörp í heila eða grun um meinvörp í heila eða virkan sjúkdóm í innanskúmsbili (leptomeningeal) eða með sögu um flog eða þætti sem geta valdið flogum voru útilokaðir.

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 70 ár í báðum meðferðarhópunum. Flestir sjúklingar í heildarþýðinu voru hvítir (80,5%), 13,5% asískir og 1,4% svartir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnis skor var 0 hjá 78% sjúklinga og 1 hjá 22% sjúklinga við inngöngu í rannsóknina. Sjúklingum var lagskipt eftir litlu á móti miklu umfangi sjúkdóms og fyrri meðferð með docetaxeli við krabbameini í blöðruhálskirtli. Þrjátíu og sjö prósent sjúklinga voru með lítið umfang sjúkdóms og 63% voru með mikið umfang sjúkdóms. Áttatíu og tvö prósent sjúklinga höfðu ekki áður fengið meðferð með docetaxeli, 2% höfðu fengið 1-5 meðferðarlotur og 16% höfðu fengið 6 meðferðarlotur. Samhliðameðferð með docetaxeli var ekki leyfð.

Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS (radiographic progression-free survival)), byggð á óháðri miðlægri endurskoðun, var aðalendapunkturinn sem skilgreindur var sem tíminn frá slembiröðun fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli (af einhverjum orsökum frá slembiröðun að 24 vikum frá því að gjöf rannsóknarlyfsins var hætt), hvað sem kom fyrir fyrst.

Með enzalutamídi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 61% lækkun á hættu á rPFS tilviki samanborið við lyfleysu [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50), $p < 0,0001$]. Samræmi var á niðurstöðum m.t.t. rPFS hjá sjúklingum með mikið eða lítið umfang sjúkdóms og sjúklingum hvort sem þeir höfðu fengið meðferð með docetaxeli áður eða ekki. Miðgildi tíma fram að rPFS tilviki náðist ekki í enzalutamíd arminum og var 19,0 mánuðir (95% CI: 16,6; 22,2) í lyfleysuarminum.

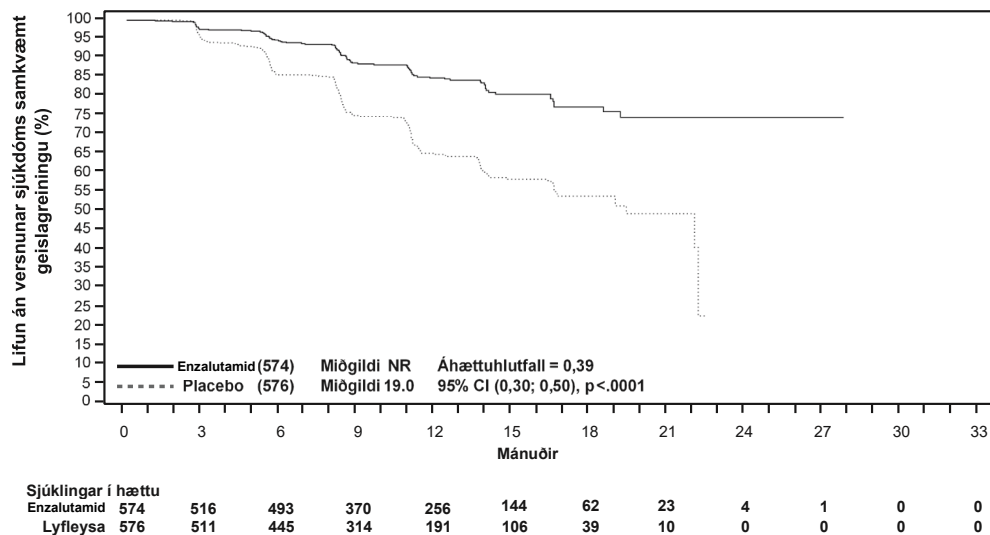
Tafla 3: Samantekt á verkunarniðurstöðum hjá sjúklingum í meðferð með annaðhvort enzalutamídi eða lyfleysu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

	Enzalutamíd ásamt ADT (N = 574)	Lyfleysa ásamt ADT (N = 576)
Aðalendapunktur		
Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu		
Fjöldi tilvika (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-gildi ²	$p < 0,0001$	

NR = Ekki náð.

1. Reiknað með Brookmeyer og Crowley aðferð.

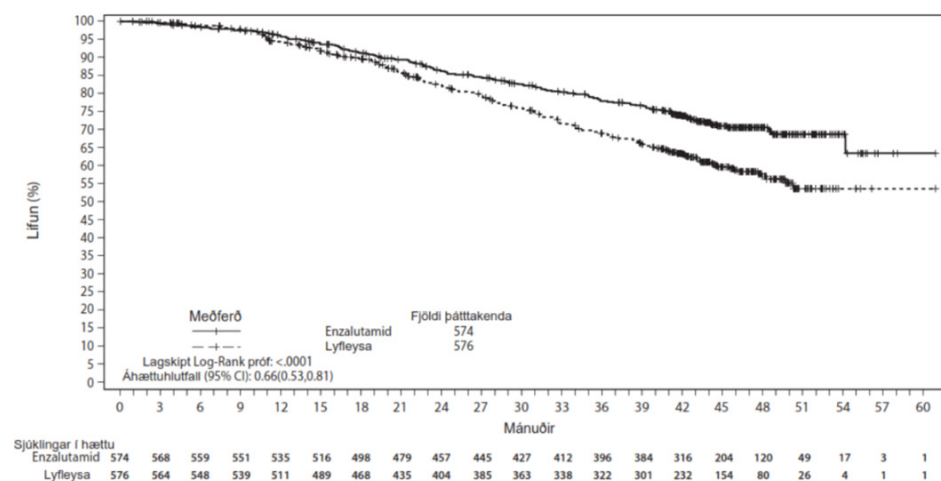
2. Lagskipt samkvæmt umfangi sjúkdóms (lítið samanborið við mikið) og fyrri notkun docetaxels (já eða nei).



Mynd 5: Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

Lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metnir voru í rannsókninni þ.m.t. tími fram að PSA versnun, tími fram að því að ný æxlishefjandi meðferð hófst, hlutfall PSA sem var ekki greinanlegt (lækkun í < 0,2 mikróg/l) og hlutlægt svörunarhlutfall (RECIST 1.1 á grundvelli sjálfstæðrar endurskoðunar). Fyrir alla þessa aukaendapunkta var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi samanborið við lyfleysu.

Annar lykil aukaendapunktur fyrir verkun sem metinn var í rannsókninni var heildarlifun. Í fyrirframskilgreindri lokagreiningu á heildarlifun, sem var gerð eftir 356 dauðsföll, var sýnt fram á 34% minnkaða hættu á dauðsfalli sem var tölfræðilega marktækt hjá hópnum sem fékk enzalutamid samkvæmt slembivali samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu samkvæmt slembivali [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Miðgildi heildarlifunar náðist hjá hvorugum meðferðarhópnum. Áætlað miðgildi eftirfylgnitíma fyrir alla sjúklinga var 44,6 mánuðir (sjá mynd 6).



Mynd 6: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun í ARCHES rannsókninni (meðferðar-ákvörðunargreining)

MDV3100-14 (PROSPER) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa)

Í PROSPER rannsókninni var 1.401 sjúklingur með einkennalaust CRPC án meinvarpa, með verulegum áhættuþáttum, sem hélt áfram á andrógenbælandi meðferð (ADT (androgen deprivation therapy) skilgreint sem LHRH hliðstæða eða brotnám beggja eistna). Sjúklingar þurftu að hafa PSA

tvöföldunartíma ≤ 10 mánuðir, PSA ≥ 2 ng/ml og staðfestingu um sjúkdóm án meinvarpa með blinduðu sjálfstæðu miðlægu mati (BICR, Blinded Independent Central Review).

Sjúklingum með sögu um væga til miðlungsmikla hjartabilun (NYHA flokkur I eða II) og sjúklingar sem tóku lyf í tengslum við lækun á krampaþröskuldi fengu að taka þátt. Sjúklingar voru útilokaðir við fyrri sögu um krampa, ástand sem gæti gert þá útsettari fyrir krampa eða ákveðnar fyrri meðferðir við krabbameini í blöðruhálskirtli (þ.e. krabbameinslyfjameðferðum, ketoconazol, abirateron acetat, aminoglutethimid og/eða enzalutamid).

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu annaðhvort enzalutamid 160 mg einu sinni á dag (N = 933) eða lyfleysu (N = 468). Sjúklingum var lagskipt eftir PSA tvöföldunartíma (Prostate Specific Antigen (PSA) Doubling Time (PSADT)) (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir) og notkun marklyfs á bein (já eða nei).

Jafnvægi var á lýðfræðiupplýsingum og upphafseinkennum hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs við slembival var 74 ár í enzalutamid arminum og 73 ár í lyfleysuarminum. Flestir sjúklinganna (u.þ.b. 71%) í rannsókninni voru af hvítum kynstofni, 16% voru asískir og 2% voru svartir. Áttatíu og eitt prósent (81%) sjúklinga var með ECOG færnis skor 0 og 19% var með ECOG færnis skor 1.

Lifun án meinvarpa (MFS) var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembiröðun fram að versnun samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli innan 112 daga frá því að meðferð var hætt án vísbindinga um versnun samkvæmt geislagreiningu, hvað sem kom fyrir fyrst. Helstu aukaendapunktur sem voru metnir í rannsókninni voru tími fram að versnun PSA, tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja (TTA), heildarlifun (OS). Viðbótar aukaendapunktur voru m.a. tími fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar og lifun án krabbameinslyfjameðferðar. Sjá niðurstöður hér á eftir (tafla 4).

Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 71% lækun á hlutfallslegri áhættu m.t.t. versnunar samkvæmt geislagreiningu eða dauðsfalli samanborið við lyfleysu [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi MFS var 36,6 mánuðir (95% CI: 33,1; NR) í enzalutamid arminum á móti 14,7 mánuðum (95% CI: 14,2; 15,0) í lyfleysuarminum. Samrýmanlegar niðurstöður MFS sáu einnig í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir eða ≥ 6 mánuðir), lýðfræðilegum svæðum (Norður-Ameríka, Evrópa, aðrir heimshlutar), aldri (< 75 ára eða ≥ 75 ára), fyrri notkun marklyfs á bein (já eða nei) (sjá mynd 7).

