

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete
Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete
Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida.

Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida.

Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg enzalutamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete

Rumene filmsko obložene tablete okrogle oblike, z vtisnjeno oznako „40“ na eni strani, s premerom približno 10 mm.

Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete

Rumene filmsko obložene tablete ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „80“ na eni strani, z dimenzijami približno 17 mm × 9 mm.

Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete

Rumene filmsko obložene tablete ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „160“ na eni strani, z dimenzijami približno 23 mm × 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enzalutamid Viatris je indicirano:

- kot monoterapija ali v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (nmHORP) z visokotveganim biokemičnim recidivom (BCR – biochemical recurrent), ki niso primerni za reševalno radioterapijo (glejte poglavje 5.1);
- v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena za zdravljenje odraslih moških z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (mHORP) (glejte poglavje 5.1);
- za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP) z velikim tveganjem (glejte poglavje 5.1);

- za zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po neučinkovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1);
- za zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z enzalutamidom mora začeti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 160 mg enzalutamida (štiri 40-mg filmsko obložene tablete ali dve 80-mg filmsko obloženi tableti ali ena 160-mg filmsko obložena tableta) v enkratnem peroralnem odmerku na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih s KORP ali mHORP, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadoliberina (LHRH – luteinising hormone-releasing hormone).

Bolniki z nmHORP z viskokotveganim biokemičnim recidivom se lahko z zdravilom Enzalutamid Viatris zdravijo z analogom LHRH ali brez njega. Pri bolnikih, ki zdravilo Enzalutamid Viatris prejemajo z analogom LHRH ali brez njega, se zdravljenje lahko prekine, če je vrednost PSA po 36 tednih terapije nezaznavna ($< 0,2$ ng/ml). Zdravljenje je treba znova uvesti, ko se vrednosti PSA povečajo na $\geq 2,0$ ng/ml (bolniki s predhodno radikalno prostatektomijo) ali $\geq 5,0$ ng/ml (bolniki s predhodno primarno terapijo z obsevanjem). Če je vrednost PSA po 36 tednih terapije zaznavna ($\geq 0,2$ ng/ml), je treba zdravljenje nadaljevati (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik pozabi vzeti zdravilo Enzalutamid Viatris ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek ves dan, naj zdravljenje nadaljuje naslednji dan z običajnim dnevnim odmerkom.

Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki ≥ 3 . stopnje ali neznosne neželene reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na ≤ 2 . stopnjo. Nato zdravljenje nadaljujemo z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg), če je potrebno.

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP2C8

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 se je treba izogniti, če je mogoče. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati na odmerek, uporabljan pred uvedbo močnega zaviralca CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Vseeno so pri bolnikih s hudo okvaro jeter opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja odraslih moških s KORP, mHORP ali z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom.

Način uporabe

Zdravilo Enzalutamid Viatris je namenjeno za peroralno uporabo. Filmsko obloženih tablet se ne sme lomiti, drobiti ali jih žvečiti, ampak jih je treba zaužiti cele z zadostno količino vode. Bolnik jih lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile (glejte poglavji 4.6 in 6.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za konvulzije

Uporaba enzalutamida je bila povezana s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do konvulzij, se je treba od primera do primera odločiti glede nadaljevanja zdravljenja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome) (glejte poglavje 4.8). PRES je redka, reverzibilna, nevrološka motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi simptomi, vključno s konvulzijami, glavobolom, zmedenostjo, izgubo vida in drugimi vidnimi in nevrološkimi motnjami, ki so lahko ali pa niso povezani s povišanim krvnim tlakom. Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MR). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje enzalutamida.

Druga primarna rakava obolenja

V kliničnih študijah so poročali o pojavu drugih primarnih rakavih obolenj pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom. V kliničnih študijah faze 3 so bili najpogostejše (pogostejše kot pri placebo) poročani dogodki pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, rak sečnega mehurja (0,3 %), adenokarcinom kolona (0,2 %), prehodnocelični karcinom (0,2 %) in maligni melanom (0,2 %).

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma obiščejo zdravnika, če opazijo znake gastrointestinalnega krvavenja, opazne znake krvi v urinu, ali druge simptome, kot so disurija ali potreba po uriniranju, ki se pojavijo med zdravljenjem z enzalutamidom.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z enzalutamidom je treba izvesti pregled sočasno uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati mnogih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5) se je v večini treba izogniti, če imajo ta zdravila velik terapevtski učinek na bolnika in prilagoditev odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi.

Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogniti. Če je enzalutamid uporabljen sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno umerjenega razmerja (INR – International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, kajti enzalutamid v tej populaciji bolnikov ni raziskan.

Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida, ki je verjetno povezan s povečano porazdelitvijo v tkivih. Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Predviden je podaljšan čas za doseg stanja dinamičnega ravnovesja in čas do maksimalnega farmakološkega učinka. Prav tako je lahko podaljšan čas do začetka in upada encimske indukcije (glejte poglavje 4.5).

Nedavne bolezni srca in ožilja

Študije 3. faze niso vključevale bolnikov z nedavnim miokardnim infarktom (v zadnjih 6 mesecih) ali nestabilno angino pectoris (v zadnjih 3 mesecih), srčnim popuščanjem III. ali IV. razreda po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association), razen v primeru iztisa deleža levega prekata (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardijo ali neurejeno hipertenzijo. Omenjeno je treba upoštevati pri predpisovanju enzalutamida tem bolnikom.

Zdravljenje z odtegnitvijo androgena lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z enzalutamidom oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*.

Uporaba s kemoterapijo

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe enzalutamida s citotoksično kemoterapijo ni bila dokazana. Sočasno dajanje enzalutamida nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (glejte poglavje 4.5), vendar pa povečanja pojavnosti nevtropenije zaradi docetaksela ni mogoče izključiti.

Hude kožne reakcije

Pri zdravljenju z enzalutamidom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (*severe cutaneous adverse reactions* – SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni.

Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti glede znakov in simptomov ter jih skrbno nadzorovati za pojav kožnih reakcij.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na to reakcijo, je treba zdravljenje z enzalutamidom takoj prekiniti in razmisliti o uvedbi drugega zdravljenja.

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opažene pri enzalutamidu, se lahko kažejo med drugim kot izpuščaj ali edem obraza, jezika, ustnic ali žrela (glejte poglavje 4.8).

Enzalutamid kot monoterapija pri bolnikih z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom

Rezultati študije EMBARK kažejo, da enzalutamid kot monoterapija in enzalutamid v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena nista enakovredni možnosti zdravljenja pri bolnikih z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Enzalutamid v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena velja za prednostno možnost zdravljenja, razen v primerih, ko lahko dodatek terapije z odtegnitvijo androgena povzroči nesprejemljivo toksičnost ali tveganje.

Disfagija v povezavi z obliko zdravila

Poročali so o bolnikih, ki so imeli težave pri požiranju enzalutamida, vključno z dušenjem. O težavah pri požiranju in primerih dušenja so poročali predvsem pri zdravilu v obliki kapsule, kar je lahko povezano z večjo velikostjo kapsule. Bolnikom se svetuje, naj pogoltnejo celo tableto z zadostno količino vode.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost enzalutamidu

Zaviralci CYP2C8

CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP2C8 gemfibrozila (600 mg dvakrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 326 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 18 %. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 77 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 19 %. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem (npr. gemfibrozilu) CYP2C8 izogniti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. Če mora bolnik sočasno dobivati močan zaviralec CYP2C8, je treba odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4

CYP3A4 ima pri presnovi enzalutamida le majhno vlogo. Po peroralni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 itrakonazola (200 mg enkrat na dan) pri zdravih moških se je AUC enzalutamida povečala za 41 %, vpliva na C_{max} pa ni bilo. Skupno se je AUC nevezanega enzalutamida in njegovega nevezanega aktivnega presnovka povečala za 27 %, C_{max} pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe enzalutamida z zaviralci CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Induktorji CYP2C8 in CYP3A4

Po peroralni uporabi rifampicina (600 mg enkrat na dan), zmernega induktorja CYP2C8 in močnega induktorja CYP3A4, pri zdravih moških, se je AUC enzalutamida in aktivnega presnovka zmanjšala za 37 %, C_{max} pa je ostala nespremenjena. V primeru sočasne uporabe enzalutamida z induktorji CYP2C8 ali CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna.

Možnost vpliva enzalutamida na izpostavljenost drugim zdravilom

Indukcija encimov

Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija s pogostimi zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšanega kliničnega učinka. Obstaja tudi tveganje za povečan nastanek aktivnih presnovkov. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CYP3A v jetrih in črevesju, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in uridin-5'-difosfat-glukuronil-transferazo (UGT – glukuronidni konjugacijski encimi). Inducirani so lahko tudi nekateri prenašalci, npr. protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2) in polipeptidni prenašalec organskih anionov 1B1 (OATP1B1 – organic anion transporting polypeptide 1B1).

In vivo študije so pokazale, da je enzalutamid močan induktor CYP3A4 in zmeren induktor CYP2C9 in CYP2C19. Sočasna uporaba enzalutamida (160 mg enkrat na dan) s posameznimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov CYP je pri bolnikih z rakom prostate povzročila 86 % zmanjšanje AUC midazolama (substrat CYP3A4), 56 % zmanjšanje AUC S-varfarina (substrat CYP2C9) in 70 % zmanjšanje AUC omeprazola (substrat CYP2C19). Možna je bila tudi indukcija UGT1A1. V klinični

študiji pri bolnikih z metastatskim KORP enzalutamid (160 mg enkrat na dan) ni imel nobenega klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko intravensko uporabljenega docetaksela (75 mg/m² z infuzijo vsake 3 tedne). Vrednost AUC docetaksela se je zmanjšala za 12 % [razmerje geometričnih srednjih vrednosti (GMR – geometric mean ratio) = 0,882 (90 % IZ: 0,767, 1,02)], medtem ko se je vrednost C_{max} zmanjšala za 4 % [GMR = 0,963 (90 % IZ: 0,834, 1,11)].

Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Če je njihov terapevtski učinek na bolnika velik in prilagajanje njihovega odmerka na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi ni enostavno, se je sočasni uporabi teh zdravil treba izogniti ali pa jih uporabljati previdno. Tveganje za poškodbe jeter po jemanju paracetamola je lahko večje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z induktorji encimov.

Skupine zdravil, na katere je možen vpliv, so med drugim:

- analgetiki (npr. fentanil, tramadol),
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin),
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel),
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina),
- antipsihotiki (npr. haloperidol),
- antitrombotiki (npr. acenokumarol, varfarin, klopidogetrel),
- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. bisoprolol, propranolol),
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil),
- srčni glikozidi (npr. digoksin),
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, prednizolon),
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. indinavir, ritonavir),
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem),
- imunosupresivi (npr. takrolimus),
- zaviralci protonske črpalke (npr. omeprazol),
- statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin),
- zdravila za bolezni ščitnice (npr. levotiroksin).

Polni indukcijski potencial enzalutamida se lahko razvije šele po približno 1 mesecu od začetka zdravljenja, ko je dosežena plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; nekateri indukcijski učinki pa so lahko opazni že prej. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki so substrati CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1, je treba prvi mesec zdravljenja z enzalutamidom spremljati možno zmanjšanje farmakoloških učinkov (ali povečanja takšnih učinkov v primeru nastanka aktivnih presnovkov). V poštev pride prilagoditev odmerka, kot je ustrezno. Glede na dolgi razpolovni čas enzalutamida (5,8 dneva, glejte poglavje 5.2) lahko vplivi na encime trajajo še en mesec ali več po prenehanju uporabe enzalutamida. Po prekinitvi zdravljenja z enzalutamidom bo morda potrebno postopno zmanjševanje odmerka sočasno uporabljenih zdravil.

Substrati CYP1A2 in CYP2C8

Enzalutamid (160 mg enkrat na dan) ni klinično pomembno spremenil AUC ali C_{max} kofeina (substrata CYP1A2) ali pioglitazona (substrata CYP2C8). AUC pioglitazona se je povečala za 20 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 18 %. AUC kofeina se je zmanjšala za 11 %, C_{max} pa se je zmanjšala za 4 %. V primeru sočasne uporabe substrata CYP1A2 ali CYP2C8 z enzalutamidom prilagoditev odmerka ni potrebna.

Substrati P-gp

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid morda zavira efluksni prenašalec P-gp. Blag zaviralni učinek enzalutamida (v stanju dinamičnega ravnovesja) pri substratu P-gp so opazili v študiji pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejeli en peroralni odmerek poskusnega substrata P-gp digoksina pred prejemom enzalutamida in sočasno z njim (sočasno dajanje je sledilo vsaj 55 dnevom dajanja enkratnih dnevni odmerkov 160 mg enzalutamida). Plazemske ravni digoksina so bile izmerjene z validiranim testom tekočinske kromatografije, sklopljene s tandemsko masno spektrometrijo. Vrednost AUC digoksina se je povečala za 33 %, vrednost C_{max} pa za 17 %. Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp (npr. kolhicin, digabaturan-eksilat, digoksin), je treba med sočasno

uporabo z enzalutamidom uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerka za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, so bili ne glede na zdravljenje z digoksinom ugotovljeni lažno zvišani rezultati ravni digoksina v plazmi pri kemiluminiscenčnem imunskem testu z mikropelci (CMIA – chemiluminescent microparticle immunoassay). Zato je treba rezultate merjenja ravni digoksina v plazmi, pridobljene s CMIA, interpretirati previdno in jih pred kakršnim koli ukrepanjem v zvezi z odmerki digoksina potrditi z drugo vrsto testa.

Substrati BCRP

Enzalutamid v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročil klinično pomembne spremembe pri izpostavljenosti poskusnemu substratu proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein) rosuvastatinu pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejeli en peroralni odmerek rosuvastatina pred prejemom enzalutamida in sočasno z njim (sočasno dajanje je sledilo vsaj 55 dnevom dajanja enkratnih dnevnih odmerkov 160 mg enzalutamida). Vrednost AUC rosuvastatina se je zmanjšala za 14 %, vrednost C_{max} pa se je povečala za 6 %. Ko se substrat BCRP sočasno daje z enzalutamidom, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Substrati MRP2, OAT3 in OCT1

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti inhibicije MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašalca organskih anionov 3 (OAT3 – organic anion transporter 3) in prenašalca organskih kationov 1 (OCT1 – *organic cation transporter 1*) (sistemi). Indukcija teh prenašalcev v teoriji je tudi možna, vendar celotni učinek trenutno ni znan.

Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi enzalutamida z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali z zdravili, ki lahko izzovejo *Torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

Vpliv hrane na izpostavljenost enzalutamidu

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg izpostavljenosti enzalutamidu. V kliničnih preskušanjih so enzalutamid uporabljali ne glede na hrano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ni podatkov glede uporabe enzalutamida med nosečnostjo pri ljudeh. To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah v rodni dobi. Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti (glejte poglavja 4.3, 5.3 in 6.6).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali se enzalutamid ali njegovi presnovki pojavijo v semenu. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju z enzalutamidom uporabljati kondome. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, morata med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju uporabljati kondome in še en drug način kontracepcije. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Enzalutamid je kontraindiciran pri nosečih ženskah in ženskah, ki bi lahko zanosile (glejte poglavja 4.3, 5.3 in 6.6).