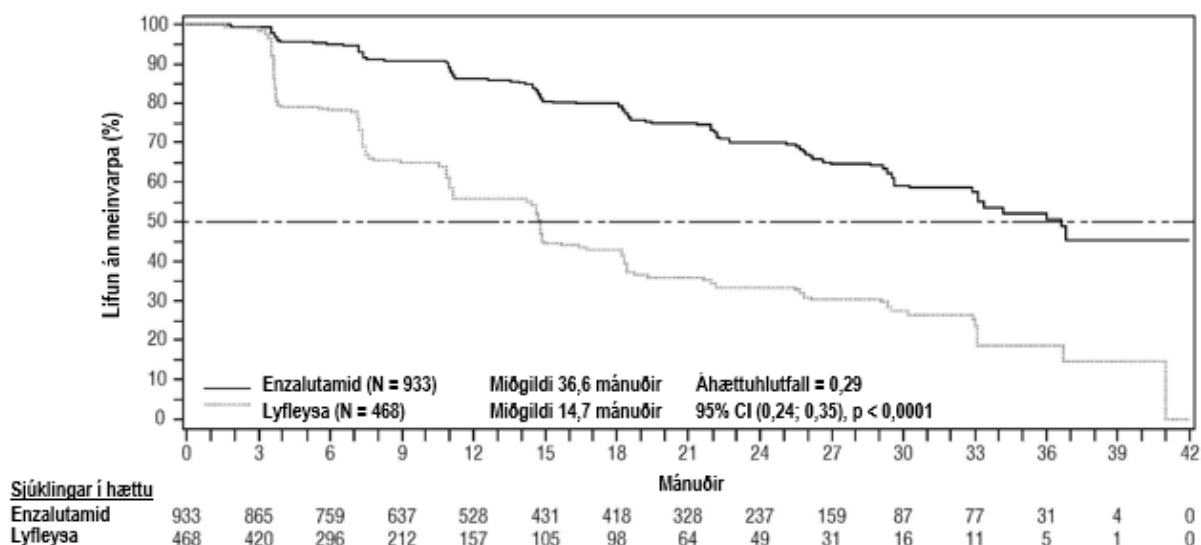
Tafla 4: Samantekt á verkunarniðurstöðum í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat analysis))

	Enzalutamid (N = 933)	Lyfleysa (N = 468)
Aðalendapunktur		
Lifun án meinvarpa		
Fjöldi tilvika (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-gildi ³	p < 0,0001	
Helstu aukaendapunktur verkunar		
Heildarlifun ⁴		
Fjöldi tilvika (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-gildi ³	p = 0,0011	

	Enzalutamid (N = 933)	Lyfleysa (N = 468)
Tími fram að PSA versnun		
Fjöldi tilvika (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-gildi ³	p < 0,0001	
Tími fram að fyrstu notkun nýrra æxlishefjandi lyfja		
Fjöldi tilvika (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Miðgildi, mánuðir (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-gildi ³	p < 0,0001	

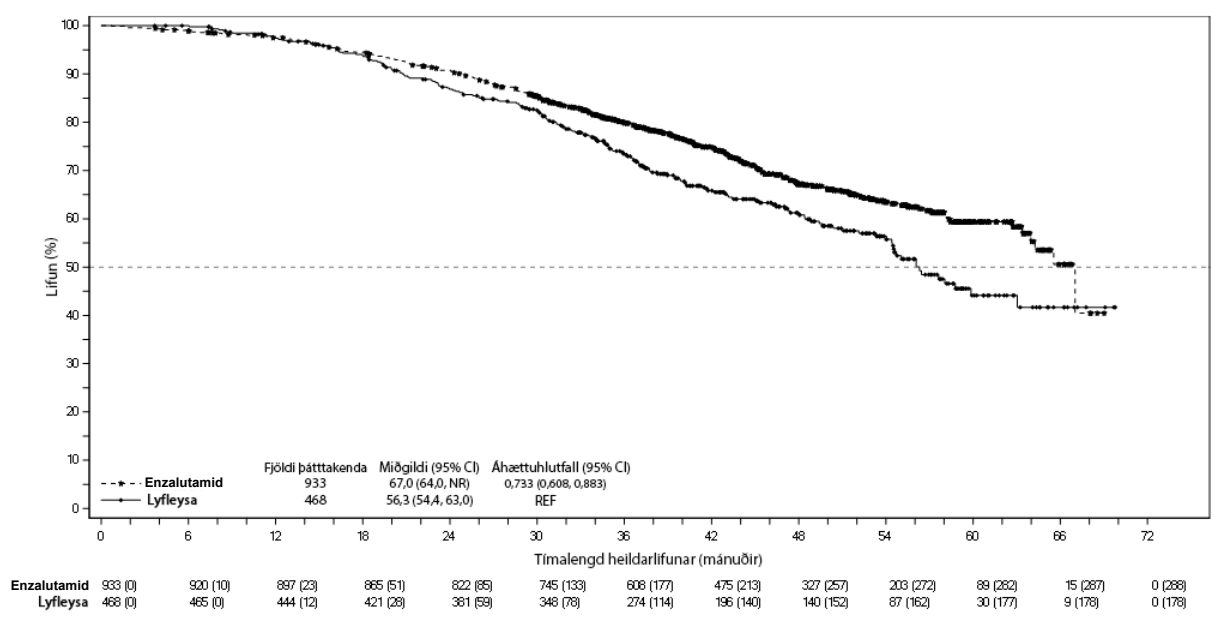
NR = Ekki náð.

1. Byggt á Kaplan-Meier mati.
2. HR er byggt á Cox regression líkani (þar sem meðferð er eina skýribreytan) lagskipt samkvæmt PSA tvöföldunartíma og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein. HR er afstætt miðað við lyfleysu með < 1 enzalutamidi í hag.
3. P-gildi er fengið úr lagskiptu log-rank prófi PSA tvöföldunartíma (< 6 mánuðir, ≥ 6 mánuðir) og fyrri eða samhliða notkun marklyfs á bein (já, nei).
4. Byggt á fyrirframtilgreindri milligreiningu með lokadegi gagna 15. október 2019.



Mynd 7: Kaplan-Meier ferlar með lifun án meinvarpa í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

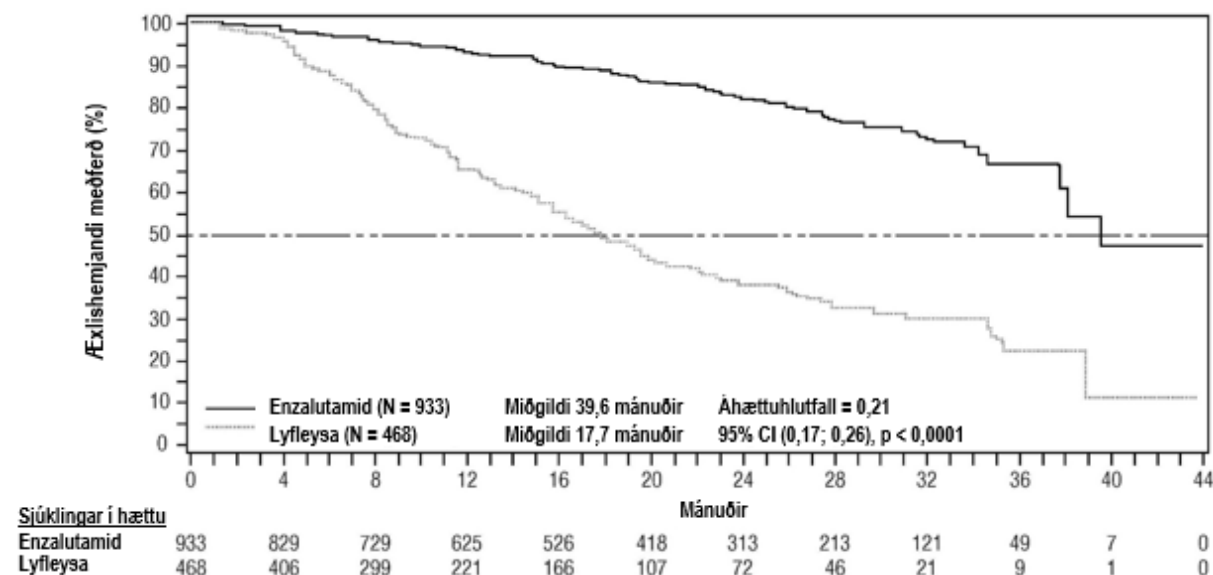
Við lokagreiningu á heildarlifun, þegar 466 dauðsföll höfðu verið rannsökuð, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá enzalutamid samanborið við sjúklinga sem slembiraðað var til að fá lyfleysu með 26,6% minni hættu á dauðsfalli [áhættuhlutfall (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (sjá mynd 8). Miðgildi eftirfylgnitíma var 48,6 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 47,2 mánuðir í lyfleysuhópnum. Þrjátíu og þrjú prósent sjúklinga sem fengu enzalutamid og 65% sjúklinga sem fengu lyfleysu fengu að minnsta kosti eina æxlishefjandi viðbótarmeðferð sem gæti framlengt heildarlifun.



Mynd 8: Kaplan-Meier ferlar með heildarlífun í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka 93% lækkun á hlutfallslegri áhættu m.t.t. PSA versnunar samanborið við lyfleysu [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Miðgildi tíma fram að PSA versnun var 37,2 mánuðir (95% CI: 33,1; NR) í enzalutamid arminum á móti 3,9 mánuðum (95% CI: 3,8;4,0) í lyfleysuarminum.

Með enzalutamidi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka seinkun fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni samanborið við lyfleysu [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Miðgildi tíma fram að fyrstu nýju æxlishefjandi meðferðinni var 39,6 mánuðir (95% CI: 37,7, NR) í enzalutamid arminum á móti 17,7 mánuðum (95% CI: 16,2, 19,7) í lyfleysuarminum (sjá mynd 9).

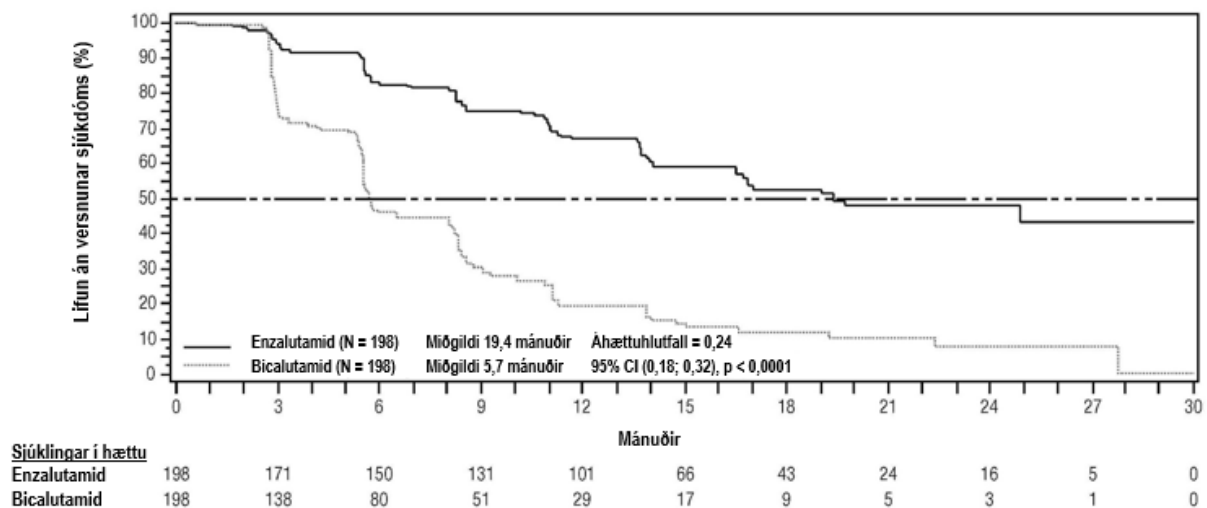


Mynd 9: Kaplan-Meier ferlar fyrir tíma fram að fyrstu notkun nýrrar æxlishefjandi meðferðar í PROSPER rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

MDV3100-09 (STRIVE) rannsókn (sjúklingar með CRPC án meinvarpa/með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

STRIVE rannsóknin tók til 396 sjúklinga með CRPC án meinvarpa eða með meinvörpum með versnandi sjúkdóm samkvæmt sermismælingum eða geislagreiningu þrátt fyrir fyrri andrógenbælandi

meðferð. Sjúklingum var slembiraðað og fengu enzalutamid 160 mg einu sinni á dag (N = 198) eða bicalutamid 50 mg einu sinni á dag (N = 198). PFS var aðalendapunktur skilgreindur sem tími frá slembivali fram að greinilegum vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, PSA versnun eða dauðsfalli í rannsókninni. Miðgildi PFS var 19,4 mánuðir (95% CI: 16,5; ekki náð) í enzalutamid arminum á móti 5,7 mánuðum (95% CI: 5,6; 8,1) í bicalutamid arminum [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Undantekningarlaust var ávinningur m.t.t. enzalutamids fram yfir bicalutamid varðandi PFS hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga. Hjá undirhópnum án meinarpa (N = 139) fengu alls 19 sjúklingar af 70 (27,1%) enzalutamid og 49 af 69 (71,0%) sjúklingar sem fengu bicalutamid fengu PFS tilvik (68 heildartilvik). Áhættuhlutfallið var 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) og miðgildi tíma fram að PFS tilviki var ekki náð í enzalutamid arminum á móti 8,6 mánuðum í bicalutamid arminum (sjá mynd 10).



Mynd 10: Kaplan-Meier ferlar yfir lifun án versunar sjúkdóms í STRIVE rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

9785-CL-0222 (TERRAIN) rannsókn (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem ekki hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

TERRAIN rannsóknin tók til 375 sjúklinga með CRPC með meinvörpum sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð og and-andrógenmeðferð áður og var slembiraðað í hópa sem fengu 160 mg enzalutamid einu sinni á dag (N = 184) eða 50 mg bicalutamid einu sinni á dag (N = 191). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 15,7 mánuðir hjá sjúklingum á enzalutamidi en 5,8 mánuðir hjá sjúklingum á bicalutamidi [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Lifun án versunar sjúkdóms var skilgreind af óháðum miðlægum matsaðilum út frá vísbendingum um versnun samkvæmt geislagreiningu, tilvikum tengdum beinagrind, nýjum tilvikum æxlishefjandi meðferðar eða dauðsfalls af einhverjum orsökum, hvað sem kom fyrst fyrir. Undantekningalaust kom PFS ávinningur fram hjá öllum fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga.

MDV3100-03 (PREVAIL) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum)

Alls var 1.717 sjúklingum, einkennalausum eða með væg einkenni, sem ekki höfðu áður fengið lyfjameðferð, slembiraðað í hlutföllunum 1:1 og fengu annaðhvort enzalutamid til inntöku í skammtinum 160 mg einu sinni á sólarhring (N = 872) eða lyfleysu til inntöku einu sinni á sólarhring (N = 845). Sjúklingum með sjúkdóm í innri líffærum, sjúklingum með sögu um væga til miðlungsvæga hjartabilun (af NYHA-flokki I eða II) og sjúklingum sem tóku lyf er tengdust því að lækka krampapröskuld var heimil þátttaka. Sjúklingar með fyrri sögu um krampakast eða kvilla sem aukið gæti hættuna á krampakasti og sjúklingar með miðlungsmikla eða alvarlega verki frá krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá þátttöku. Rannsóknarmeðferð hélt áfram uns sjúkdómurinn ágerðist (geislagreining sýndi merki um versnun, tilvik tengt beinagrind, sjúklingi hrakar) og annaðhvort frumudrepandi meðferð með krabbameinslyfjum hófst eða rannsóknarlyfjum beitt, eða þar til eiturvefing varð óásættanleg.

Í báðum örmum voru lýðfræðiupplýsingar sjúklinga og sjúkdómsástand við grunnlínu í jafnvægi. Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 42-93) og dreifing kynstofna var sem hér segir: 77% af hvítum kynstofni, 10% af asískum kynstofni, 2% af svörtum kynstofni og 11% af öðrum kynstofni eða kynstofn ekki þekktur. Sextíu og átta prósent (68%) sjúklinga sýndu ECOG Performance Score-einkunnagjöf 0 og 32% sjúklinga sýndi ECOG Performance Score-einkunnagjöf 1. Verkjamat við grunnlínu var 0-1 (einkennalaust) hjá 67% sjúklinga og 2-3 (væg einkenni) hjá 32% sjúklinga á Brief Pain Inventory Short Form-verkjakvarðanum (mesti verkur undanfarinn sólarhring á kvarðanum 0 til 10). Um það bil 45% sjúklinga voru með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvæf við upphaf rannsóknar og 12% sjúklinga voru með meinvörp í innnyflum (lungu og/eða lifur).

Samsettir aðalendapunktur verkunar (Co-primary efficacy endpoints) voru heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu (rPFS). Til viðbótar við samanlagða aðalendapunkta var einnig lagt til grundvallar mati á ávinningi tími fram að upphafi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar, bestu heildarviðbrögð mjúkvæfja, tími fram að fyrsta tilviki tengdu beinagrind, PSA svörun ($\geq 50\%$ lækkun frá grunnlínu), tími fram að versnun PSA og tími fram að versnun lífsgæða skv. FACT-P-skori.

Lagt var mat á versnun með geislagreiningu með því að nota raðmyndgreiningu (sequential imaging studies) eins og hún er skilgreind hjá vinnuhópi Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (þegar um skemmdir í beinvef er að ræða) og/eða skilmerkjum Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)-reglna (fyrir skemmdir í mjúkvæf). Við greiningu á rPFS var stuðst við miðlæga endurskoðun (centrally reviewed) mats á versnun samkvæmt geislagreiningu.

Í fyrirframtilgreindri milligreiningu (pre-specified interim analysis) á heildarlifun, eftir 540 dauðsföll, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata í heildarlifun við meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu og dró hún úr hættu á dauðsfalli um 29,4% [HR = 0,706, (95% öryggisbil: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Eftir 784 dauðsföll var greining á lifun uppfærð. Niðurstöður þeirrar greiningar voru í samræmi við niðurstöður úr milligreiningunni (tafla 5). Í uppfærðu greiningunni höfðu 52% sjúklinganna á meðferð með enzalutamídi og 81% sjúklinganna sem fengu lyfleysu fengið viðbótar meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem gæti lengt heildarlifun.

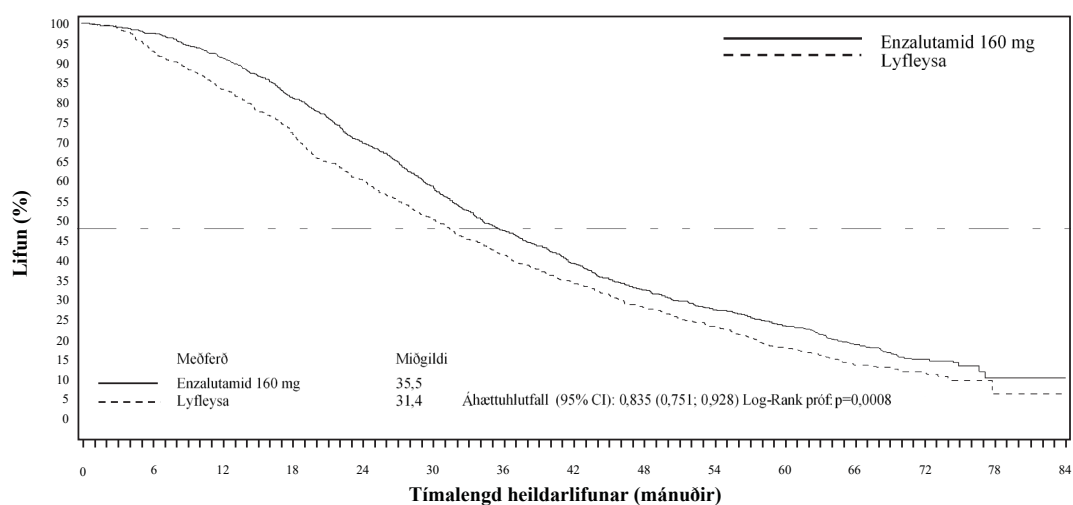
Lokagreining á PREVAIL gögnum sem náðu yfir 5 ár sýndi fram á að tölfræðilegur marktækur bati m.t.t. heildarlifunar hélst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamídi samanborið við lyfleysu [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93), p -gildi = 0,0008] þrátt fyrir að 28% sjúklinga sem fengu lyfleysu hafi skipt yfir í enzalutamíð. Tíðni 5 ára heildarlifunar var 26% fyrir enzalutamíð arminn samanborið við 21% fyrir lyfleysuarminn.