Dojenje

Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri ženskah. Ni znano, ali se enzalutamid izloča v materino mleko. Enzalutamid in/ali njegovi presnovki se pri podganah izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da enzalutamid vpliva na reproduktivni sistem samcev pri podganah in psih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Enzalutamid ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; opisani so bili namreč psihiatrični in nevrološki dogodki, vključno s konvulzijami (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti z možnim tveganjem za pojav psihiatričnih ali nevroloških učinkov med upravljanjem vozil in strojev. Študij za ovrednotenje vplivov enzalutamida na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so astenija/utrujenost, vročinski oblivi, hipertenzija, zlomi, padci in glavobol. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo ishemično srčno bolezen in konvulzije.

Konvulzije so se pojavile pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z bikalutamidom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z enzalutamidom, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z enzalutamidom so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so navedeni spodaj po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ugotovljeni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih in obdobju trženja

MedDRA organski sistemi	Neželeni učinki in pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni: levkopenija, nevtropenija neznana*: trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	neznana*: edem obraza, edem jezika, edem ustnic, edem žrela
Presnovne in prehranske motnje	neznana*: zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti: anksioznost občasni: vidne halucinacije
Bolezni živčevja	zelo pogosti: glavobol pogosti: okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, disgevizija, sindrom nemirnih nog, kognitivna motnja občasni: konvulzije [‡] neznana*: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Srčne bolezni	pogosti: ishemična srčna bolezen [†] neznana*: podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: vročinski oblivi, hipertenzija
Bolezni prebavil	neznana*: disfagija [∞] , navzea, bruhanje, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni: povišani jetrni encimi
Bolezni kože in podkožja	pogosti: suha koža, srbenje neznana*: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti: zlomi [‡] neznana*: mialgija, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti: ginekomastija, bolečina v prsnih bradavicah [#] , občutljivost prsi [#]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: astenija, utrujenost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti: padci

* Spontana poročila po prihodu zdravila na trg.

‡ Ovrednoteno z ozko standardno poizvedbo MedDRA (SMQ) „konvulzije“, vključno s konvulzijami, konvulzijami grand mal, kompleksnimi parcialnimi napadi, parcialnimi napadi in epileptičnim statusom. To vključuje redke primere konvulzij z zapleti, ki so povzročili smrt.

† Ovrednoteno s SMQ „miokardni infarkt“ in „druga ishemična srčna bolezen“, vključno z naslednjimi prednostnimi izrazi, zabeleženimi pri vsaj dveh bolnikih v randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze: angina pectoris, bolezni koronarnih arterij, miokardni infarkti, akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pectoris, ishemija miokarda in arterioskleroza koronarnih arterij.

‡ Vključuje vse prednostne izraze z besedo „zlom“ v kosteh.

Neželeni učinki za enzalutamid kot monoterapijo.

∞ Poročali so o disfagiji, vključno z dušenjem. Oba dogodka sta se pojavila predvsem pri zdravlilu v obliki kapsule, kar je lahko povezano z večjo velikostjo kapsule (glejte poglavje 4.4).

Opis posameznih neželenih učinkov

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih študijah je 31 (0,6 %) od 5112 bolnikov, zdravljenih z dnevnim odmerkom enzalutamida 160 mg, doživelo konvulzije, medtem ko so konvulzije doživeli štirje bolniki (0,1 %), ki so dobivali placebo, in en bolnik (0,3 %), ki je prejemal bikalutamid. Kot kažejo predklinični podatki in podatki iz študije povečevanja odmerka, je odmerek pomemben napovednik tveganja za konvulzije. V vseh kontroliranih kliničnih študijah so bili bolniki s predhodnimi konvulzijami ali dejavniki tveganja izključeni.

V 9785-CL-0403 (UPWARD), neprimerjalnem preskušanju z enim krakom za oceno pojavnosti konvulzij pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav konvulzij (od katerih je 1,6 % že imelo konvulzije v anamnezi) so se konvulzije pojavile pri 8 od 366 (2,2 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom. Mediani čas zdravljenja je bil 9,3 meseca.

Mehanizem, po katerem lahko enzalutamid zniža prag za konvulzije, ni znan, lahko pa bi bil povezan s podatki iz študij *in vitro*, ki so pokazale, da se enzalutamid in njegov aktivni presnovek vežeta na GABA kloridne kanalčke in lahko zavreta njihovo aktivnost.

Ishemična srčna bolezen

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah se je ishemična srčna bolezen pojavila pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli enzalutamid in ADT, in pri 2,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo in ADT. Pri petnajstih (0,4 %) bolnikih, ki so prejeli enzalutamid in ADT, in 3 (0,1 %) bolnikih, ki so prejeli placebo in ADT, je prišlo do ishemične srčne bolezni, ki se je končala s smrtjo.

V študiji EMBARK je do ishemične srčne bolezni prišlo pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli enzalutamid in levprolid, in pri 10,7 % bolnikov, ki so prejeli enzalutamid kot monoterapijo. Do ishemične srčne bolezni, ki se je končala s smrtjo, je prišlo pri enem (0,3 %) bolniku, ki je prejel enzalutamid in levprolid, enem (0,3 %) bolniku, ki je prejel placebo in levprolid, ter enem (0,3 %) bolniku, ki je prejel enzalutamid kot monoterapijo.

Ginekomastija

V študiji EMBARK je bila ginekomastija (vseh stopenj) opažena pri 31 od 353 bolnikov (8,8 %), zdravljenih z enzalutamidom in levprolidom, in pri 163 od 354 bolnikov (46 %), zdravljenih z enzalutamidom kot monoterapijo. Ginekomastija 3. stopnje ali višje ni bila opažena pri nobenem bolniku, zdravljene z enzalutamidom in levprolidom, opažena pa je bila pri 1 bolniku (0,3 %), zdravljene s placebom in levprolidom, ter 3 bolnikih (0,8 %), zdravljenih z enzalutamidom kot monoterapijo.

Bolečina v prsnih bradavicah

V študiji EMBARK je bila bolečina v prsnih bradavicah (vseh stopenj) opažena pri 13 od 353 bolnikov (3,7 %), zdravljenih z enzalutamidom in levprolidom, in pri 54 od 354 bolnikov (15,3 %), zdravljenih z enzalutamidom kot monoterapijo. Bolečina v prsnih bradavicah 3. stopnje ali višje ni bila opažena pri nobenem bolniku, zdravljene z enzalutamidom in levprolidom ali enzalutamidom kot monoterapijo.

Občutljivost prsi

V študiji EMBARK je bila občutljivost prsi (vseh stopenj) opažena pri 4 od 353 bolnikov (1,1 %), zdravljenih z enzalutamidom in levprolidom, in pri 51 od 354 bolnikov (14,4 %), zdravljenih z enzalutamidom kot monoterapijo. Občutljivost prsi 3. stopnje ali višje ni bila opažena pri nobenem bolniku, zdravljene z enzalutamidom in levprolidom ali enzalutamidom kot monoterapijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Antidota za enzalutamid ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba prenehati z zdravljenjem z enzalutamidom in uvesti splošne podpirne ukrepe. Upoštevati je treba, da je razpolovni čas enzalutamida 5,8 dneva. Po prevelikem odmerjanju imajo bolniki lahko večje tveganje za konvulzije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB04.

Mehanizem delovanja

Znano je, da je rak prostate občutljiv za androgene in se odzove na zavrtje signaliziranja androgenih receptorjev. Signaliziranje androgenih receptorjev še naprej spodbuja napredovanje bolezni, kljub nizki ali nemerljivi koncentraciji androgenov v serumu. Stimulacija rasti tumorskih celic prek androgenih receptorjev zahteva jedrno lokalizacijo in vezavo DNA. Enzalutamid je močan zaviralec signaliziranja androgenih receptorjev, ki blokira več korakov na poti signaliziranja androgenih receptorjev. Enzalutamid kompetitivno zavre vezavo androgenov na androgenske receptore in posledično zavre jedrno translokacijo aktiviranih receptorjev in zavre povezavo aktiviranih androgenih receptorjev z DNA tudi v okoliščinah čezmerne ekspresije androgenih receptorjev in v celicah raka prostate, odpornih proti androgenom. Zdravljenje z enzalutamidom zmanjša rast celic raka prostate in lahko inducira odmrtnje rakavih celic in regresijo tumorja. V predkliničnih študijah enzalutamid ni deloval agonistično na androgenih receptorjih.

Farmakodinamični učinki

V kliničnem preskušanju 3. faze (AFFIRM) pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija z docetakselom ni bila uspešna, se je koncentracija PSA zmanjšala za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem pri 54 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V drugem kliničnem preskušanju 3. faze (PREVAIL) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki, zdravljeni z enzalutamidom, značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %, $p < 0,0001$).

V kliničnem preskušanju 2. faze (TERRAIN) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so imeli bolniki, zdravljeni z enzalutamidom, značilno višjo stopnjo odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali bicalutamid, 82,1 % v primerjavi z 20,9 % (razlika = 61,2 %, $p < 0,0001$).

V preskušanju z eno samo skupino (9785-CL-0410) pri bolnikih, ki so bili predhodno vsaj 24 tednov zdravljeni z abirateronom (in prednizonom), se je vrednost PSA zmanjšala za ≥ 50 % od izhodišča pri 22,4 % bolnikov. Glede na njihovo zgodovino izpostavljenosti kemoterapiji je bil delež bolnikov z zmanjšanjem vrednosti PSA za ≥ 50 %, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, 22,1 %, in tistih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, 23,2 %.

V kliničnem preskušanju MDV3100-09 (STRIVE) pri bolnikih z nemetastatskim in metastatskim KORP so ugotovili značilno večji celotni potrjeni delež odziva PSA (opredeljen kot ≥ 50 -odstotno znižanje od izhodiščne vrednosti) pri prejemnikih enzalutamida (81,3 %) kot pri prejemnikih bicalutamida (31,3 %) (razlika = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V kliničnem preskušanju MDV3100-14 (PROSPER) pri bolnikih z nemetastatskim KORP so ugotovili značilno večji celotni potrjeni delež odziva PSA (opredeljen kot ≥ 50 -odstotno znižanje od izhodiščne vrednosti) pri prejemnikih enzalutamida (76,3 %) kot pri prejemnikih placeba (2,4 %) (razlika = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost enzalutamida so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah 3. faze [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pri bolnikih s progresivnim rakom prostate, ki jim je bolezen napredovala med zdravljenjem z odtegnitvijo androgena [analog LHRH ali po obojestranski orhidektomiji]. Študija PREVAIL je zajela bolnike z metastatskim KORP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije, študija AFFIRM je zajela bolnike z metastatskim KORP, ki so prejeli docetaksel, študija PROSPER pa je zajela bolnike z nemetastatskim KORP. Učinkovitost pri bolnikih z mHORP so ugotovili v eni randomizirani, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji 3. faze [9785-CL-0335 (ARCHES)]. V še eni randomizirani, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji 3. faze [MDV3100-13 (EMBARK)] so ugotovili učinkovitost pri bolnikih z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom. Vsi bolniki so bili zdravljeni z analogom LHRH ali so imeli opravljeno bilateralno orhidektomijo, razen če je navedeno drugače.

V krakih zdravljenja z učinkovino so enzalutamid dajali peroralno v odmerkih po 160 mg na dan. V vseh petih kliničnih študijah (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM in PREVAIL) so bolniki prejeli placebo v kontrolnem kraku. Bolnikom ni bilo treba uporabljati prednizona.

Neodvisne spremembe koncentracij PSA v serumu vedno ne napovedujejo kliničnih koristi. Zato se je v vseh petih študijah priporočalo, da bolniki ohranijo svoje študijsko zdravljenje, dokler ne dosežejo kriterijev za prekinitev ali prenehanje, ki so določeni spodaj za vsako študijo.

Študija MDV3100-13 (EMBARK) (bolniki z nemetastatskim HORP z visokotveganim biokemičnim recidivom)

V študijo EMBARK je bilo vključenih 1068 bolnikov z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom, ki so bili v razmerju 1 : 1 : 1 randomizirani na zdravljenje z enzalutamidom peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan skupaj z ADT (N = 355), zdravljenje z enzalutamidom peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan kot odprto monoterapijo (N = 355) ali prejemanje placeba peroralno enkrat na dan skupaj z ADT (N = 358) (ADT je opredeljeno kot levprolid). Vsi bolniki so pred tem prejeli definitivno terapijo z radikalno prostatektomijo ali radioterapijo (vključno z brahiterapijo) ali obojim z namenom zdravljenja. Bolniki so morali imeti nemetastatsko bolezen, potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – blinded independent central review), in visokotveganim biokemičnim recidivom (opredeljeno kot čas podvojitve PSA ≤ 9 mesecev). Bolniki so morali prav tako imeti vrednosti PSA ≥ 1 ng/ml, če so se pred tem za rakom prostate zdravili z radikalno prostatektomijo (z radioterapijo ali brez nje) kot primarnim zdravljenjem, ali vrednosti PSA vsaj 2 ng/ml nad najnižjo vrednostjo, če so se pred tem zdravili le z radioterapijo. Bolniki, ki so pred tem prestali prostatektomijo in so bili primerni kandidati za reševalno radioterapijo, kot je določil raziskovalec, so bili izključeni iz študije.

Bolniki so bili stratificirani glede na vrednost PSA ob presejanju (≤ 10 ng/ml v primerjavi z > 10 ng/ml), čas podvojitve PSA (≤ 3 meseci v primerjavi z od > 3 mesecev do ≤ 9 mesecev) in predhodno hormonsko terapijo (predhodna hormonska terapija v primerjavi z odsotnostjo predhodne hormonske terapije). Pri bolnikih, katerih vrednosti PSA so bile v 36. tednu nezaznavne ($< 0,2$ ng/ml), se je zdravljenje v 37. tednu prekinilo in nato znova uvedlo, in sicer ko so se vrednosti PSA povečale na $\geq 2,0$ ng/ml (bolniki s predhodno prostatektomijo) ali $\geq 5,0$ ng/ml (bolniki brez predhodne prostatektomije). Pri bolnikih, katerih vrednosti PSA so bile v 36. tednu zaznavne ($\geq 0,2$ ng/ml), se je zdravljenje brez prekinitve nadaljevalo, dokler se niso dosegli kriteriji za trajno prekinitev zdravljenja. Zdravljenje se je trajno prekinilo, ko je centralni pregled po začetnem lokalnem pregledu radiografsko potrdil napredovanje.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med tremi skupinami zdravljenja dobro uravnotežene. Skupna mediana starost ob randomizaciji je bila 69 let (razpon: 49,0 – 93,0). Večina bolnikov v celotni populaciji je bila belcev (83,2 %), 7,3 % je bilo Azijcev in 4,4 % črncev. Mediani čas podvojitve PSA je bil 4,9 meseca. Štiriinšestdeset odstotkov bolnikov je pred tem prejelo definitivno terapijo z radikalno prostatektomijo, 75 % bolnikov je pred tem prejelo radioterapijo

(vključno z brahiterapijo) in 49 % bolnikov je pred tem prejelo terapijo z obojim. Dvaintrideset odstotkov bolnikov je imelo seštevek po Gleasonu ≥ 8 . Ocena stanja zmogljivosti po vzhodni kooperativni onkološki skupini (ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) je bila ob vstopu v raziskavo 0 za 92 % bolnikov in 1 za 8 % bolnikov.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez metastaz (MFS – metastasis-free survival) pri bolnikih, randomiziranih na prejetje enzalutamida in ADT, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na prejetje placeba in ADT. Preživetje brez metastaz je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do radiografskega napredovanja ali smrti v študiji, kar od tega se je zgodilo najprej.