Tafla 5: Heildarlifun sjúklinga í meðferð með annaðhvort enzalutamidi eða lyfleysu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

	Enzalutamid (N = 872)	Lyfleysa (N = 845)
Fyrirframtilgreind milligreining		
Fjöldi dauðsfalla (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-gildi ¹	p < 0,0001	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uppfærð greining á lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-gildi ¹	p = 0,0002	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Greining á 5 ára lifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	689 (79)	693 (82)
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% öryggisbil)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-gildi ¹	p = 0,0008	
Áhættuhlutfall (HR) (95% öryggisbil) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

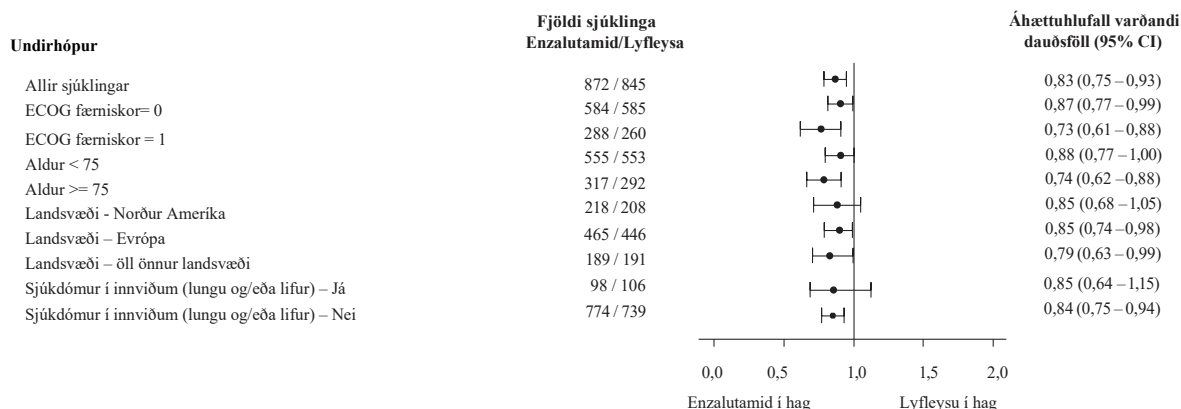
NR, ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr ólagskiptu log-rank prófi.
2. Áhættuhlutfall er fengið úr ólagskiptu líkani varðandi hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfall < 1 enzalutamidi í hag.



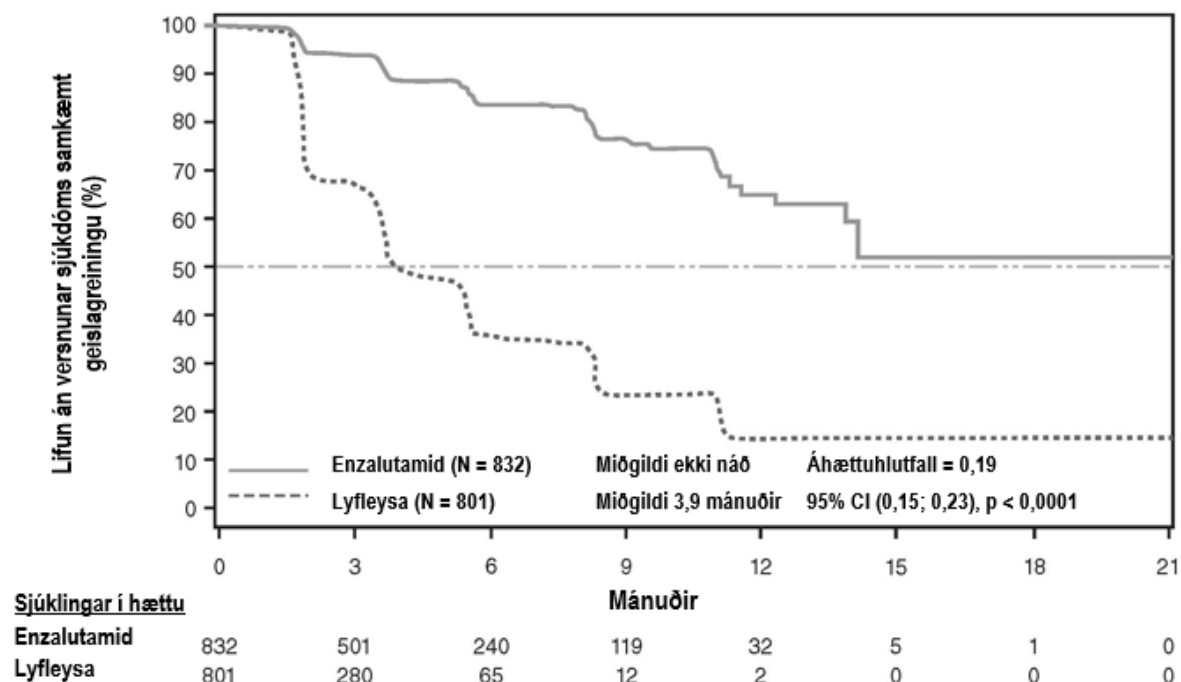
Enzalutamid 160 mg:	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Sjúklingar í hættu															
Lyfleysa:	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
Sjúklingar í hættu															

Mynd 11: Kaplan-Meier heildarlifunarferlar, byggðir á greiningu á 5 ára lifun í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



Mynd 12: Greining á 5 ára heildarlifun eftir undirhópum: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata á milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 81,4% [HR = 0,19 (95% öryggisbil: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Eitt hundrað og átján (14%) sjúklingar sem fengu enzalutamid og 321 (40%) sjúklingur sem fékk lyfleysu fundu fyrir aukaverkun. Miðgildi rPFS náðist ekki (95% öryggisbil: 13,8 náðist ekki) hjá hópnum sem fékk enzalutamid og var 3,9 mánuðir (95% öryggisbil: 3,7; 5,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (mynd 13). Undantekningalaust kom fram rPFS-ávinnningur í öllum fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga (t.d. aldur, grunnlínugildi ECOG færni, grunnlínugildi PSA og LDH, Gleason-skor við sjúkdómsgreiningu og sjúkdómur í innri líffærum við skimun). Í fyrirframtilgreindri rPFS-greiningu við eftirfylgni, en greiningin byggði á mati rannsakanda á versnun samkvæmt geislagreiningu, var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata milli meðferðarhópa þar sem dró úr hættu á versnun samkvæmt geislagreiningu eða andláti um 69,3% [HR=0,31 (95% öryggisbil: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Miðgildi rPFS var 19,7 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.



Þegar frumgreining fór fram voru slembiraðaðir sjúklingar 1.633 að tölu.

Mynd 13: Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu í PREVAIL rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)

Til viðbótar við samsetta aðalendapunkta verkunar (co-primary efficacy endpoints) var einnig sýnt fram á eftirfarandi fyrirfram skilgreinda endapunkta.

Miðgildi tíma fram að upphafi frumudrepandi krabbameinslyfjagjafar var 28,0 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 10,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,35 (95% öryggisbil: 0,30; 0,40, $p < 0,0001$)].

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með enzalutamidi með mælanlegan sjúkdóm við grunnlínu og sýndu hlutlæga svörun í mjúkvæf var 58,8% (95% 53,8, 63,7) samanborið við 5,0% (95% öryggisbil: 3,0, 7,7) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tölulegur mismunur hlutlægrar svörunar mjúkvæfjar á milli enzalutamid-arms og lyfleysuarms var [53,9% (95% öryggisbil: 48,5, 59,1, $p < 0,0001$). Greint var frá fullri svörun (complete response) hjá 19,7% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu og greint var frá svörun að hluta (partial responses) hjá 39,1% sjúklinga sem fengu enzalutamid samanborið við 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Enzalutamid dró marktækt úr hættunni á fyrsta beinagrindartengda tilviki um 28% [HR = 0,718 (95% öryggisbil: 0,61, 0,84) $p < 0,0001$]. Beinagrindartengt tilvik var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini vegna krabbameins í blöðruhálskirtli, beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, þrýstingur á mænu (spinal cord compression) eða breyting á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum. Greiningin náði til 587 beinagrindartengdra tilvika og af þeim voru 389 tilvik (66,3%) geislun beina, 79 tilvik (13,5%) voru þrýstingur á mænu, 70 tilvik (11,9%) voru beinbrot sem afleiðing sjúkdóms, 45 tilvik (7,6%) voru breytingar á æxlishefjandi meðferð við verkjum í beinum og 22 tilvik (3,7%) voru skurðaðgerðir á beinum.

Sjúklingar sem fengu enzalutamid sýndu marktækt hærri tíðni heildarsvörunar PSA (skilgreint sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnlínu) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 78,0% á móti 3,5% (mismunur = 74,5%, $p < 0,0001$).

Miðgildi tíma fram að versnun PSA samkvæmt PCWG2-skilmerkjum var 11,2 mánuður hjá sjúklingum sem fengu enzalutamid og 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [HR = 0,17; 95% öryggisbil: 0,15, 0,20), $p < 0,0001$].

Meðferð með enzalutamidi dró úr hættunni á skerðingu FACT-P um 37,5% samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að skerðingu FACT-P var 11,3 mánuðir í enzalutamid-hópnum og 5,6 mánuðir í lyfleysuhópnum.

CRPC2 (AFFIRM) rannsóknin (sjúklingar með CRPC með meinvörpum sem fengu áður krabbameinslyfjameðferð)

Verkun og öryggi enzalutamids hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu fengið docetaxel og notuðu LHRH-hliðstæðu eða höfðu gengist undir eistnanám, var metið í slembaðri, fjölsetra, 3. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 1.199 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til þess að fá annaðhvort 160 mg af enzalutamidi til inntöku einu sinni á sólarhring ($N = 800$) eða lyfleysu einu sinni á sólarhring ($N = 399$). Sjúklingarnir máttu nota prednison en þurftu þess ekki (hámarkssólarhringsskammtur var 10 mg af prednisoni eða jafngildi þess). Sjúklingarnir, sem var með slembivali skipað í annan hvorn hópinn, áttu að halda áfram á meðferðinni þangað til sjúkdómurinn versnaði (skilgreint sem versnun staðfest með geislagreiningu eða tilvik sem tengist beinagrind) og ný altæk æxlishefjandi meðferð hófst, eiturverkanir voru óviðunandi eða þeir hættu í rannsókninni.

Í upphafi rannsóknar var séð til þess að jafnvægi væri á milli meðferðarhópanna varðandi eftirfarandi lýðfræðilegar breytur og einkenni sjúkdómsins. Miðgildi aldurs var 69 ár (á bilinu 41-92) og dreifing eftir kynþætti var 93% af hvítum kynstofni, 4% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, og 2% af öðrum uppruna. Skor samkvæmt ECOG mælikvarða á færni var 0-1 hjá 91,5% sjúklinganna og 2 hjá 8,5% sjúklinganna, hjá 28% var meðalskor samkvæmt mælikvarða á verki (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (meðaltal samkvæmt verstu verkjum sem sjúklingar greina frá síðustu 24 klst., reiknað í sjö daga fyrir slembiröðun). Flestir (91%) sjúklinganna voru með meinvörp í beinum og 23% þeirra í lungum og/eða lifur. Í upphafi rannsóknarinnar voru 41% sjúklinganna, sem var slembiraðað, einungis

með versnun samkvæmt PSA gildi en 59% sjúklinganna voru með versnun samkvæmt geislagreiningu. Fimmtíu og eitt prósent (51%) sjúklinganna voru á bisfosfónat-lyfi við grunnlínu.

Í AFFIRM rannsókninni voru þeir sjúklingar útilokaðir frá þátttöku sem voru með sjúkdóm sem gæti aukið hættu á krömpum (sjá kafla 4.8) og sem voru á lyfjum sem vitað er að lækka krampaþröskuld. Jafnframt voru þeir útilokaðir frá þátttöku sem voru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm, eins og háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á, sögu um nýlegt hjartadrep eða hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA) (nema útfallsbrot væri $\geq 45\%$), klínísk mikilvæga hjartsláttaróreglu í sleglum eða gáttasleglarof (án varanlegs gervigangráðs).

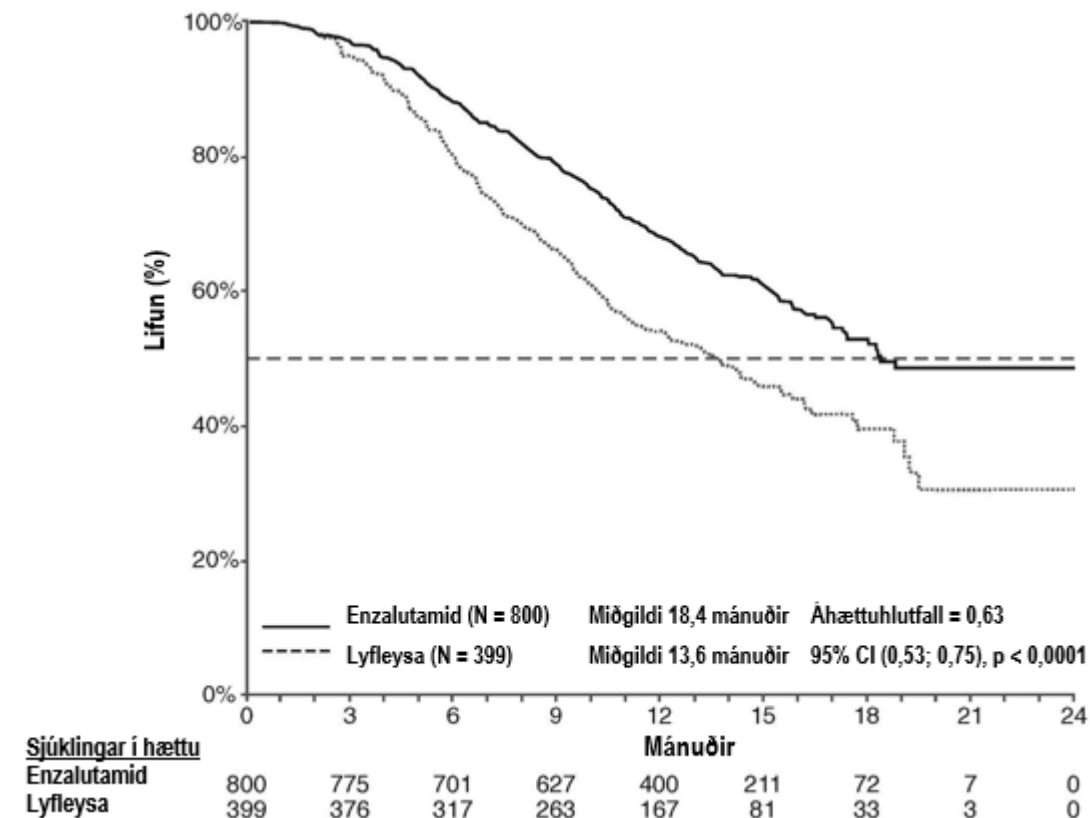
Eftir 520 dauðsföll sýndi fyrirfram ákveðin milligreining, samkvæmt rannsóknaráætlun, tölfræðilega marktæka yfirburði varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem voru á meðferð með enzalutamidi samanborið við lyfleysu (tafla 6 og myndir 14 og 15).

Tafla 6: Heildarlifun sjúklinga sem fengu annaðhvort enzalutamid eða fengu lyfleysu í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining (intent-to-treat greining))

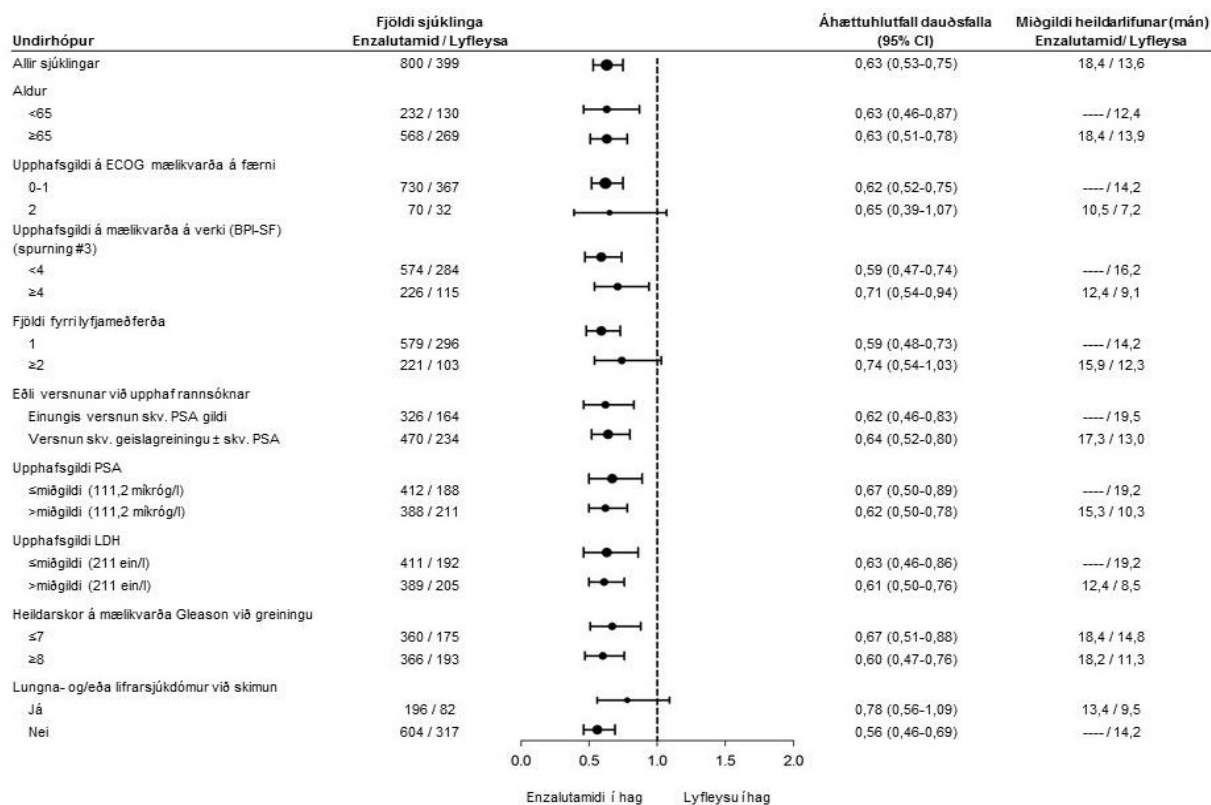
	Enzalutamid (N = 800)	Lyfleysa (N = 399)
Dauðsföll (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% öryggisbil)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-gildi ¹	p < 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = ekki náð.

1. P-gildi er fengið úr log-rank-prófi sem var lagskipt eftir skori á ECOG mælikvarða á færni (0-1 á móti 2) og meðalskori á mælikvarða á verki (< 4 á móti ≥ 4).
2. Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu áhættuhlutfalls-líkani. Áhættuhlutfall < 1 er enzalutamidi í hag.



Mynd 14: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun í AFFIRM rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar greining)



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

Mynd 15: Heildarlífur eftir undirhópum í AFFIRM rannsókninni – áhættuhlutfall og 95% öryggisbil

Auk ávinnings sem kom fram varðandi heildarlífur voru niðurstöður varðandi helstu aukaendapunkta (PSA hækkun, lífur án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu og tími fram að fyrsta tilvik sem tengdist beinagrind) enzalutamidi í hag og voru tölfræðilega marktækar eftir leiðréttingu fyrir fjölda prófana.

Lífur án versnunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, metin af rannsóknarlækni á grundvelli útgáfu 1.1 af RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) með tilliti til mjúkvefja og að 2 eða fleiri mein hefðu sést í beinum á beinaskanni, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi og 2,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,40, (95% öryggisbil: 0,35, 0,47); $p < 0,0001$]. Í greiningunni fólst 216 dauðsföll án staðfestingar um versnun sjúkdóms og 645 tilvik staðfestrar versnunar, af þeim voru 303 tilvik (47%) vegna framgangs sjúkdóms í mjúkvefjum, 268 (42%) vegna framgangs meina í beinum og 74 tilvik (11%) vegna bæði meina í mjúkvef og beinum.