Sekundarni opazovani dogodki, ki so bili testirani glede večkratnosti primerjav in so se ocenjevali, so bili čas do napredovanja PSA, čas do prve uporabe antineoplastičnega zdravljenja in celokupno preživetje. Še en sekundarni opazovani dogodek, testiran glede večkratnosti primerjav, je bilo preživetje brez metastaz pri bolnikih, randomiziranih na prejetje enzalutamida kot monoterapije, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na prejetje placeba in ADT.

Pri zdravljenju z enzalutamidom in ADT ter pri zdravljenju z enzalutamidom kot monoterapijo se je v primerjavi s placebom in ADT pokazalo statistično značilno izboljšanje preživetja brez metastaz. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Povzetek učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili v študiji EMBARK zdravljeni z enzalutamidom in ADT, placebom in ADT ali enzalutamidom kot monoterapijo (analiza z-namenom-zdravljenja)

	Enzalutamid in ADT (N = 355)	Placebo in ADT (N = 358)	Enzalutamid kot monoterapija (N = 355)
Preživetje brez metastaz¹			
Število dogodkov (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meseci (95 % IZ) ³	ND (ND; ND)	ND (85,1; ND)	ND (ND; ND)
Razmerje ogroženosti glede na placebo in ADT (95 % IZ) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Vrednost p za primerjavo s placebom in ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Čas do napredovanja PSA⁶			
Število dogodkov (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, meseci (95 % IZ) ³	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
Razmerje ogroženosti glede na placebo in ADT (95 % IZ) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Vrednost p za primerjavo s placebom in ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Čas do začetka novega antineoplastičnega zdravljenja			
Število dogodkov (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meseci (95 % IZ) ³	ND (ND; ND)	76,2 (71,3; ND)	ND (ND; ND)
Razmerje ogroženosti glede na placebo in ADT (95 % IZ) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Vrednost p za primerjavo s placebom in ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

ND = ni doseženo.

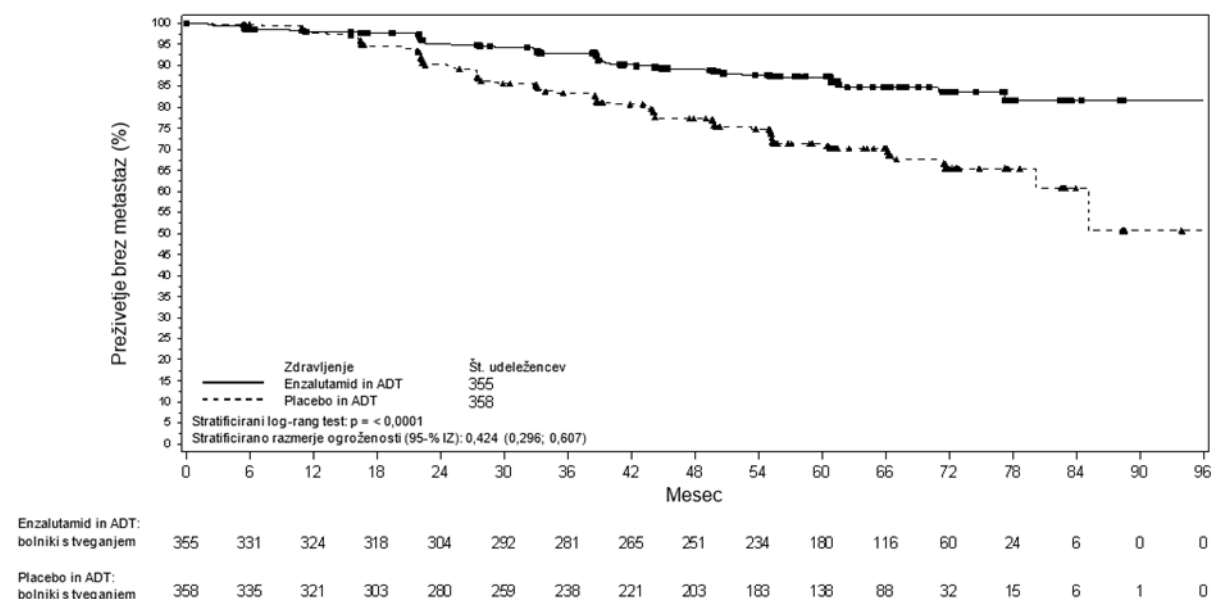
1. Mediani čas nadaljnjega spremljanja 61 mesecev.

2. Glede na najzgodnejši prispevajoči dogodek (radiografsko napredovanje ali smrt).

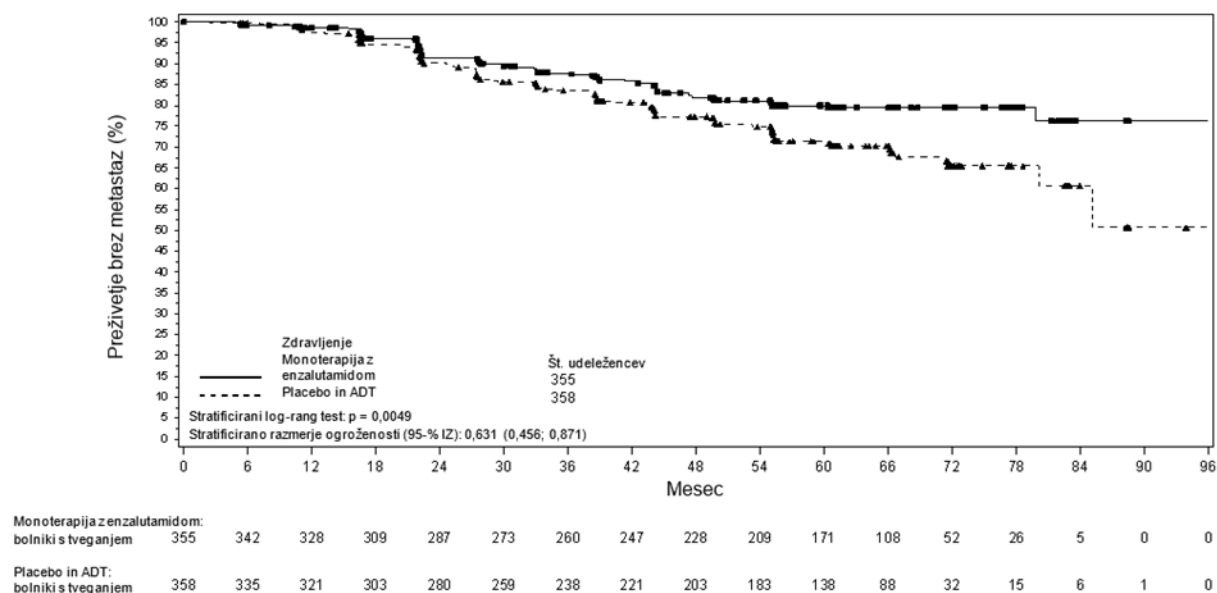
3. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.

4. Razmerje ogroženosti temelji na Coxovem regresijskem modelu, stratificiranem glede na PSA ob presejanju, čas podvojitve PSA in predhodno hormonsko terapijo.
5. Dvostranska vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu glede na PSA ob presejanju, čas podvojitve PSA in predhodno hormonsko terapijo.
6. Glede na napredovanje PSA v skladu s kriteriji delovne skupine 2 kliničnih preskušanj raka prostate (PCWG2 – Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2).
7. Glede na prvo uporabo antineoplastičnega zdravljenja za raka prostate po izhodišču.

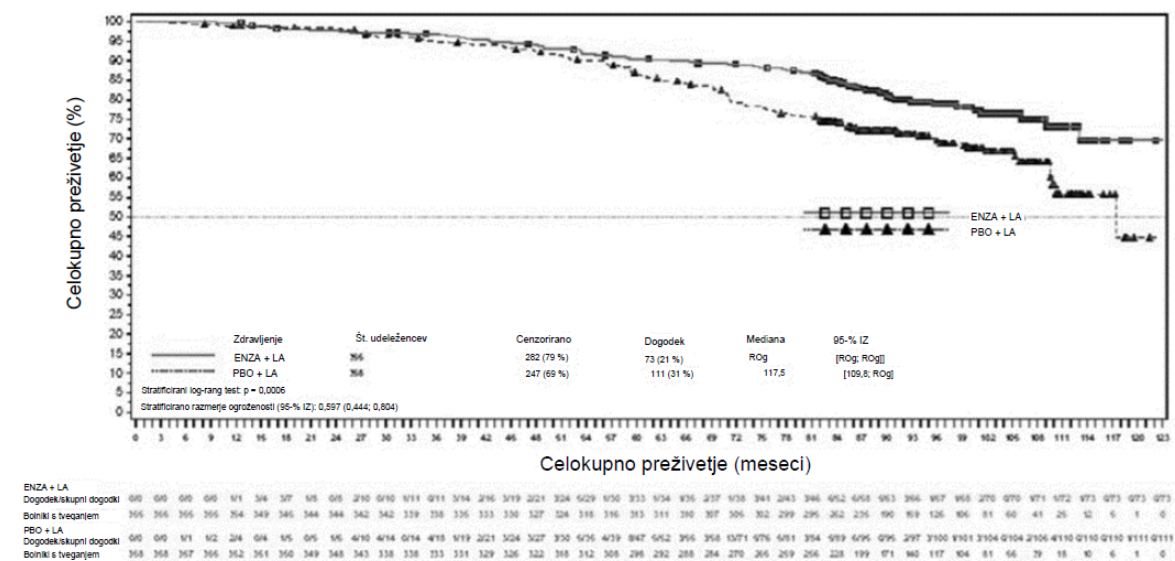
Na koncu analize (mediani čas nadaljnjega spremljanja je 94,0 meseca) se je pri zdravljenju z enzalutamidom in ADT pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s placebom in ADT [razmerje ogroženosti = 0,60, (95-% IZ: 0,44; 0,80), $p = 0,0006$]. Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena v skupini z enzalutamidom in ADT, v skupini s placebom in ADT pa je znašala 117,5 meseca (95-% IZ: 109,8; ND) (slika 3). Razlika pri zdravljenju z enzalutamidom kot monoterapijo v primerjavi s placebom in ADT ni bila statistično značilna (razmerje ogroženosti = 0,83; 95-% IZ: 0,63–1,10) (slika 4).



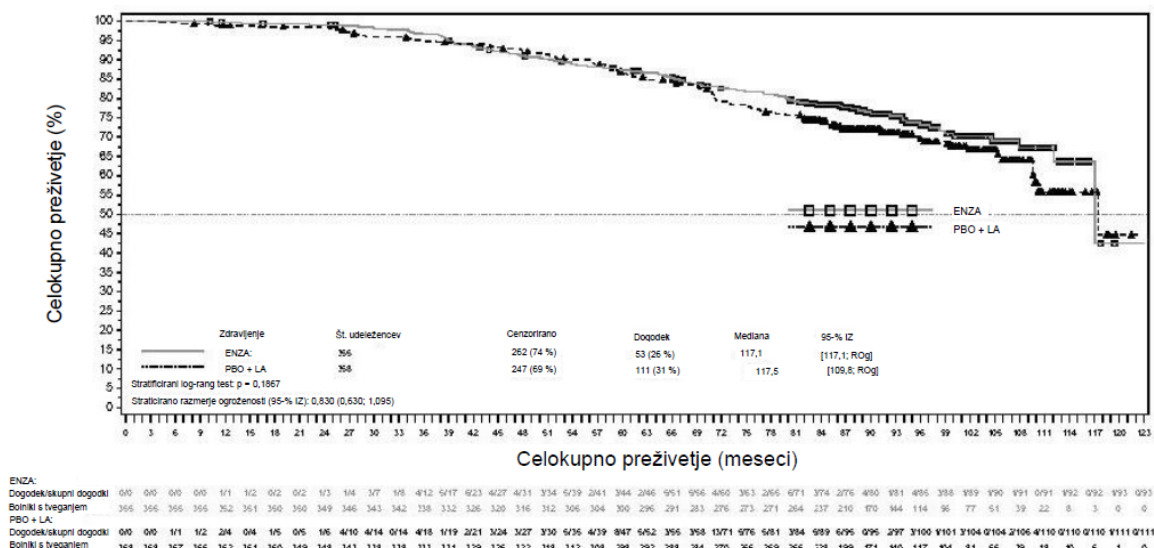
Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz v kraku zdravljenja z enzalutamidom in ADT v primerjavi s krakom zdravljenja s placebom in ADT v študiji EMBARK (analiza z-namenom-zdravljenja)



Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz v kraku zdravljenja z enzalutamidom kot monoterapijo v primerjavi s krakom zdravljenja s placebom in ADT v študiji EMBARK (analiza z-namenom-zdravljenja)



Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v kraku zdravljenja z enzalutamidom in ADT v primerjavi s krakom zdravljenja s placebom in ADT v študiji EMBARK (analiza z-namenom-zdravljenja)



Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v kraku zdravljenja z enzalutamidom kot monoterapijo v primerjavi s krakom zdravljenja s placebom in ADT v študiji EMBARK (analiza z-namenom-zdravljenja)

Po dajanju ADT kot enzalutamida in ADT ali placeba in ADT so se ravni testosterona hitro znižale do ravni kastracije in so nizke ostale do prekinitve zdravljenja v 37. tednu. Po prekinitvi so se ravni testosterona postopoma zvišale do skoraj izhodiščnih. Po ponovni uvedbi zdravljenja so znova padle na raven kastracije. V skupini z enzalutamidom kot monoterapijo so se ravni testosterona po uvedbi zdravljenja zvišale, po prekinitvi zdravljenja pa so se vrstile do izhodiščnih. Po ponovni uvedbi zdravljenja z enzalutamidom so se znova zvišale.

9785-CL-0335 (študija ARCHES) (bolniki z metastatskim HOPR)

Študija ARCHES je zajela 1150 bolnikov z mHOPR, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na prejemanje enzalutamida in ADT ali placeba in ADT (ADT je opredeljeno kot analog LHRH ali bilateralna orhidektomija). Bolniki so prejeli 160 mg enzalutamida enkrat na dan (N = 574) ali placebo (N = 576).

Primerni so bili bolniki z metastatskim rakom prostate, potrjenim s pozitivnim slikanjem skeleta (za kostno bolezen) ali metastatskimi lezijami na CT ali MR (za bolezen v mehkih tkivih). Bolniki, pri katerih je bila razširitev bolezni omejena na regionalne medenične bezgavke, niso bili primerni. Bolniki so smeli prejeti do 6 ciklov zdravljenja z docetakselom s končno uporabo zdravila dokončano v 2 mesecih od 1. dne in brez znakov napredovanja bolezni med zdravljenjem z docetakselom ali po njegovem dokončanju. Izključeni so bili bolniki z znano metastazo v možganih ali aktivno leptomeningealno boleznijo oziroma sumom nanjo ali z anamnezo konvulzij oziroma kakršnim koli vplivom, ki bi lahko povzročal nagnjenost h konvulzijam.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost ob randomizaciji je bila v obeh terapevtskih skupinah 70 let. Večina bolnikov v celotni populaciji je bila belcev (80,5 %), 13,5 % je bilo Azijcev in 1,4 % črncev. Ocena stanja zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ob vstopu v raziskavo je bila 0 pri 78 % bolnikov in 1 pri 22 % bolnikov. Bolniki so bili stratificirani na tiste z majhnim in tiste z velikim obsegom bolezni in glede na predhodno zdravljenje z docetakselom zaradi raka prostate. Sedemintrideset odstotkov bolnikov je imelo majhen obseg bolezni, 63 % bolnikov pa velik obseg bolezni. Dvainosemdeset odstotkov bolnikov predhodno ni prejelo zdravljenja z docetakselom, 2 % jih je prejelo od 1 do 5 ciklov in 16 % je predhodno prejelo 6 ciklov. Sočasno zdravljenje z docetakselom ni bilo dovoljeno.