Staðfest PSA lækkun um 50% eða 90% varð 54,0% og 24,8%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi og 1,5% og 0,9%, talið í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Miðgildi tíma fram að versnun, samkvæmt PSA, var 8,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi og 3,0 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,25, (95% öryggisbil: 0,20, 0,30); $p < 0,0001$].

Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvik sem tengdist beinagrind var 16,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enzalutamidi og 13,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu [áhættuhlutfall = 0,69, (95% öryggisbil: 0,57, 0,84); $p < 0,0001$]. Tilvik sem tengist beinagrind var skilgreint sem geislameðferð eða skurðaðgerð á beini, sjúklegt brot, þrýstingur á mænu eða breyting á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk. Greiningin tók til 448 tilvika sem tengdust beinagrind. Af þeim voru 277 tilvik (62%) geislameðferð á beinum, 95 tilvik (21%) voru þrýstingur á mænu, 47 tilvik (10%) sjúklegt brot, 36 tilvik (8%) breytingar á æxlishefjandi meðferð til að meðhöndla beinverk og 7 tilvik (2%) voru skurðaðgerð á beini.

9785-CL-0410 rannsókn (enzalutamid á eftir abirateroni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð)

Rannsóknin var einarma með 214 sjúklingum, með ágengt krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem fengu enzalutamid (160 mg einu sinni á dag) eftir minnst 24 vikna meðferð með abirateron acetati ásamt prednisoni. Miðgildi rPFS (lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt geislagreiningu, aðalendapunktur rannsóknarinnar) var 8,1 mánuður (95% CI: 6,1; 8,3). Miðgildi heildarlifunar var ekki náð. PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun frá grunnildi) var 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). Hjá þeim 69 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum var miðgildi rPFS 7,9 mánuðir (95% CI: 5,5; 10,8). PSA svörun var 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). Hjá þeim 145 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með krabbameinslyfjum áður var miðgildi rPFS 8,1 mánuður (95% CI: 5,7; 8,3). PSA svörun var 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Þótt svörun væri takmörkuð hjá nokkrum sjúklingum við meðferð með enzalutamidi á eftir abirateroni er ástæða þess ekki þekkt sem stendur. Með sniði rannsóknarinnar var hvorki hægt að greina þá sjúklinga sem líklegir væru til að hafa gagn af meðferðinni né í hvaða röð hagstæðast væri að gefa enzalutamid og abirateron.

Aldraðir

Meðal 5.110 sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum sem fengu enzalutamid voru 3.988 sjúklingar (78%) 65 ára og eldri og 1.703 sjúklingar (33%) voru 75 ára og eldri. Ekki kom fram neinn heildarmunur, hvorki á öryggi né verkun, milli þessara eldri sjúklinga og þeirra sem yngri voru.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á enzalutamidi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í blöðruhálskirtli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Enzalutamid er lítið vatnsleysanlegt. Vatnsleysanleiki enzalutamids er aukinn með caprylocaproyl-macrogolglýseríði sem fleytiefni/yfirborðsvirkt efni. Í forklinískum rannsóknum jókst frásog enzalutamids þegar það var leyst upp í caprylocaproyl-macrogolglýseríði. Lyfjahvörf enzalutamids hafa verið metin hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og hjá heilbrigðum karlmonnum. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) enzalutamids hjá sjúklingum eftir inntöku staks skammts er 5,8 dagar (á bilinu 2,8 til 10,2 dagar) og jafnvægi næst á u.þ.b. einum mánuði. Við inntöku daglegra skammta verður upphleðsla enzalutamids u.þ.b.8,3-föld miðað við stakan skammt. Daglegar sveiflur á plasmáþéttni eru litlar (hlutfallið milli hámarks- og lágpéttni er 1,25). Úthreinsun enzalutamids er aðallega fyrir tilstilli umbrota í lifur, sem leiða til myndunar virks umbrotsefnis sem er jafn virkt enzalutamidi og er í blóðrásinni í u.þ.b. sömu plasmáþéttni og enzalutamid.

Frásog

Frásog filmuhúðaðra enzalutamids taflna var metið í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum eftir stakan 160 mg skammt af enzalutamid filmuhúðuðum töflum og lyfjahvarfalikön og hermun voru notuð til að spá fyrir um lyfjahvörf við jafnvægi. Byggt á þessum spám, ásamt öðrum stuðningsgögnum, er miðgildi tíma til að ná hámarksplasmáþéttni (C_{max}) 2 klukkutímar (bil 0,5 til 6 klukkutímar) og við jafnvægi eru lyfjahvörf enzalutamids og virka umbrotsefnis þess svipað hjá filmuhúðuðu töflunum og enzalutamid mjúku hylkjunum. Eftir inntöku á mjúku hylkjunum (enzalutamid 160 mg daglega) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, er meðalgildi C_{max} við jafnvægi fyrir enzalutamid og virka umbrotsefnis þess 16,6 míkrogr/ml (23% frávikshlutfall) og 12,7 míkrogr/ml (30% frávikshlutfall), talið í sömu röð.

Á grundvelli rannsóknar á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði (mass balance study) hjá mönnum er áætlað að frásog enzalutamids eftir inntöku sé að minnsta kosti 84,2%. Enzalutamid er ekki hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp eða BCRP.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á umfang frásogs. Í klínískum rannsóknum var enzalutamid gefið án tillits til fæðu.

Dreifing

Sýnilegt meðaldreifingarrúmmál (V/F) enzalutamids eftir stakan skammt er 110 l (29% frávikshlutfall) hjá sjúklingum. Dreifingarrúmmál enzalutamids er meira en rúmmál heildarvöka í líkamanum, sem bendir til umfangsmikillar dreifingar utan æðakerfis. Rannsóknir á nagdýrum benda til þess að enzalutamid og virka umbrotsefnis þess geti farið yfir blóð-heilaþröskuld.

Enzalutamid er 97% til 98% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu. Virka umbrotsefnið er 95% bundið plasmapróteinum. Engin tilfærsla á prótínbindingu milli enzalutamids og annarra mjög bundinna lyfja (warfarín, íbúprófen og salísýlsýra) kom fram *in vitro*.

Umbrot

Enzalutamid umbrotnar ítarlega. Aðalumbrotsefnin í plasma hjá mönnum eru tvö: N-desmetyl-enzalutamid (virkt) og karboxýlsýruafleiða (óvirkt). Enzalutamid umbrotnar fyrir tilstilli CYP2C8 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.5), sem bæði eiga þátt í myndun virka umbrotsefnisins. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnar *in vitro* í karboxýlsýruafleiðuna fyrir tilstilli carboxylesterasa 1, sem hefur einnig minni háttar hlutverki að gegna við umbrot enzalutamids yfir í karboxýlsýruafleiðuna. N-desmetyl-enzalutamid umbrotnaði ekki fyrir tilstilli CYP *in vitro*.

Við klíníska notkun er enzalutamid öflugur virki CYP3A4, sem er miðlungsöflugur virki CYP2C9 og CYP2C19 og hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á CYP2C8 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Sýnileg meðalúthreinsun (CL/F) enzalutamids hjá sjúklingum er á milli 0,520 og 0,564 l/klst. Eftir inntöku ¹⁴C-enzalutamids finnst 84,6% geislavirkninnar 77 dögum eftir inntöku skammts: 71,0% finnst í þvagi (aðallega sem óvirka umbrotsefnið, með votti af enzalutamidi og virka umbrotsefninu) og 13,6% finnst í hægðum (0,39% af skammti sem óbreytt enzalutamid).

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid sé ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1 og N-desmetyl-enzalutamid sé hvorki hvarfefni fyrir P-gp né BCRP.

In vitro upplýsingar benda til þess að enzalutamid og aðalumbrotsefni þess hamli ekki eftirfarandi flutningspróteinum í klínískt viðeigandi þéttni : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eða OAT1.

Línulegt samband

Engin meiri háttar frávik frá hlutfalli miðað við skammta hafa komið fram við skammta á bilinu 40 til 160 mg. Við jafnvægi héldust C_{min} gildi enzalutamids og virka umbrotsefnisins hjá einstökum sjúklingum stöðug lengur en eitt ár við langvarandi meðferð, sem sýnir línuleg lyfjahvörf eftir að jafnvægi er náð.

Skert nýrnastarfsemi

Engum formlegum rannsóknum hefur verið lokið varðandi notkun enzalutamids hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með > 177 míkromól/l (2 mg/dl) af kreatíníni í sermi voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Á grundvelli þýðisgreiningar er ekki þörf á skammtaadhögun þegar gildi reiknaðrar kreatínúthreinsunar (CrCL) eru ≥ 30 ml/mín (áætlað samkvæmt formúlu Cockcroft og Gault). Enzalutamid hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með

verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/mín}$) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og ráðlagt er að gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ólíklegt er að enzalutamid hverfi á brott í verulegu magni við lotubundna blóðskilun eða samfellda kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

Skert lifrarstarfsemi

Skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki greinileg áhrif á heildarútsetningu fyrir enzalutamidi eða virkum umbrotsefnum þess. Helmingunartími enzalutamids tvöfaldaðist hinsvegar í sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi (10,4 sólarhringar til samanburðar við 4,7 sólarhringa), hugsanlega í tengslum við aukna dreifingu í vefjum.

Lyfjahlvörf enzalutamids voru rannsökuð hjá einstaklingum með væga ($N = 6$), miðlungsmikla ($N = 8$) eða verulega ($N = 8$) skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A, B eða C talið í sömu röð) við grunnlínu og 22 þöruðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi til samanburðar. Eftir inntöku staks 160 mg skammts af enzalutamidi hækkaði AUC og C_{max} enzalutamids hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, annars vegar um 5% og hins vegar 24%, talið upp í sömu röð, AUC og C_{max} enzalutamids hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 29% og lækkaði hins vegar um 11%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} enzalutamids hjá sjúklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 5% og lækkaði hins vegar um 41%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi. Varðandi summu enzalutamids og óbundna virka umbrotsefnisins, hækkaði AUC og C_{max} hjá einstaklingum með væga skerðingu, annars vegar um 14% og hins vegar 19%, AUC og C_{max} hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu hækkaði annars vegar um 14% og lækkaði hins vegar um 17%, talið upp í sömu röð og AUC og C_{max} hjá einstaklingum með verulega skerðingu hækkaði annars vegar um 34% og lækkaði hins vegar um 27%, talið upp í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga í samanburðarhópi.