Primarni opazovani dogodek je bilo radiografsko preživetje brez napredovanja (rPFS) na podlagi neodvisnega centralnega pregleda. Opredeljeno je bilo kot čas od randomizacije do prvega objektivnega dokaza o radiografskem napredovanju bolezni ali do smrti (zaradi kakršnega koli vzroka od časa randomizacije do 24 tednov po prenehanju uporabe raziskovanega zdravila), kar od tega se je zgodilo prej.

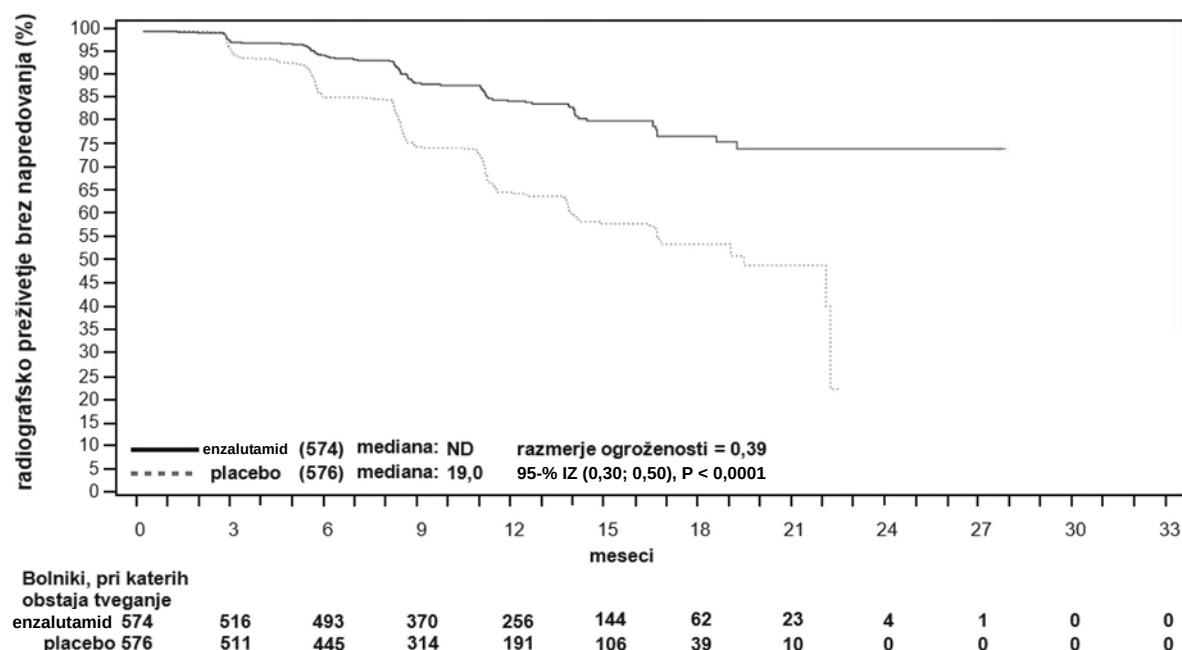
Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za kakšen dogodek rPFS za 61 % [ROg = 0,39 (95 % IZ: 0,30; 0,50), $p < 0,0001$]. Dosledne rezultate rPFS so opazili pri bolnikih z velikim in majhnim obsegom bolezni ter pri bolnikih, ki so predhodno prejeli docetaksel, in tistimi, ki ga niso. Mediani čas do dogodka rPFS v skupini z enzalutamidom ni bil dosežen, v skupini s placebom pa je bil 19,0 mesecev (95 % IZ: 16,6; 22,2).

Preglednica 3: Povzetek učinkovitosti pri bolnikih, ki so bili v študiji ARCHES zdravljeni z enzalutamidom ali placebom (analiza z-namenom-zdravljenja)

	Enzalutamid in ADT (N = 574)	Placebo in ADT (N = 576)
Radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	ND	19,0 (16,6; 22,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
Vrednost p^2	$p < 0,0001$	

ND = ni doseženo.

1. Izračunano po metodi Brookmeyerja in Crowleya.
2. Stratificirano po obsegu bolezni (majhen ali velik) in predhodnem prejemanju docetaksela (da ali ne).

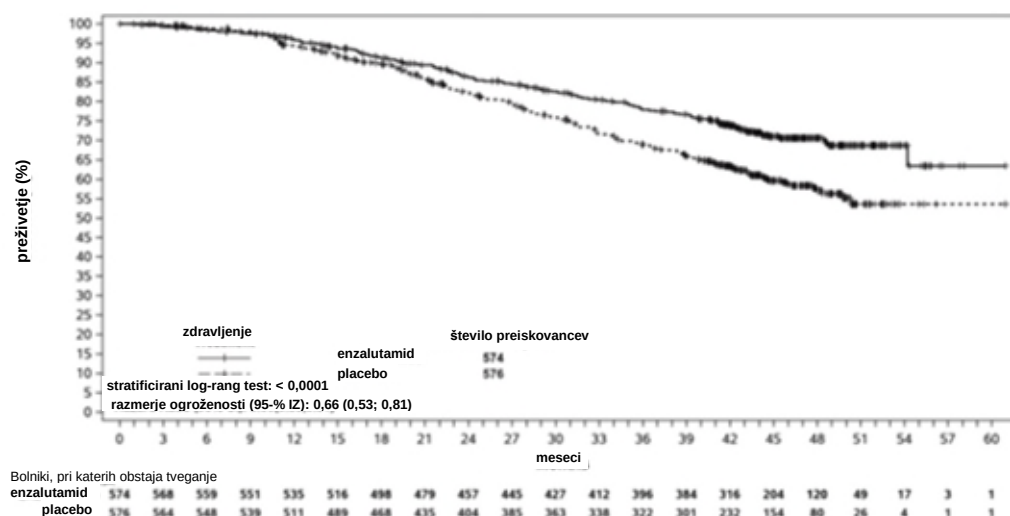


Slika 5: Kaplan-Meierjevi krivulji rPFS v študiji ARCHES (analiza z-namenom-zdravljenja)

Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti, ocenjeni v študiji, so vključevali čas do napredovanja PSA, čas do začetka novega antineoplastičnega zdravljenja, delež nezaznavnega PSA (znižanje na $< 0,2 \mu\text{g/l}$) in objektivni delež odziva (po RECIST 1.1 na podlagi neodvisnega pregleda). Za vse te sekundarne opazovane dogodke je bilo dokazano statistično značilno izboljšanje pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Drug ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, ocenjen v študiji, je bilo celokupno preživetje. Pri vnaprej določeni končni analizi celokupnega preživetja, izvedeni po opaženih

356 primerih smrti, se je pokazalo statistično pomembno 34-odstotno zmanjšanje tveganja smrti pri skupini, randomizirani za prejemanje enzalutamida, v primerjavi s skupino, randomizirano za prejemanje placeba (ROg = 0,66, (95 % IZ: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$). Mediani čas za celokupno preživetje ni bil dosežen v nobeni skupini zdravljenja. Ocenjeni mediani čas spremljanja je za vse bolnike znašal 44,6 meseca (glejte sliko 6).



Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji ARCHES (analiza z-namenom-zdravljenja)

MDV3100-14 (študija PROSPER) (bolniki z nemetastatskim KORP)

Študija PROSPER je zajela 1401 bolnika z asimptomatskim, nemetastatskim KORP z velikim tveganjem, ki so nadaljevali z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT, opredeljenim kot uporaba analoga LHRH ali predhodna obojestranska orhidektomija). Bolniki so morali imeti čas podvojitve PSA ≤ 10 mesecev, PSA ≥ 2 ng/ml in nemetastatsko bolezen, potrjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – blinded independent central review).

Dovoljena je bila vključitev bolnikov z anamnezo blagega do zmerne srčnega popuščanja (razred I ali II po NYHA) in bolnikov, ki so prejeli zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije. Izključeni so bili bolniki, ki so imeli v anamnezi konvulzije, kakšno stanje, ki bi jim lahko povečalo nagnjenost h konvulzijam, ali so predhodno prejeli določena zdravila za zdravljenje raka prostate (tj. kemoterapijo, ketokonazol, abirateron-acetat, aminoglutetimid in/ali enzalutamid).

Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali na prejemanje 160 mg enzalutamida enkrat na dan (N = 933) ali na prejemanje placeba (N = 468). Bolnike so stratificirali glede na čas podvojitve (PSADT) prostatičnega specifičnega antigena (PSA) (< 6 mesecev ali ≥ 6 mesecev) in uporabo sredstev, usmerjenih na kosti (da ali ne).

Demografske in izhodiščne značilnosti med terapevtskima podskupinama so bile dobro uravnotežene. Mediana starost ob randomizaciji je bila v skupini z enzalutamidom 74 let in v skupini s placebom 73 let. Večina bolnikov (približno 71 %) v študiji je bilo belcev, 16 % je bilo Azijcev in 2 % je bilo črncev. Enainosemdeset odstotkov (81 %) bolnikov je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0 in 19 % bolnikov je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 1.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez metastaz (MFS – metastasis-free survival), opredeljeno kot čas od randomizacije do radiografskega napredovanja bolezni ali smrti v 112 dneh po prenehanju zdravljenja, brez znakov radiografskega napredovanja bolezni, kar od tega se je zgodilo najprej. Ključni sekundarni opazovani dogodki, ocenjeni v študiji, so bili čas do napredovanja PSA, čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja (TTA) in celokupno preživetje (OS). Med dodatnimi sekundarnimi opazovanimi dogodki sta bila čas do prve uporabe citotoksične kemoterapije in preživetja brez kemoterapije. Glejte rezultate spodaj (preglednica 4).

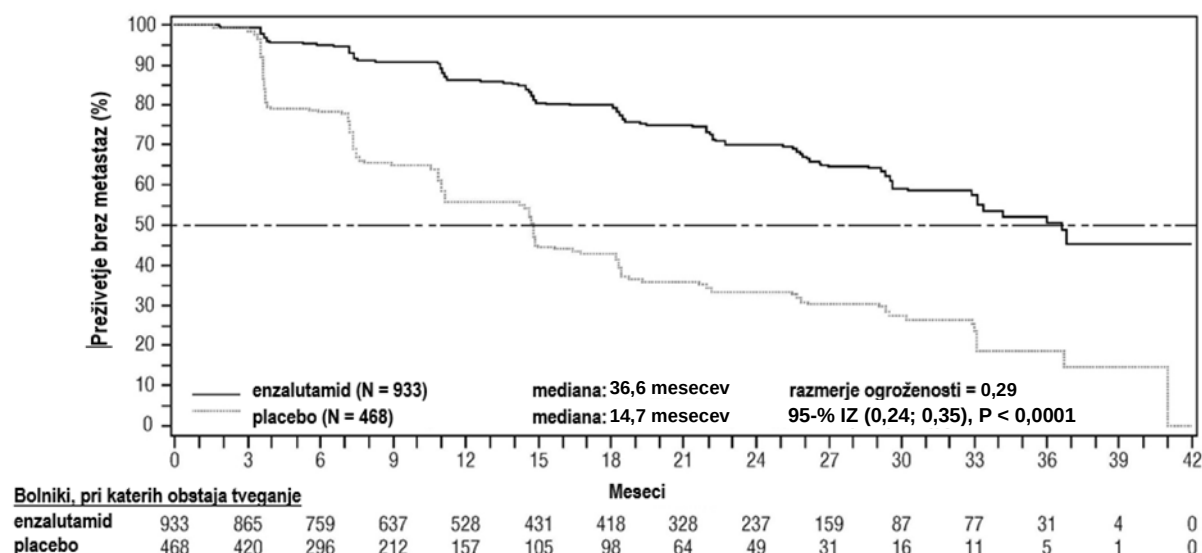
Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za radiografsko napredovanje bolezni ali smrt za 71 % [ROg = 0,29 (95 % IZ: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Mediano MFS v skupini z enzalutamidom je bilo 36,6 meseca (95 % IZ: 33,1; ND) in v skupini s placebom 14,7 meseca (95 % IZ: 14,2; 15,0). Primerljive rezultate MFS so opazili tudi v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno s PSADT (< 6 mesecev ali ≥ 6 mesecev), demografsko regijo (Severna Amerika, Evropa, preostali svet), starostjo (< 75 ali ≥ 75 let) in predhodno uporabo sredstev, usmerjenih na kosti (da ali ne) (glejte sliko 7).

Preglednica 4: Povzetek rezultatov učinkovitosti v študiji PROSPER (analiza z-namenom-zdravljenja)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez metastaz		
Število dogodkov (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	36,6 (33,1; ND)	14,7 (14,2; 15,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	
Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti		
Celokupno preživetje ⁴		
Število dogodkov (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	67,0 (64,0; ND)	56,3 (54,4; 63,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Vrednost p ³	p = 0,0011	
Čas do napredovanja PSA		
Število dogodkov (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	37,2 (33,1; ND)	3,9 (3,8; 4,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	
Čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja		
Število dogodkov (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meseci (95 % IZ) ¹	39,6 (37,7; ND)	17,7 (16,2; 19,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Vrednost p ³	p < 0,0001	

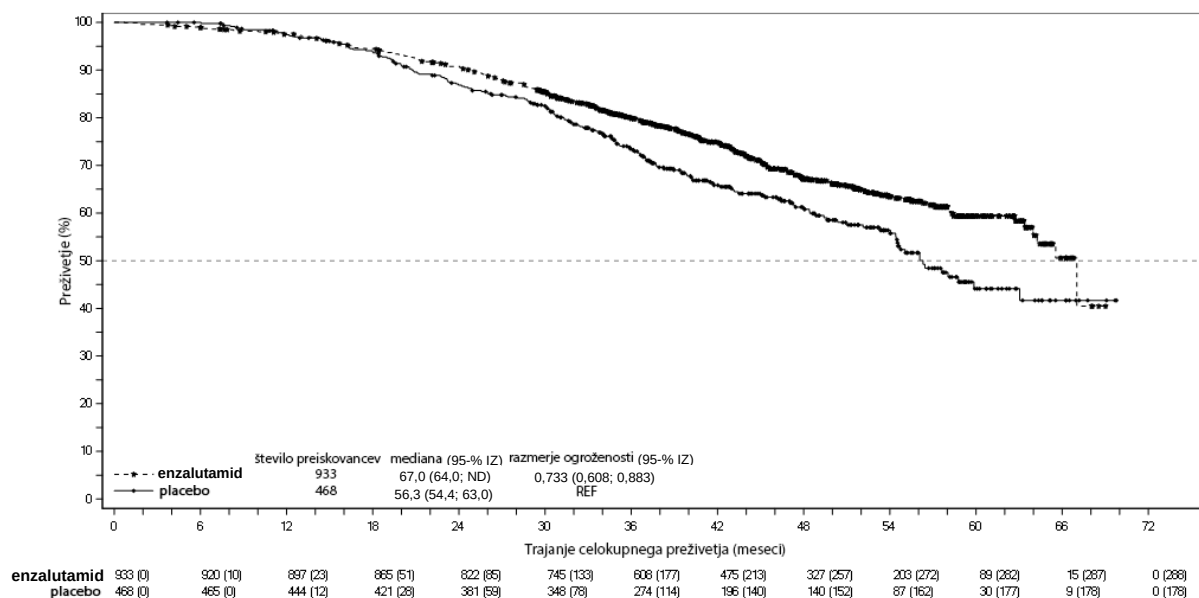
ND = ni doseženo.

1. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.
2. ROg temelji na Coxovem regresijskem modelu (z zdravljenjem kot edino sospremenljivko) s stratifikacijo po času podvojitve PSA in predhodno ali sočasno uporabo sredstev, usmerjenih na kosti. ROg je glede na placebo; vrednost < 1 je v korist enzalutamida.
3. Vrednost p temelji na stratificiranem log-rang testu glede na čas podvojitve PSA (< 6 mesecev, ≥ 6 mesecev) in predhodno ali sočasno uporabo sredstev, usmerjenih na kosti (da, ne).
4. Na podlagi vnaprej določene vmesne analize s končnim datumom zbiranja podatkov 15. oktober 2019.



Slika 7: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez metastaz v študiji PROSPER (analiza z-namenom-zdravljenja)

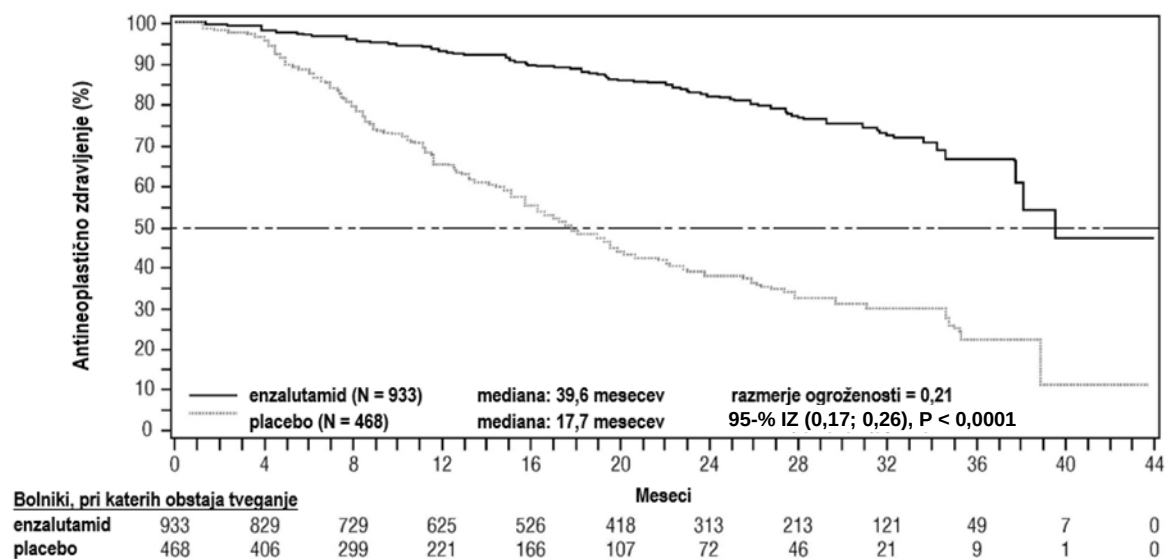
Pri končni analizi celokupnega preživetja, izvedeni po opaženih 466 primerih smrti, se je pri bolnikih, randomiziranih na prejemanje enzalutamida, pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na prejemanje placeba, s 26,6-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [razmerje ogroženosti (ROg) = 0,734, (95 % IZ: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (glejte sliko 8). Mediani čas spremljanja je bil 48,6 mesecev pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, in 47,2 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Triintrideset odstotkov bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, in 65 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je prejelo vsaj eno nadaljnje antineoplastično zdravljenje, ki lahko podaljša celokupno preživetje.



Slika 8: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji PROSPER (analiza z namenom zdravljenja)

Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal relativno tveganje za napredovanje PSA za 93 % [ROg = 0,07 (95 % IZ: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediani čas do napredovanja PSA je bil v skupini z enzalutamidom 37,2 meseca (95 % IZ: 33,1; ND) in v skupini s placebom 3,9 meseca (95 % IZ: 3,8; 4,0).

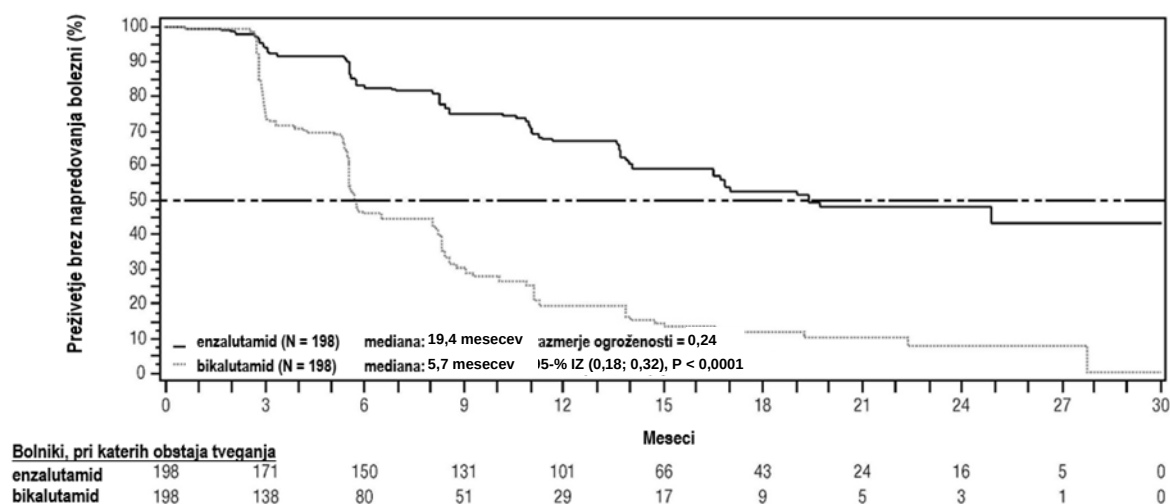
Enzalutamid je v primerjavi s placebom statistično značilno podaljšal čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja [ROg = 0,21 (95 % IZ: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediani čas do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja je bil v skupini z enzalutamidom 39,6 meseca (95 % IZ: 37,7; ND) in v skupini s placebom 17,7 meseca (95 % IZ: 16,2; 19,7) (glejte sliko 9).



Slika 9: Kaplan-Meierjevi krivulji časa do prve uporabe novega antineoplastičnega zdravljenja v študiji PROSPER (analiza z-namenom-zdravljenja)

Študija MDV3100-09 (STRIVE) (bolniki z nemetastatskim/metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Študija STRIVE je zajela 396 bolnikov z nemetastatskim ali metastatskim KORP, ki so imeli serološko ali radiografsko napredovanje bolezni kljub primarnemu zdravljenju z odtegnitvijo androgenov. Bolnike so randomizirali ali na prejetje enzalutamida v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 198) ali bikalutamida v odmerku 50 mg enkrat na dan (N = 198). Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), opredeljeno kot čas od randomizacije do najzgodnejšega objektivnega dokaza radiografskega napredovanja bolezni, napredovanja PSA ali smrti med študijo. Mediano PFS je bilo v skupini z enzalutamidom 19,4 meseca (95 % IZ: 16,5; ni doseženo) in v skupini z bikalutamidom 5,7 meseca (95 % IZ: 5,6; 8,1) [ROg = 0,24 (95 % IZ: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. V vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov so v primerjavi z bikalutamidom opažali stalno korist enzalutamida za PFS. V podskupini brez metastaz (N = 139) je imelo dogodke PFS skupaj 19 od 70 (27,1 %) bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, in 49 od 69 (71,0 %) bolnikov, ki so prejeli bikalutamid; skupno število dogodkov je bilo 68. Razmerje ogroženosti je bilo 0,24 (95 % IZ: 0,14; 0,42); mediani čas do dogodka PFS v skupini z enzalutamidom ni bil dosežen, v skupini z bikalutamidom pa je bil 8,6 meseca (glejte sliko 10).



Slika 10: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v študiji STRIVE (analiza z-namenom-zdravljenja)

Študija 9785-CL-0222 (TERRAIN) (bolniki z metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Študija TERRAIN je zajela 375 bolnikov z metastatskim KORP, ki predhodno še niso prejeli ne kemoterapije ne antiandrogenskega zdravljenja. Bolnike so randomizirali ali na prejemanje enzalutamida v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 184) ali bikalutamida v odmerku 50 mg enkrat na dan (N = 191). Mediano PFS bolnikov, ki so prejeli enzalutamid, je bilo 15,7 meseca in bolnikov, ki so prejeli bikalutamid, 5,8 meseca [ROg = 0,44 (95 % IZ: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo opredeljeno kot objektivni dokaz radiografskega napredovanja bolezni (na podlagi neodvisnega centralnega pregleda), skeletnih dogodkov, uvedbe novega antineoplastičnega zdravljenja ali smrti zaradi katerega koli vzroka, kar od tega se je zgodilo najprej. V vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov so opazali stalno korist za PFS.

Študija MDV3100-03 (PREVAIL) (bolniki z metastatskim KORP, predhodno še nezdravljeni s kemoterapijo)

Skupaj 1717 asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je prejela enzalutamid peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan (N = 872) ali placebo peroralno enkrat na dan (N = 845). Sodelovanje bolnikov z visceralno boleznijo, bolnikov z blagim do zmernim srčnim popuščanjem (razred I ali II po NYHA) v anamnezi in bolnikov, ki so jemali zdravila, povezana z nižanjem praga za konvulzije, je bilo dovoljeno. Bolniki s konvulzijami v anamnezi ali stanjem, zaradi katerega so nagnjeni h konvulzijam, in bolniki z zmerno ali hudo bolečino zaradi raka prostate, so bili izključeni. Zdravljenje v okviru študije se je nadaljevalo do napredovanja bolezni (radiografsko potrjeno napredovanje bolezni, pojav z okostjem povezanega dogodka ali klinično napredovanje) in uvedbe citotoksične kemoterapije ali preučevanega zdravila, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 71 let (razpon od 42 do 93) in porazdelitev glede na raso je bila 77 % belcev, 10 % Azijcev, 2 % črncev in 11 % druge ali neznane rase. Oseminšestdeset odstotkov (68 %) bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in 32 % bolnikov je imelo oceno stanja zmogljivosti po ECOG 1. Ocena bolečine ob izhodišču je bila 0 – 1 (asimptomatsko) pri 67 % bolnikov in 2–3 (blago simptomatsko) pri 32 % bolnikov, opredeljeno po skrajšanem vprašalniku BPI-SF (najhujša bolečina v zadnjih 24 urah na lestvici od 0 do 10). Približno 45 % bolnikov je imelo ob vstopu v študijo izmerljivo bolezen mehkega tkiva in 12 % bolnikov je imelo visceralne (pljuča in/ali jetra) metastaze.

Sočasna primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje in preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS – radiographic progression-free survival). Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so korist ocenili tudi s pomočjo časa do uvedbe citotoksične

kemoterapije, najboljšega celokupnega odziva mehkega tkiva, časa do pojava prvega z okostjem povezanega dogodka, odziva PSA (zmanjšanje za ≥ 50 % od izhodišča), časa do napredovanja PSA in časa do upada skupne ocene FACT-P.

Radiografsko napredovanje bolezni je bilo ocenjeno s pomočjo študij sekvenčnega slikanja po kriterijih PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (za kostne lezije) in/ali kriterijih RECIST različica 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (za lezije v mehkem tkivu). Pri analizi rPFS so uporabili centralno pregledane radiografske ocene napredovanja bolezni.

V vnaprej določenih vmesnih analizah celokupnega preživetja, po opaženih 540 primerih smrti, je zdravljenje z enzalutamidom pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v primerjavi z zdravljenjem s placebom, z 29,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti [ROg = 0,706 (95 % IZ: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Ko je bilo opaženih 784 primerov smrti, je bila narejena posodobljena analiza preživetja. Rezultati analize so bili skladni z rezultati vmesnih analiz (preglednica 5). V posodobljeni analizi je nadaljnje terapije za zdravljenje metastatskega KORP, ki lahko podaljšajo skupno preživetje, prejelo 52 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 81 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

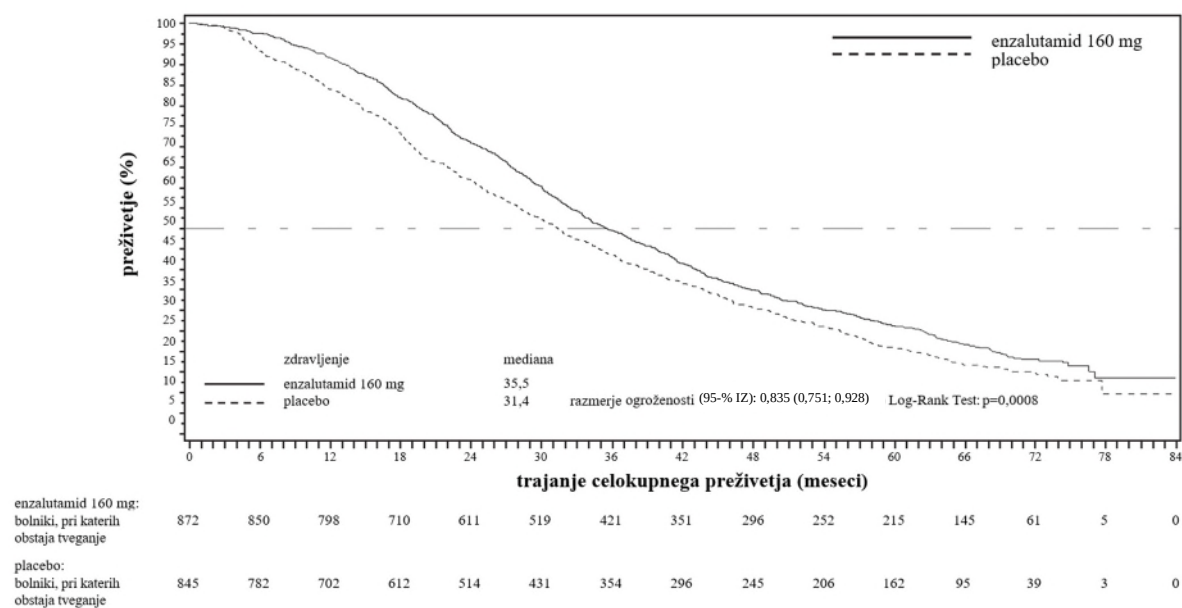
Končna analiza podatkov 5-letnega preskušanja PREVAIL je pokazala, da se je pri prejemnikih enzalutamida v primerjavi s prejemniki placeba ohranilo statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja [ROg = 0,835 (95 % IZ: 0,75, 0,93), vrednost $p = 0,0008$], čeprav je 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prešlo na enzalutamid. 5-letni delež celokupnega preživetja je bil v skupini z enzalutamidom 26 % in v skupini s placebom 21 %.

Preglednica 5: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom ali placebom v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

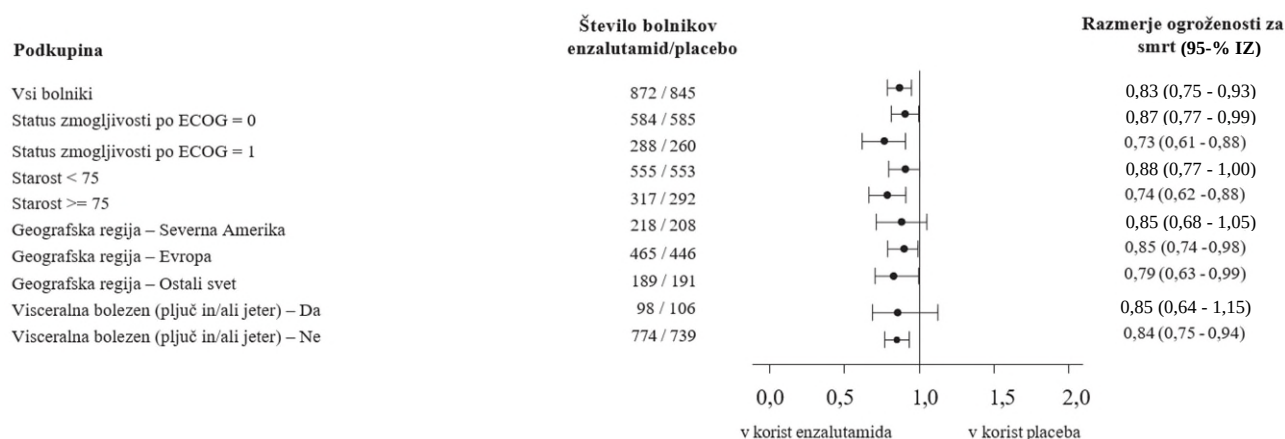
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vnaprej določena vmesna analiza		
Število smrti (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	32,4 (30,1; ND)	30,2 (28,0; ND)
vrednost p ¹	p < 0,0001	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Posodobljena analiza preživetja		
Število smrti (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	35,3 (32,2; ND)	31,3 (28,8; 34,2)
vrednost p ¹	p = 0,0002	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analiza 5-letnega preživetja		
Število smrti (%)	689 (79)	693 (82)
Mediana preživetja, v mesecih (95 % IZ)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
vrednost p ¹	p = 0,0008	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

ND = ni doseženo.

1. Vrednost p je dobljena na podlagi nestratificiranega log-rang testa.
2. Razmerje ogroženosti je dobljeno na podlagi nestratificiranega modela sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist enzalutamida.

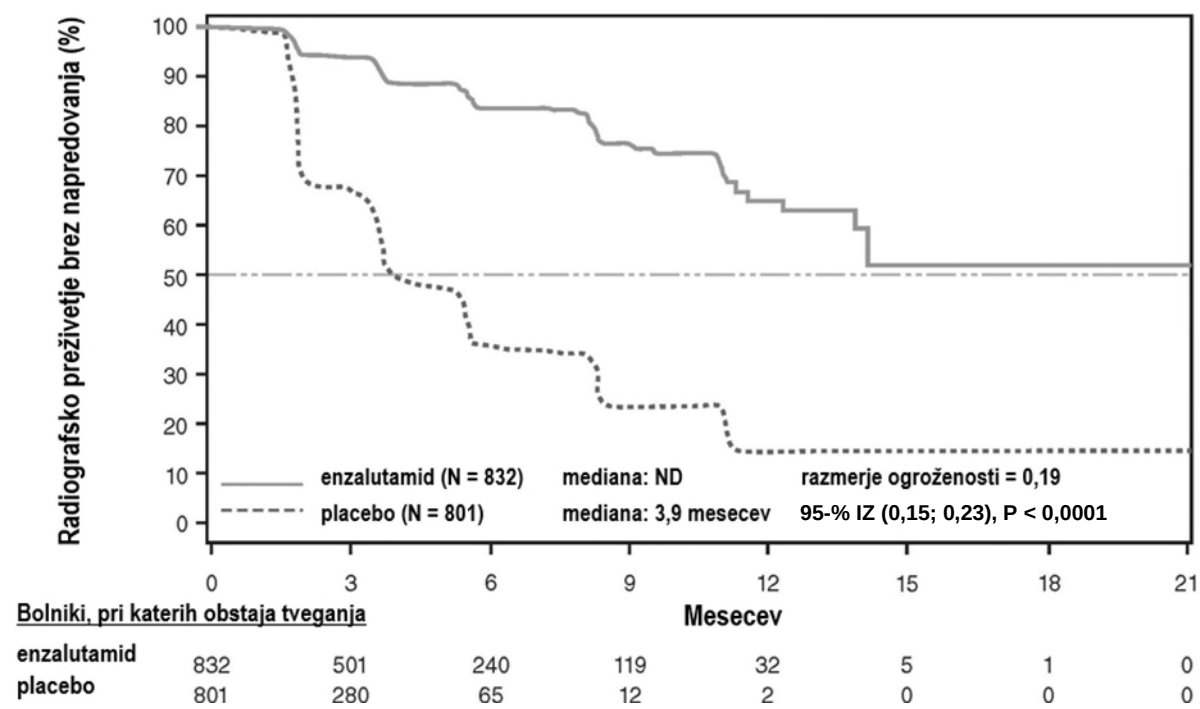


Slika 11: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja na podlagi 5-letne analize preživetja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)



Slika 12: 5-letna analiza celokupnega preživetja po podskupinah: razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

V vnaprej določenih analizah rPFS je bilo med zdravljenimi skupinami dokazano statistično značilno izboljšanje z 81,4-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja bolezni ali smrti [ROg = 0,19 (95 % IZ: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Dogodek je imelo sto osemnajst (14 %) bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, in 321 (40 %) bolnikov, ki so dobivali placebo. Mediani rPFS ni bil dosežen (95 % IZ: 13,8; ni bil dosežen) v skupini, zdravljeni z enzalutamidom. V skupini, ki je prejela placebo, je bil 3,9 meseca (95 % IZ: 3,7; 5,4) (slika 13). V vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov (npr. starost, status zmogljivosti po ECOG ob izhodišču, vrednosti PSA in LDH ob izhodišču, seštevke po Gleasonu ob diagnozi in visceralna bolezen ob presejanju) je bila dosežena konsistentna korist pri rPFS. Vnaprej določena analiza spremljanja rPFS na podlagi raziskovalčeve ocene radiografskega napredovanja bolezni je dokazala statistično značilno izboljšanje med zdravljenimi skupinami z 69,3-odstotnim zmanjšanjem tveganja radiografskega napredovanja bolezni ali smrti [ROg = 0,31 (95 % IZ: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Mediano preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni je bilo 19,7 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,4 meseca v skupini s placebom.



V času primarne analize je bilo randomiziranih 1633 bolnikov.

Slika 13: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni v študiji PREVAIL (analiza z-namenom-zdravljenja)

Poleg sočasnih primarnih opazovanih dogodkov so bila statistično značilna izboljšanja dokazana tudi za naslednje prospektivno določene opazovane dogodke.

Mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil 28,0 meseca za bolnike, ki so prejeli enzalutamid, in 10,8 meseca za bolnike, ki so prejeli placebo [ROg = 0,35 (95 % IZ: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Delež bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, z merljivo boleznijo ob izhodišču, ki so imeli objektivni odziv mehkega tkiva, je bil 58,8 % (95 % IZ: 53,8; 63,7) v primerjavi s 5,0 % (95 % IZ: 3,0; 7,7) bolnikov, ki so dobivali placebo. Absolutna razlika v objektivnem odzivu mehkega tkiva med krakoma z enzalutamidom in placebom je bila [53,9 % (95 % IZ: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. O celovitih odzivih so poročali pri 19,7 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi z 1,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in o delnih odzivih so poročali pri 39,1 % bolnikov, zdravljenih z enzalutamidom, v primerjavi s 3,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Enzalutamid je značilno zmanjšal tveganje pojava prvega z okostjem povezanega dogodka za 28 % [ROg = 0,718 (95 % IZ: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti zaradi raka prostate, patološki zlom kosti, utesnitev hrbtenjače ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 587 z okostjem povezanih dogodkov, 389 (66,3 %) od teh dogodkov je bilo obsevanje kosti, 79 dogodkov (13,5 %) kompresija hrbtne mozga, 70 dogodkov (11,9 %) patološki zlom kosti, 45 dogodkov (7,6 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 22 dogodkov (3,7 %) operacija kosti.

Pri bolnikih, ki so dobivali enzalutamid, je bila dokazana značilno višja skupna stopnja odziva PSA (opredeljeno kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodišča), v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo, 78,0 % v primerjavi s 3,5 % (razlika = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediani čas do napredovanja PSA po kriteriju PCWG2 je bil 11,2 meseca za bolnike, zdravljene z enzalutamidom, in 2,8 meseca za bolnike, ki so dobivali placebo [ROg = 0,17 (95 % IZ: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Zdravljenje z enzalutamidom je zmanjšalo tveganje upada skupne ocene FACT-P za 37,5 % v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$). Mediani čas do upada skupne ocene FACT-P je bil 11,3 meseca v skupini z enzalutamidom in 5,6 meseca v skupini s placebom.

Študija CRPC2 (AFFIRM) (bolniki z metastatskim KORP, ki so predhodno dobivali kemoterapijo)

Učinkovitost in varnost enzalutamida pri bolnikih z metastatskim KORP, ki so prejeli docetaksel in so uporabljali analog LHRH ali so opravili orhidektomijo, so ocenili v randomiziranem, s placebom kontroliranim multicentričnem kliničnem preskušanju 3. faze. Skupno 1199 bolnikov so v razmerju 2 : 1 randomizirali na prejetje enzalutamida peroralno v odmerku 160 mg enkrat na dan ($n = 800$) ali na prejetje placeba enkrat na dan ($n = 399$). Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati prednizon (dovoljeni največji dnevni odmerek je bil 10 mg prednizona ali ekvivalenta), ni pa bila uporaba prednizona zahtevana. Bolniki, randomizirani v en ali drug krak, so nadaljevali zdravljenje do napredovanja bolezni (ki je bilo opredeljeno kot radiografsko potrjeno napredovanje bolezni ali pojav z okostjem povezanega dogodka) oziroma do uvedbe novega sistemskega antineoplastičnega zdravljenja, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali umika.

Naslednje demografske značilnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti njihove bolezni so bile med terapevtskima krakoma uravnotežene. Mediana starost je bila 69 let (razpon: od 41 do 92). Porazdelitev po rasah je bila: 93 % belcev, 4 % črncev, 1 % Azijcev in 2 % drugih. Stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0–1 pri 91,5 % bolnikov in 2 pri 8,5 % bolnikov; 28 % je imelo povprečno oceno na osnovi kratkega vprašalnika o bolečini (BPI – Brief Pain Inventory) ≥ 4 (povprečna vrednost bolnikove najhujše bolečine v predhodnih 24 urah, izračunana za sedem dni pred randomizacijo). Večina (91 %) bolnikov je imela metastaze v kosteh, 23 % pa jih je imelo visceralno prizadetost pljuč in/ali jeter. Ob vstopu v študijo je imelo samo napredovanje PSA 41 % randomiziranih bolnikov, radiografsko napredovanje bolezni pa je imelo 59 % bolnikov. Enainpetdeset odstotkov (51 %) bolnikov je ob izhodišču prejelo difosfonate.

Študija AFFIRM ni vključila bolnikov s stanji, ki bi lahko povečala nagnjenost h konvulzijam (glejte poglavje 4.8), ali uporabo zdravil, za katera je znano, da znižajo prag za konvulzije. Prav tako ni vključila bolnikov s klinično pomembnimi kardiovaskularnimi boleznimi, npr. z neurejeno hipertenzijo, nedavnim miokardnim infarktom ali nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem razreda III ali IV po NYHA (razen če je bil iztisni delež ≥ 45 %), klinično pomembnimi motnjami srčnega ritma ali AV-blokom (brez stalnega srčnega spodbujevalnika).

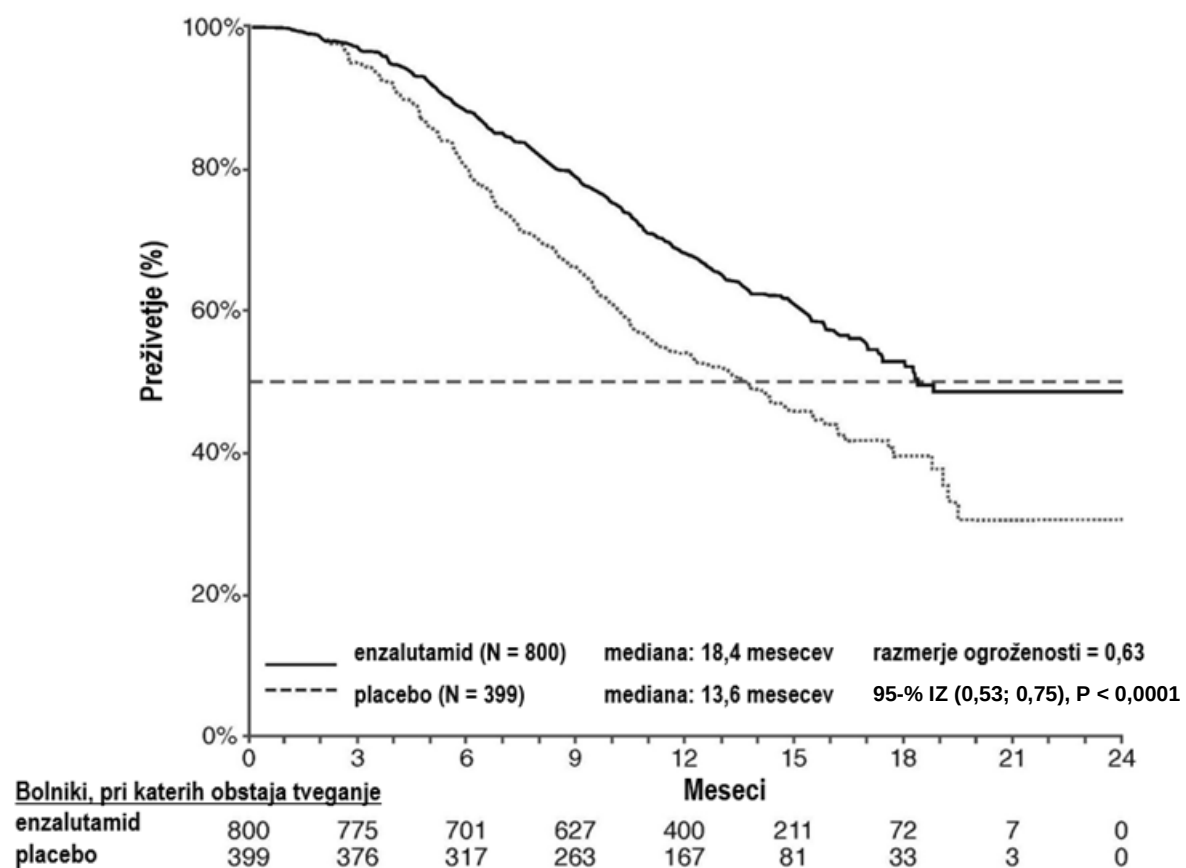
V protokolu vnaprej določena vmesna analiza po 520 smrtih je pri bolnikih, ki so prejeli enzalutamid, pokazala statistično značilno superiornost glede celokupnega preživetja v primerjavi s placebom (preglednica 6 in sliki 14 in 15).