Kynþáttur

Flestir sjúklinganna í klínísku samanburðarrannsóknunum ($> 75\%$) voru af hvítum kynstofni. Út frá gögnum um lyfjahlvörf í rannsókn á japönskum og kínverskum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli var ekki um að ræða klínískt mikilvægan mun á útsetningu hjá hópunum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að leggja megí mat á hugsanlegan mun á lyfjahlvörfum enzalutamids hjá öðrum kynstofnum.

Aldraðir

Í þýðisgreiningunni á lyfjahlvörfum sáust engin klínískt mikilvæg áhrif aldurs á lyfjahlvörf enzalutamids.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðferð með enzalutamidi hjá músum með fangi leiddi til aukinnar dánartíðni fósturvísa/fósturs og ytri breytinga og breytinga í beinagrind. Ekki voru gerðar frjósemisrannsóknir á enzalutamidi en í rannsóknum á rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) sást rýrnun, sáðfrumnaleysi/sáðfrumnafæð, og ofvöxtur/vefjaauki í æxlunarfærum, sem var í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamids. Í rannsóknum á músum (4 vikna), rottum (4 og 26 vikna) og hundum (4, 13 og 39 vikna) voru breytingar á æxlunarfærum, í tengslum við enzalutamid, minnkuð þyngd líffæra með rýrnun blöðruhálskirtils og eistalyppa. Ofstækkun og/eða offjölgun Leydig-frumna komu fram hjá músum (4 vikna) og hundum (39 vikna). Aðrar breytingar á vefjum í æxlunarfærum voru ofvöxtur/vefjaauki í heiladingli og rýrnun sáðblaðra í rottum og sáðfrumnafæð í eistum og hrörnun sáðpipla í hundum. Kynjamunur sást á brjóstskirtlum hjá rottum (rýrnun hjá karldýrum og vefjaauki í brjóstskirtilsbleðlum (lobular hyperplasia) hjá kvendýrum). Breytingar á æxlunarfærum hjá báðum tegundum voru í samræmi við lyfjafræðilega virkni enzalutamids og gengu alveg eða að hluta til baka eftir 8 vikna afturbatímabil. Hjá hvorugri tegundinni urðu nokkrar aðrar mikilvægar klínískar meinafræðilegar eða vefjameinafræðilegar breytingar í öðrum líffærarakerfum.

Rannsóknir á ungafullum rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í fóstur. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ^{14}C -enzalutamidi hjá rottum á 14. degi meðgöngu í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í fóstri hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var lægri en í plasma móður með hlutfallið 0,27 á milli vefs og plasma. Geislavirkni í fóstri minnkaði niður í 0,08-faldan hámarksstyrk 72 klst. eftir lyfjagjöf.

Rannsóknir á mjólkandi rottum hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum. Eftir gjöf til inntöku af geislamerktu ^{14}C -enzalutamidi í skammtinum 30 mg/kg (~1,9-faldur hámarksskammtur sem ráðlagður er hjá mönnum), náði geislavirkni í mjólk hámarki 4 klst. eftir lyfjagjöf og var allt að 3,54-falt hærri en í plasma móður. Rannsóknarniðurstöður hafa sýnt að enzalutamid og/eða umbrotsefni þess berast yfir í vefi nýfæddra rotta úr mjólk og hverfa í framhaldinu á brott.

Enzalutamid hafði ekki eiturverkanir á erfðaeefni í röð hefðbundinna prófana *in vitro* og *in vivo*. Í 6 mánaða rannsókn á transgenic rasH2 erfðabreyttum músum komu krabbameinsvaldandi áhrif ekki fram með enzalutamidi (engin æxli) við skammta allt að 20 mg/kg á dag ($\text{AUC}_{24\text{klst}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) sem leiddi til útsetningar í plasma sem var svipuð útsetningu ($\text{AUC}_{24\text{klst}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) hjá sjúklingum með CRPC með meinvörpum sem fengu 160 mg á dag.

Dagleg lyfjagjöf hjá rottum í tvö ár með enzalutamidi leiddi til aukningar á tilvikum um æxlisvöxt. Meðtalin eru góðkynja hóstarkirtilsæxli, trefjakirtilæxli í brjóstskirtlum, góðkynja Leydig-frumuæxli í eistum og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru karldýra; góðkynja kornfrumuæxli í eggjastokkum hjá kvendýrum og kirtilæxli í fjarhluta heiladingluls hjá báðum kynjum. Ekki er hægt að útiloka að hóstarkirtilsæxli, kirtilæxli í heiladingli og trefjakirtilæxli í brjóstskirtlum, sem og totuvörtur í þvagfæraþekjuvef og krabbamein í þvagblöðru skipti máli hjá mönnum.

Enzalutamid orsakaði ekki ljósnæmi hjá músum *in vitro*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1) tegund A (inniheldur einnig natríumlárylsúlfat og pólýsorbit 80)

Vatnsfrí kísilkvoða

Örkristallaður sellulósi

Natríumkroskarmellósi

Magnesíum sterat

Töfluhúð

Hýprómellósi 2910

Makrógol MW 3350

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

40 mg og 80 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár

160 mg filmuhúðaðar töflur

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

40 mg filmuhúðaðar töflur

Ál-OPA/ál/PVC þynnupakkning með 112 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC dagatalsþynnupakkning með 112 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC stakskammtaþynnupakkning með 112 x 1 filmuhúðuðum töflum.

80 mg filmuhúðaðar töflur

Ál-OPA/ál/PVC þynnupakkning með 56 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC dagatalsþynnupakkning með 56 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC stakskammtaþynnupakkning með 56 x 1 filmuhúðuðum töflum.

160 mg filmuhúðaðar töflur

Ál-OPA/ál/PVC þynnupakkning með 28 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC dagatalsþynnupakkning með 28 filmuhúðuðum töflum.

Ál-OPA/ál/PVC stakskammtaþynnupakkning með 28 x 1 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Enzalutamide Viatrix. Byggt á verkunarhætti þess og eiturverkunum á fósturvísu og fóstur hjá músum getur Enzalutamide Viatrix skaðað fóstur í vexti. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika brotnar eða skemmdar Enzalutamide Viatrix töflur án þess að nota hlífðarbúnað, t.d. hanska (sjá kafla 5.3).

Filmuhúðuðu töflurnar á hvorki að tyggja, brjóta né mylja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003
EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006
EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2024
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

112 filmuhúðaðar töflur
112 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enzalutamide Viatris 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

[Eingöngu dagatalspakkning]

Má	Má	Má	Má
Þri	Þri	Þri	Þri
Mi	Mi	Mi	Mi
Fi	Fi	Fi	Fi
Fö	Fö	Fö	Fö
Lau	Lau	Lau	Lau
Su	Su	Su	Su

[Eingöngu BUD]

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

56 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enzalutamide Viatris 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

[Eingöngu dagatalspakkning]

Má	Má
Þri	Þri
Mi	Mi
Fi	Fi
Fö	Fö
Lau	Lau
Su	Su

[Eingöngu BUD]

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg enzalutamid.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

28 × 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enzalutamide Viatris 160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

Enzalutamide Viatris 160 mg **filmhúðaðar** töflur
enzalutamid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

[Eingöngu dagatalspakkning]

Má	Má
Þri	Þri
Mi	Mi
Fi	Fi
Fö	Fö
Lau	Lau
Su	Su

[Eingöngu BUD]

Til inntöku

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur
Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur
Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur
enzalutamid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Enzalutamide Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enzalutamide Viatris
3. Hvernig nota á Enzalutamide Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enzalutamide Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Enzalutamide Viatris og við hverju það er notað

Enzalutamide Viatris inniheldur virka efnið enzalutamid. Enzalutamide Viatris er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein:

- Sem svarar ekki lengur hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð eða skurðaðgerð til að lækka testósterón

Eða

- Sem hafa áður gengist undir brottnám blöðruhálskirtils eða geislameðferð og eru með hratt hækkandi PSA, en krabbamein hefur ekki breiðst út til annarra hluta líkamans og svarar hormónameðferð til að lækka testósterón

Verkun Enzalutamide Viatris

Enzalutamide Viatris er lyf sem verkar með því að koma í veg fyrir virkni hormóna sem kallast andrógen (eins og testósterón). Með því að koma í veg fyrir virkni andrógena stöðvar enzalutamid vöxt og skiptingu blöðruhálskirtilskrabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Enzalutamide Viatris

Ekki má nota Enzalutamide Viatris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enzalutamidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða gætir orðið þunguð (sjá „Meðganga, brjóstagið og frjósemi“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Enzalutamide Viatris og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu (sjá einnig í „Notkun annarra lyfja samhliða Enzalutamide Viatris“ hér fyrir neðan og kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú tekur lyf sem getur valdið krampa eða aukið tilhneigingu til að fá krampa (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Enzalutamide Viatris“, hér fyrir neðan).

Ef þú færð krampa meðan á meðferðinni stendur:

Farðu til læknisins eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Enzalutamide Viatris.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Enzalutamide Viatris hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) sem er mjög sjaldgæfur, afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverk, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækninn eins fljótt og auðið er. (Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Hætta á nýju krabbameini (annar illkynja sjúkdómur)

Tilkynnt hefur verið um nýtt (annað) krabbamein, meðal annars krabbamein í þvagblöðru og ristli hjá sjúklingum sem fá meðferð með Enzalutamide Viatris.

Hafðu samband við lækninn eins fljótt og mögulegt er ef þú verður var/vör við einkenni um blæðingu frá meltingarvegi, blóð í þvagi eða finnur oft fyrir bráðri þörf fyrir þvaglát á meðan þú tekur Enzalutamide Viatris.

Kyngingarerfiðleikar sem tengjast lyfjaformi

Greint hefur verið frá því að sjúklingar eigi erfitt með að gleypa lyfið þ.á.m. eru tilkynningar um að lyfið hafi staðið í sjúklingi. Algengara var að kyngingarerfiðleikar og tilvik þar sem lyfið stóð í sjúklingi væru hjá sjúklingum sem fengu hylki, sem getur tengst stærð þeirra. Gleypstu töflurnar í heilu lagi með nægilegu magni af vatni.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Enzalutamide Viatris

- ef þú hefur einhvern tíma fengið veruleg útbrot eða flögnun á húð, blöðrumyndun og/eða sár í munni eftir notkun Enzalutamide Viatris eða annarra lyfja
- ef þú notar önnur lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa (t.d. warfarín, acenocoumarol, clopidogrel)
- ef þú færð krabbameinslyfjameðferð á borð við docetaxel
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

Einhver vandamál tengd hjarta- og æðakerfi, þar með taldar hjartsláttartruflanir, eða ert á meðferð með lyfjum við þessum kvillum. Hættan á hjartsláttarvandamálum getur aukist þegar Enzalutamide Viatris er notað.

Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamidi getur það valdið útbrotum eða bólgu í andliti, tungu, vörum eða hálsi. Ef þú hefur ofnæmi fyrir enzalutamidi eða einhverju öðru innihaldsefni í þessu lyfi, skaltu ekki taka Enzalutamide Viatris.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg útbrot á húð eða flögnun húðar, blöðrumyndanir og/eða sár í munni, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, í tengslum við meðferð með Enzalutamide Viatris. Hættu notkun Enzalutamide Viatris og leitaðu strax til læknis ef vart verður við eitthvert þessara einkenna sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum sem talin eru upp í kafla 4.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Enzalutamide Viatris

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú þarft að vita nöfnin á lyfjunum sem þú notar. Hafðu lista yfir þau meðferðis til þess að sýna læknum þegar þér er ávísað nýju lyfi. Þú skalt ekki byrja eða hætta að nota nokkurt lyf fyrir en þú hefur ráðfært þig við lækninn sem ávísaði Enzalutamide Viatris.

Segðu læknum frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja. Þessi lyf geta aukið hættu á krampa þegar þau eru tekin samhliða Enzalutamide Viatris:

- Ákveðin lyf við astma og öðrum öndunarfærasjúkdómum (t.d. aminophyllin, theophyllin).
- Lyf sem notuð eru við ákveðnum geðröskunum, eins og þunglyndi og geðklofa (t.d. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- Ákveðin verkjalyf (t.d. pethidin).

Segðu læknum frá því ef þú notar eftirfarandi lyf. Þessi lyf geta haft áhrif á verkun Enzalutamide Viatris eða Enzalutamide Viatris getur haft áhrif á verkun þessara lyfja.

Þetta eru m.a. lyf sem notuð eru:

- til þess að lækka kólesteról (t.d. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- við verkjum (t.d. fentanyl, tramadol)
- við krabbameini (t.d. cabazitaxel)
- við flogaveiki (t.d. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproínsýra)
- við ákveðnum geðröskunum, eins og miklum kvíða eða geðklofa (t.d. diazepam, midazolam, haloperidol)
- við svefntruflunum (t.d. zolpidem)
- við hjartasjúkdómum eða til blóðþrýstingslækkunar (t.d. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- við alvarlegum sjúkdómum sem tengjast bólgu (t.d. dexamethason, prednisolon)
- við HIV-sýkingu (t.d. indinavir, ritonavir)
- við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin, doxycyclin)
- við truflunum á starfsemi skjaldkirtils (t.d. levothyroxin)
- við þvagsýrugigt (t.d. colchicin)
- við magakvillum (t.d. omeprazol)
- til að fyrirbyggja hjartasjúkdóma eða heilaslag (dabigatran etexilat)
- til að koma í veg fyrir höfnun líffæra (t.d. tacrolimus)

Enzalutamide Viatris getur haft áhrif á sum lyf sem notuð eru við meðhöndlun hjartsláttartruflana (t.d. kínidín, procainamid, amiodaron og sotalol) eða getur aukið líkur á hjartsláttartruflunum þegar það er notað með sumum öðrum lyfjum [t.d. metadoni (notað til verkjastillingar og sem hluti af afeitrun lyfjafíknar), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyfjum (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Segðu læknum frá því ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Það gæti þurft að breyta skammti Enzalutamide Viatris eða einhverra annarra lyfja sem þú tekur.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- **Enzalutamide Viatris er ekki ætlað konum.** Ef lyfið er tekið á meðgöngu gæti það haft skaðleg áhrif á ófætt barnið eða hugsanlega valdið fósturláti. Konur sem eru þungaðar, gætu orðið þungaðar eða eru með barn á brjósti mega ekki taka lyfið.
- Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla.
- Ef þú stundar kynlíf með konu sem gæti orðið þunguð skaltu nota verju og aðra örugga getnaðarvörn, meðan á meðferð með lyfinu stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu skaltu nota smokk til þess að verja ófætt barnið.
- Konur sem umönnunaraðilar sjá kafla 3 „Hvernig nota á Enzalutamide Viatris“ um meðhöndlun og notkun.

Akstur og notkun véla

Enzalutamide Viatris getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um krampa hjá sjúklingum sem nota Enzalutamide Viatris.

Ef þú ert í aukinni hættu á að fá krampa skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Enzalutamide Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (minna en 23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Enzalutamide Viatris

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er 160 mg (fjórar 40 mg filmuhúðaðar töflur eða tvær 80 mg filmuhúðaðar töflur eða ein 160 mg filmuhúðuð tafla), tekin á sama tíma einu sinni á sólarhring.

Taka Enzalutamide Viatris

- Gleypið töflurnar í heilu lagi með nægilegu magni af vatni.
- Ekki brjóta, mylja eða tyggja töflurnar áður en þær eru gleyptar.
- Enzalutamide Viatris má taka með eða án fæðu.
- Aðrir en sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að handleika Enzalutamide Viatris. Þungaðar konur eða konur sem gætu orðið þungaðar eiga ekki að handleika brotnar eða skemmdar Enzalutamide Viatris töflur án þess að vera í hlífðarhönskum.

Hugsanlegt er að lækinn ávísi einnig öðrum lyfjum meðan þú tekur Enzalutamide Viatris.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en lækinn hefur ávísað skaltu hætta notkun Enzalutamide Viatris og hafa samband við lækinn. Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá krampa eða aðrar aukaverkanir.

Ef gleymist að taka Enzalutamide Viatris

- Ef þú gleymir að taka Enzalutamide Viatris á venjulegum tíma, skaltu taka venjulegan skammt um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir að taka Enzalutamide Viatris í heilan dag skaltu taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Enzalutamide Viatris lengur en einn dag skaltu hafa samband við lækinn án tafar.
- **Ekki á að taka tvöfaldan skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Enzalutamide Viatris

Hættu ekki notkun lyfsins nema lækinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Krampar

Greint var frá krömpum hjá 6 af hverjum 1.000 einstaklingum sem nota Enzalutamide Viatris og færri en 3 af hverjum 1.000 einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Meiri líkur eru á krömpum ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en ráðlagt er, ef ákveðin önnur lyf eru notuð eða ef þú ert í meiri hættu á að fá krampa en almennt gengur og gerist.

Ef þú færð krampa, skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og þú getur. Læknirinn þinn gæti ákveðið að þú þurfir að hætta töku Enzalutamide Viatris.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Hjá sjúklingum á meðferð með Enzalutamide Viatris hefur í örfáum tilvikum verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (PRES) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum), sem er mjög sjaldgæfur afturkræfur kvilli tengdur heila. Ef þú færð flog, versnandi höfuðverkur, ringlun, blindu eða aðrar sjóntruflanir hafðu samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Höfuðverkur, þreyta, byltur, beinbrot, hitasteypa, hár blóðþrýstingur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Kvíðatilfinning, húðþurrkur, kláði, minniserfiðleikar, teppa í hjartaslagæðum (blóðþurrðarhjartasjúkdómur), brjóstastækkun hjá körlum (gynaecomastia), verkur í geirvörtum, eymsli í brjóstum, einkenni um heilkenni fótaóeirðar (óstjórnleg þörf fyrir að hreyfa hluta líkamans, yfirleitt fætur), minnkuð einbeiting, gleymska, breytt bragðskyn, erfiðleikar við að hugsa skýrt.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Ofskynjanir, fá hvít blóðkorn, hækkuð gildi lifrarendíma í blóðprufu (merki um lifrarástandamál).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Vöðvaverkir, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, bakverkir, breytingar á hjartalínuriti (QT-lenging), erfiðleikar við að gleypa lyfið m.a. gæti lyfið staðið í þér, magaþægindi þar með talin ógleði, viðbrögð í húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húðinni og geta litið út eins og skotskífa eða „skotmark“ með dökkrauðri miðju sem er umlukt fölarí rauðum hringjum (regnbogaróði), eða önnur alvarleg húðviðbrögð sem koma fram sem rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blóðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum sem geta komið fram stuttu á eftir hita og flensulíkum einkennum (Stevens-Johnson heilkenni), útbrot, uppköst, þroti í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi, fækkun blóðflagna (sem eykur hættu á blæðingum eða mari), niðurgangur, minnkuð matarlyst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enzalutamide Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enzalutamide Viatris inniheldur

Virka innihaldsefnið er enzalutamid.

Hver Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af enzalutamidi.

Hver Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af enzalutamidi.

Hver Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af enzalutamidi.

Önnur innihaldsefni í filmuhúðuðu töflunum eru:

- Töflukjarni: Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1:1) tegund A (inniheldur einnig natriumlárylsúlfat og pólýsorbat 80), vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, kroskaramellósi natrium (sjá kafla 2 „Enzalutamide Viatris inniheldur natrium“) og magnesíum sterat.
- Töfluhúð: Hýprómellósi 2910, makrógol MW 3350, titantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og talkúm.

Lýsing á útliti Enzalutamide Viatris og pakkningastærðir

Enzalutamide Viatris 40 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru gular, kringlóttar, merktar með „40“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 10 mm í þvermál. Þær eru fáanlegar í öskjum sem innihalda þynnur með 112 töflum, dagatalsþynnur með 112 töflum eða stakskammtaþynnur með 112 x 1 töflum.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru gular, sporöskjulaga, merktar með „80“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 17 mm x 9 mm að stærð. Þær eru fáanlegar í öskjum sem innihalda þynnur með 56 töflum, dagatalsþynnur með 56 töflum eða stakskammtaþynnur með 56 x 1 töflum.

Enzalutamide Viatris 160 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru gular, sporöskjulaga, merktar með „160“ á annarri hliðinni, u.þ.b. 23 mm x 11 mm að stærð. Þær eru fáanlegar í öskjum sem innihalda þynnur með 28 töflum, dagatalsþynnur með 28 töflum eða stakskammtaþynnur með 28 x 1 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatris Limited

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

Framleiðandi

Pharos MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Malta

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.