Preglednica 6: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih ali z enzalutamidom ali s placebom v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja [ITT])

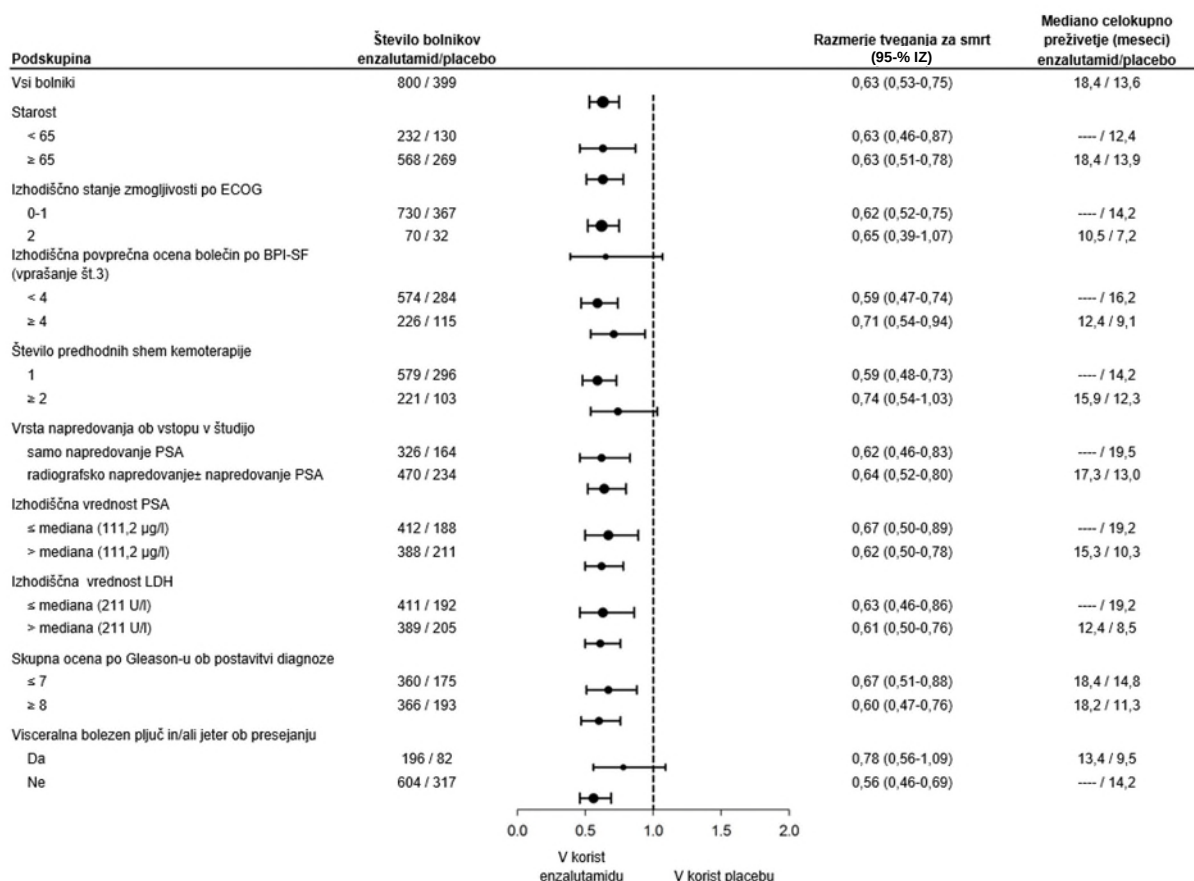
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Smrti (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	18,4 (17,3; ND)	13,6 (11,3; 15,8)
Vrednost p^1	$p < 0,0001$	
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

ND = ni doseženo.

1. Vrednost p je dobljena na podlagi log-rang testa s stratifikacijo po oceni stanja zmogljivosti ECOG (0 – 1 v primerjavi z 2) in povprečno oceno bolečine (< 4 v primerjavi z ≥ 4).
2. Razmerje ogroženosti je dobljeno na podlagi stratificiranega modela sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist enzalutamida.



Slika 14: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji AFFIRM (analiza z-namenom-zdravljenja)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: skrajšan vprašalnik za opis bolečine.
PSA: prostatični specifični antigen.

Slika 15: Celokupno preživetje po podskupinah v študiji AFFIRM – razmerje ogroženosti in 95 % interval zaupanja

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so bili v korist enzalutamida tudi ključni sekundarni opazovani dogodki (napredovanje PSA, preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni in čas do prvega z okostjem povezanega dogodka) in so bili statistično značilni po korekciji za večkratna testiranja.

Preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni, ki ga je ocenil raziskovalec na podlagi RECIST v1.1 za mehka tkiva in pojav 2 ali več kostnih lezij na slikanjih kosti, je bilo pri prejemnikih enzalutamida 8,3 meseca in pri prejemnikih placeba 2,9 meseca [ROg = 0,40 (95 % IZ: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analiza je zajela 216 smrti brez dokumentiranega napredovanja in 645 dokumentiranih dogodkov napredovanja; od tega jih je bilo 303 (47 %) posledica napredovanja v mehkih tkivih, 268 (42 %) napredovanja kostnih lezij in 74 (11 %) napredovanja tako v mehkih tkivih kot kostnih lezij.

Med prejemniki enzalutamida se je PSA znižal za 50 % pri 54,0 % bolnikov in za 90 % pri 24,8 % bolnikov, med prejemniki placeba pa za 50 % pri 1,5 % in za 90 % pri 0,9 % bolnikov ($p < 0,0001$). Mediani čas do napredovanja PSA je bil med prejemniki enzalutamida 8,3 meseca in med prejemniki placeba 3,0 mesece [ROg = 0,25 (95 % IZ: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Mediani čas do prvega z okostjem povezanega dogodka je bil med prejemniki enzalutamida 16,7 meseca in med prejemniki placeba 13,3 meseca [ROg = 0,69 (95 % IZ: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot obsevanje ali operacija kosti, patološki zlom kosti, kompresija hrbtne mozga ali sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin. Analiza je zajela 448 z okostjem povezanih dogodkov; 277 (62 %) od teh dogodkov je bilo obsevanj kosti, 95 dogodkov (21 %) kompresija hrbtne mozga, 47 dogodkov (10 %) patološki zlom

kosti, 36 dogodkov (8 %) sprememba antineoplastičnega zdravljenja za zdravljenje kostnih bolečin in 7 dogodkov (2 %) operacija kosti.

Študija 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu pri bolnikih z mKORP)

To je bila neprimerjalna raziskava z enim krakom pri 214 bolnikih z napredujočim mKORP, ki so prejeli enzalutamid (160 mg enkrat dnevno) po vsaj 24 tednih predhodnega zdravljenja z abirateron acetatom in prednizonom. Mediano preživetje brez radiografsko potrjenega napredovanja bolezni (rPFS), ki je bilo primarni cilj študije, je bilo 8,1 meseca (95 % IZ: 6,1; 8,3). Mediano skupno preživetje ni bilo doseženo. Odziv PSA (opredeljen kot zmanjšanje za ≥ 50 % od izhodišča) je bil 22,4 % (95 % IZ: 17,0; 28,6).

Za 69 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 7,9 meseca (95 % IZ: 5,5; 10,8). Odziv PSA je bil 23,2 % (95 % IZ: 13,9; 34,9).

Za 145 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je bil mediani rPFS 8,1 meseca (95 % IZ: 5,7; 8,3). Odziv PSA je bil 22,1 % (95 % IZ: 15,6; 29,7).

Čeprav so imeli nekateri bolniki omejen odziv na zdravljenje z enzalutamidom po abirateronu, razlog za to ugotovitev trenutno ni znan. Glede na načrt raziskave ni možno prepoznati bolnikov, ki bi imeli največje koristi od zdravljenja, niti ni možno prepoznati, v kakšnem zaporedju naj se uporabljata enzalutamid in abirateron, da bi bilo to najbolj optimalno.

Starejši bolniki

Od 5110 bolnikov v kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so prejeli enzalutamid, jih je bilo 3988 (78 %) starih 65 let ali več in 1703 (33 %) starih 75 let ali več. Med temi starejšimi bolniki in mlajšimi bolniki v celoti niso opazili razlik glede varnosti in učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z enzalutamidom za vse podskupine pediatrične populacije pri karcinomu prostate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enzalutamid je slabo topen v vodi. Topnost enzalutamida je povečana s pomočjo kaprilat kaprinat makrogolglicerola kot emulgatorja/površinsko aktivne snovi. V predkliničnih študijah je bila absorpcija enzalutamida povečana, če je le-ta bil raztopljen v kaprilat kaprinat makrogolglicerolu.

Farmakokinetiko enzalutamida so ocenili pri bolnikih z rakom prostate in pri zdravih moških preiskovancih. Povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 5,8 dneva (razpon: od 2,8 do 10,2 dneva), stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v približno enem mesecu. Med vsakodnevno peroralno uporabo se enzalutamid kopiči približno 8,3-kratno v primerjavi s posameznim odmerkom. Dnevna nihanja koncentracije v plazmi so majhna (razmerje med največjo in najmanjšo 1,25). Očistek enzalutamida poteka predvsem s presnovo v jetrih. Pri tem nastane aktiven presnovek, ki je enako aktiven kot enzalutamid in v plazmi kroži s približno enako koncentracijo kot enzalutamid.

Absorpcija

Peroralno absorpcijo filmsko obloženih tablet enzalutamida so ocenili pri zdravih moških prostovoljcih po enkratnem 160-mg odmerku enzalutamida v filmsko obloženih tabletah in za napoved farmakokinetičnega profila v stanju dinamičnega ravnovesja sta bila uporabljena farmakokinetično modeliranje in simulacija. Na podlagi teh napovedi in drugih podpornih podatkov je mediani čas do dosežene največje koncentracije (C_{max}) enzalutamida v plazmi 2 uri (razpon: od 0,5 do 6 ur) in farmakokinetični profil enzalutamida in njegovih aktivnih presnovkov je v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo filmsko obloženih tablet podoben kot med uporabo mehkih kapsul enzalutamida. Po peroralni uporabi mehkih kapsul (160 mg enzalutamida na dan) pri bolnikih z

metastatskim KORP je bila povprečna C_{max} v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja za enzalutamid 16,6 µg/ml (KV 23 %) in za njegov aktivni presnovek 12,7 µg/ml (KV 30 %).

Na podlagi študije masnega ravnovesja pri človeku je bila peroralna absorpcija enzalutamida ocenjena na vsaj 84,2 %. Enzalutamid ni substrat efluksnih prenašalcev P-gp ali BCRP.

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije. V kliničnih preskušanjih so enzalutamid uporabljali ne glede na hrano.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve (V/F) enzalutamida je pri bolnikih po posameznem peroralnem odmerku 110 l (KV 29 %). Volumen porazdelitve enzalutamida je večji od volumna celotne telesne vode. To kaže na obsežno zunajžilno porazdelitev. Študije na glodalcih kažejo, da enzalutamid in njegov aktivni presnovek prehajata skozi krvno-možgansko pregrado.

Enzalutamid je 97- do 98-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Aktivni presnovek je 95-odstotno vezan na beljakovine v plazmi. *In vitro* ni prišlo do izpodrivanja pri vezavi na beljakovine med enzalutamidom in drugimi zdravili, ki se močno vežejo (varfarin, ibuprofen in salicilna kislina).

Biotransformacija

Enzalutamid se izdatno presnovi. V človeški plazmi sta dva glavna presnovka: N-desmetil-enzalutamid (aktiven) in karboksilnokislinski derivat (neaktiven). Enzalutamid se presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5); oba igrata vlogo pri nastanku aktivnega presnovka. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* presnovi v presnovek karboksilne kisline s karboksilesterazo 1, ki ima tudi manjšo vlogo pri presnovi enzalutamida v presnovek karboksilne kisline. N-desmetil enzalutamid se *in vitro* ni presnovil z encimi skupine CYP.

V pogojih klinične uporabe enzalutamid močno inducira CYP3A4, zmerno inducira CYP2C9 in CYP2C19 ter nima klinično pomembnega vpliva na CYP2C8 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Povprečni navidezni očistek (CL/F) enzalutamida je pri bolnikih od 0,520 do 0,564 l/h. Po peroralni uporabi ^{14}C -enzalutamida se 84,6 % radioaktivnosti izloči do 77. dne po odmerku: 71,0 % v urinu (v prvi vrsti kot neaktivni presnovek in le v sledih kot enzalutamid in aktivni presnovek), 13,6 % pa v blatu (0,39 % odmerka kot nespremenjeni enzalutamid).

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid ni substrat OATP1B1, OATP1B3 ali OCT1; in N-desmetil enzalutamid ni substrat za P-gp ali BCRP.

Podatki *in vitro* kažejo, da enzalutamid in njegovi glavni presnovki v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ali OAT1.

Linearnost

V razponu odmerkov od 40 do 160 mg niso opazili večjih odklonov od sorazmernosti odmerku. C_{min} enzalutamida in aktivnega presnovka sta pri posameznih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja ostali stalni med več kot eno leto trajajočim kroničnim zdravljenjem. To kaže na časovno linearno farmakokinetiko, potem ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja.

Okvara ledvic

Formalne študije enzalutamida pri okvari ledvic niso izvedli. Bolniki s kreatininom v serumu $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) so bili izključeni iz kliničnih študij. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z izračunano vrednostjo očistka kreatinina ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$ (ocenjeno s formulo po Cockcroftu in Gaultu)). Enzalutamida niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) ali končno odpovedjo ledvic; pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. Ni verjetno, da bi intermitentna hemodializa ali kontinuirana ambulantna peritonealna dializa odstranili enzalutamid v pomembni meri.

Okvara jeter

Okvara jeter ni imela izrazitega vpliva na celokupno izpostavljenost enzalutamidu ali njegovim aktivnim presnovkom. Vseeno je bil razpolovni čas enzalutamida pri bolnikih s hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravo kontrolo podvojen (10,4 dneva v primerjavi s 4,7 dneva), kar je lahko povezano s povečano porazdelitvijo v tkivih.

Farmakokinetiko enzalutamida so raziskali pri preiskovancih z izhodiščno blago (Child-Pugh A; $N = 6$), zmerno (Child-Pugh B; $N = 8$) ali hudo (Child-Pugh C; $N = 8$) okvaro jeter in 22 usklajenih primerjalnih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Po enkratnem peroralnem odmerku enzalutamida (160 mg) se je pri bolnikih z blago okvaro jeter AUC enzalutamida povečala za 5 %, C_{max} pa za 24 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 29 %, C_{max} pa zmanjšala za 11 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 5 %, C_{max} pa zmanjšala za 41 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino. Skupna AUC nevezanega enzalutamida in njegovega aktivnega presnovka se je pri bolnikih z blago okvaro jeter povečala za 14 % in C_{max} za 19 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se je AUC povečala za 14 % in C_{max} zmanjšala za 17 %, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa se je AUC povečala za 34 % in C_{max} zmanjšala za 27 % v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

Rasa

Večina bolnikov v kontroliranih kliničnih študijah ($> 75 \%$) je bila belcev. Farmakokinetični podatki, zbrani v študijah pri japonskih in kitajskih bolnikih z rakom prostate, ne kažejo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med populacijami. Podatki ne zadoščajo za ocenitev možnih razlik v farmakokinetiki enzalutamida pri drugih rasah.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri starejši populaciji ni pokazala, da bi starost klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko enzalutamida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje enzalutamida bregim mišim je povzročilo večjo incidenco embrio-fetalnih smrti in zunanjih sprememb ter sprememb okostja. Reprodukcijskih študij z enzalutamidom niso izvedli. A v študijah na podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so zabeležili atrofijo, aspermijo/hipospermijo in hipertrofijo/hiperplazijo reproduktivnega sistema. To se sklada s farmakološkim delovanjem enzalutamida. V študijah na miših (4 tedni), podganah (4 in 26 tednov) in psih (4, 13 in 39 tednov) so bile z enzalutamidom povezane spremembe reproduktivnih organov zmanjšanje mase organov z atrofijo prostate in epididimisa. Hipertrofijo in/ali hiperplazijo Leydigovih celic so opazili pri miših (4 tedni) in psih (39 tednov). Med drugimi spremembami reproduktivnih tkiv so bile hipertrofija/hiperplazija hipofize in atrofija seminalnih vezikul pri podganah ter testikularna hipospermija in degeneracija semenskih tubulov pri psih. Razlike med spoloma so opazili v mlečnih žlezah podgan (atrofija pri samcih in lobularna hiperplazija pri samicah). Spremembe reproduktivnih organov obeh živalskih vrst so se skladale s farmakološko aktivnostjo enzalutamida in so izginile ali so se delno popravile po 8-tedenskem obdobju okrevanja. Drugih pomembnih sprememb v klinični

patologiji ali histopatologiji katerega koli drugega organskega sistema (vključno z jetri) ni bilo ne pri eni ne pri drugi vrsti.

Študije pri brejih podganah so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki prenašajo tudi na zarodke. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega ^{14}C -enzalutamida podganam v 14. dnevu brejosti v odmerku 30 mg/kg (~1,9-kratnik največjega človeškega odmerka) je najvišja vrednost radioaktivnosti pri plodu dosežena 4 ure po dajanju in je bila nižja od vrednosti v plazmi samice. Razmerje tkivo/plazma je bilo 0,27. V 72 urah po dajanju je bila radioaktivnost v plodu znižana na 0,08-kratnik maksimalne koncentracije.

Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri podganah. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega ^{14}C -enzalutamida podganam v laktaciji v odmerku 30 mg/kg (~1,9-kratnik največjega človeškega odmerka), je najvišja vrednost radioaktivnosti v mleku dosežena 4 ure po dajanju in je bila do 3,54-krat višja od koncentracije v plazmi samice. Rezultati študije so tudi pokazali, da se enzalutamid in/ali njegovi presnovki z mlekom prenesejo v tkiva mladičev podgan in se posledično izločijo.

Enzalutamid v standardni skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo* ni imel genotoksičnih učinkov. Šestmesečna študija na transgenskih miših rasH2 ni pokazala kancerogenega potenciala enzalutamida (odsotnost neoplastičnih sprememb) v odmerkih do 20 mg/kg na dan ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), s katerimi je bila v plazmi dosežena raven izpostavljenosti podobna klinični izpostavljenosti ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$) pri bolnikih z mKORP, ki prejemajo 160 mg na dan.

Vsakodnevna 2-letna uporaba enzalutamida je pri podganah povečala pojavnost neoplastičnih sprememb. Te so vključevale benigni timom, fibroadenom mlečnih žlez, benigne tumorje Leydigovih celic v testisih ter papilom urotelija in karcinom sečnega mehurja pri samcih, oz. benigne tumorje granuloznih celic jajnika pri samicah, ter adenom distalnega dela hipofize pri obeh spolih. Pomembnosti ugotovitve timoma, adenoma hipofize in fibroadenoma mlečnih žlez, kot tudi papiloma urotelija ter karcinoma sečnega mehurja za ljudi ni mogoče izključiti.

Enzalutamid *in vitro* ni bil fototoksičen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1) tipa A (vsebuje tudi natrijev lavrilsulfat in polisorbat 80)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
celuloza, mikrokristalna
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza 2910
makrogol MW 3350
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

40 mg in 80 mg filmsko obložene tablete

3 leta

160 mg filmsko obložene tablete

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

40 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 112 filmsko obloženih tablet.
Koledarsko pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 112 filmsko obloženih tablet.

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, ki vsebuje 1 × 112 filmsko obloženih tablet.

80 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.
Koledarsko pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, ki vsebuje 1 × 56 filmsko obloženih tablet.

160 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.
Koledarsko pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC pretisnimi omoti, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Pakiranje z aluminij-OPA/alu/PVC deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, ki vsebuje 1 × 28 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Z zdravilom Enzalutamid Viatrix ne smejo rokovati druge osebe razen bolnika ali njegovih negovalcev. Zaradi svojega mehanizma delovanja in embriofetotoksičnosti, opažene pri miših, lahko zdravilo Enzalutamid Viatrix škoduje razvijajočemu se plodu. Ženske, ki so noseče ali bi lahko zanosile, ne smejo rokovati z zlomljenimi ali poškodovanimi tabletami zdravila Enzalutamid Viatrix brez zaščite, npr. rokavic (glejte poglavje 5.3).

Filmsko obloženih tablet se ne sme gristi, lomiti oziroma drobiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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
Grčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg enzalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

112 filmsko obloženih tablet

1 × 112 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enzalutamid Viartis 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNIH OMOTIH**PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

[Samo za koledarsko pakiranje]

PON	PON	PON	PON
TOR	TOR	TOR	TOR
SRE	SRE	SRE	SRE
ČET	ČET	ČET	ČET
PET	PET	PET	PET
SOB	SOB	SOB	SOB
NED	NED	NED	NED

[Samo za pakiranje z deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki]

peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg enzalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

56 filmsko obloženih tablet

1 × 56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enzalutamid Viartis 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

[Samo za koledarsko pakiranje]

PON	PON
TOR	TOR
SRE	SRE
ČET	ČET
PET	PET
SOB	SOB
NED	NED

[Samo za pakiranje z deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki]

peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg enzalutamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet

1 × 28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enzalutamid Viartis 160 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Enzalutamid Viartis 160 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

[Samo za koledarsko pakiranje]

PON	PON
TOR	TOR
SRE	SRE
ČET	ČET
PET	PET
SOB	SOB
NED	NED

[Samo za pakiranje z deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki]

peroralna uporaba

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete
Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete
Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete
enzalutamid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Enzalutamid Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Enzalutamid Viatris
3. Kako jemati zdravilo Enzalutamid Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enzalutamid Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Enzalutamid Viatris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enzalutamid Viatris vsebuje učinkovino enzalutamid. Zdravilo Enzalutamid Viatris uporabljamo za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate:

- ki se ne odziva več na hormonsko zdravljenje ali na kirurško zdravljenje za znižanje testosterona
ali
- ki se je razširil v druge dele telesa in se odziva na hormonsko zdravljenje ali kirurško zdravljenje za znižanje testosterona
ali
- ki so predhodno prestali odstranitev prostate ali so imeli obsevanje in imajo hitro naraščajočo vrednost PSA, vendar se pri njih rak ni razširil v druge dele telesa in se odziva na hormonsko zdravljenje za znižanje testosterona.

Kako deluje zdravilo Enzalutamid Viatris

Zdravilo Enzalutamid Viatris deluje tako, da prepreči delovanje hormonov, imenovanih androgeni (kot je testosteron). S preprečitvijo delovanja androgenov enzalutamid ustavi rast in delitev celic raka prostate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Enzalutamid Viatris

Ne jemljite zdravila Enzalutamid Viatris

- če ste alergični na enzalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali bi lahko zanosili (glejte „Nosečnost, dojenje in plodnost“).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Napadi krčev (konvulzije)

Napad krčev je bil opisan pri 6 od 1000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Enzalutamid Viatris, in pri manj kot 3 od 1000 bolnikov, ki so jemali placebo (glejte podpoglavje „Druga zdravila in zdravilo Enzalutamid Viatris“ spodaj ter poglavje 4, „Možni neželeni učinki“).

Če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo napade krčev ali ki lahko povečajo dovzetnost za napade krčev (glejte „Druga zdravila in zdravilo Enzalutamid Viatris“, spodaj).

Če doživite napad krčev med zdravljenjem:

Nemudoma obiščite zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da morate prenehati jemati zdravilo Enzalutamid Viatris.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Enzalutamid Viatris, so redko poročali o PRES, redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom (glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“).

Tveganje za nova rakava obolenja (druga primarna rakava obolenja)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enzalutamid Viatris, so poročali o pojavu novih (drugih) rakavih obolenjih, vključno z rakom sečnega mehurja in debelega črevesja.

Čim prej obiščite zdravnika, če opazite znake krvavenja iz prebavil, kri v seču ali imate pogosto občutek potrebe po uriniranju, med tem ko jemljete zdravilo Enzalutamid Viatris.

Težave pri požiranju v povezavi z obliko zdravila

Poročali so o bolnikih, ki so imeli težave pri požiranju tega zdravila, vključno z dušenjem. Težave pri požiranju ali primere dušenja so pogostejše opazili pri bolnikih, ki so prejeli kapsule, kar je lahko povezano z večjo velikostjo kapsule. Tablete pogoltnite cele z zadostno količino vode.

Pred začetkom jemanja zdravila Enzalutamid Viatris se posvetujte z zdravnikom:

- če so se pri vas po jemanju zdravila Enzalutamid Viatris ali drugih zdravil kdaj pojavili hud kožni izpuščaj ali luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih;
- če jemljete kakšna zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, acenokumarol, klopidoogrel);
- če prejimate kemoterapijo (npr. docetaksel);
- če imate težave z jetri;
- če imate težave z ledvicami.

Obvestite zdravnika, če imate kar koli od naštetega:

Kakršna koli srčno-žilna stanja, vključno s težavami srčnega ritma (aritmije), ali se zdravite z zdravili zaradi teh stanj. Tveganje za težave srčnega ritma je lahko povečano, ko uporabljate zdravilo Enzalutamid Viatris.

Če ste alergični na enzalutamid, se vam lahko pojavi izpuščaj ali otekanje obraza, jezika, ustnic ali žrela. Ne jemljite zdravila Enzalutamid Viatris, če ste alergični na enzalutamid ali katero koli sestavino tega zdravila.

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Enzalutamid Viatris so poročali o resnih kožnih izpuščajih ali luščenju kože, ter o mehurjih in/ali razjedah v ustih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Če se je pri vas pojavil kateri koli od simptomov, povezanih s temi hudimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4, nehaite jemati zdravilo Enzalutamid Viatris in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če kaj od naštetega velja za vas, ali če niste prepričani, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Enzalutamid Viatris

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Poznati morate imena zdravil, ki jih jemljete. Njihov seznam imejte pri sebi, da ga boste pokazali svojemu zdravniku, ko vam bo predpisal kakšno novo zdravilo. Nobenega zdravila ne začnite in ne nehajte jemati, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravilo Enzalutamid Viatris.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Jemanje teh zdravil hkrati z zdravilom Enzalutamid Viatris lahko poveča tveganje za napade krčev:

- določena zdravila za zdravljenje astme in drugih bolezni dihal (npr. aminofilin, teofilin),
- zdravila za zdravljenje nekaterih psihiatričnih motenj, npr. depresije ali shizofrenije (npr. klopazapin, olanzapin, risperidon, ziprazidon, bupropion, litij, klorpromazin, mesoridazin, tioridazin, amitriptilin, dezipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin),
- določena zdravila za zdravljenje bolečin (npr. petidin).

Obvestite zdravnika, če jemljete naslednja zdravila. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Enzalutamid Viatris, ali pa lahko zdravilo Enzalutamid Viatris vpliva na učinek teh zdravil.

To vključuje določena zdravila za:

- zniževanje holesterola (npr. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin),
- zdravljenje bolečin (npr. fentanil, tramadol),
- zdravljenje raka (npr. kabazitaksel),
- zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valprojska kislina),
- zdravljenje določenih psihiatričnih motenj, npr. hude anksioznosti ali shizofrenije (npr. diazepam, midazolam, haloperidol),
- zdravljenje motenj spanja (npr. zolpidem),
- zdravljenje srčnih bolezni ali za znižanje krvnega tlaka (npr. bisoprolol, digoksin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil),
- zdravljenje resnih vnetnih bolezni (npr. deksametazon, prednizolon),
- zdravljenje okužbe s HIV (npr. indinavir, ritonavir),
- zdravljenje bakterijskih okužb (npr. klaritromicin, doksiciklin),
- zdravljenje bolezni ščitnice (npr. levotiroksin),
- zdravljenje protina (npr. kolhicin),
- zdravljenje težav z želodcem (npr. omeprazol),
- preprečevanje srčnih bolezni ali možganske kapi (npr. dabigatraneteksilat),
- preprečevanje zavrnitve presajenih organov (npr. takrolimus).

Zdravilo Enzalutamid Viatris lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil za zdravljenje težav srčnega ritma (npr. kinidin, prokainamid, amjodaron in sotalol) ali lahko pri sočasni uporabi z nekaterimi zdravili [npr. metadon (uporablja se za lajšanje bolečine in je del zdravljenja odvisnosti od drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotiki (uporabljajo se za resne duševne bolezni)] poveča tveganje za težave srčnega ritma.

Če jemljete katero od zgoraj naštetih zdravil, morate to povedati svojemu zdravniku. Morda vam bo moral spremeniti odmere zdravila Enzalutamid Viatris ali kakšnih drugih zdravil, ki jih jemljete.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Zdravilo Enzalutamid Viatris ni namenjeno za uporabo pri ženskah.** Če nosečnica vzame to zdravilo, lahko to škoduje nerojenemu otroku ali privede do morebitne prekinitve nosečnosti. Tega zdravila ne smejo jemati noseče ženske, ženske, ki bi lahko zanosile, in ženske, ki dojijo. To zdravilo lahko vpliva na moško plodnost.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem s tem zdravilom in še 3 mesece po zdravljenju pri spolnih odnosih uporabljati kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko sredstvo. Če imate spolne odnose z nosečo žensko, morate uporabljati kondom, da boste zaščitili nerojenega otroka.
- Ženske-negovalke glejte poglavje 3, „Kako jemati zdravilo Enzalutamid Viatris“, za navodila o ravnanju in uporabi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Enzalutamid Viatris ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Enzalutamid Viatris, so poročali o napadih krčev.

Če je pri vas večje tveganje za pojav napadov, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Zdravilo Enzalutamid Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Enzalutamid Viatris

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 160 mg (štiri 40-mg filmsko obložene tablete ali dve 80-mg filmsko obloženi tableti ali ena 160-mg filmsko obložena tableta), tablete je treba zaužiti hkrati, enkrat na dan.

Jemanje zdravila Enzalutamid Viatris

- Tablete pogoltnite cele in z zadostno količino vode.
- Tablete pred zaužitjem ne smete lomiti, drobiti ali žvečiti.
- Zdravilo Enzalutamid Viatris lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Z zdravilom Enzalutamid Viatris ne sme rokovati nobena druga oseba razen bolnika ali njegovih negovalcev. Ženske, ki so noseče ali bi lahko zanosile, ne smejo rokovati z zlomljenimi ali poškodovanimi tabletami zdravila Enzalutamid Viatris brez zaščite, npr. rokavic.

Med jemanjem zdravila Enzalutamid Viatris vam lahko zdravnik predpiše tudi jemanje drugih zdravil.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Enzalutamid Viatris, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisano, nehajte jemati zdravilo Enzalutamid Viatris in se posvetujte s svojim zdravnikom. Poveča se vam lahko tveganje za napade krčev (konvulzije) ali druge neželene učinke.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Enzalutamid Viatris

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Enzalutamid Viatris ob običajnem času, vzemite svoj običajni odmerek, čim se spomnite.
- Če ste pozabili vzeti zdravilo Enzalutamid Viatris že ves dan, vzemite svoj običajni odmerek naslednji dan.
- Če ste pozabili vzeti zdravilo Enzalutamid Viatris več kot en dan, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Enzalutamid Viatris

Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Napadi krčev (konvulzije)

Napad krčev je bil opisan pri 6 od 1000 bolnikov, ki so jemali zdravilo Enzalutamid Viatris, in pri manj kot 3 od 1000 bolnikov, ki so jemali placebo.

Napad krčev je verjetnejši, če vzamete večji odmerek tega zdravila od priporočenega, če jemljete nekatera druga zdravila, ali če imate večje tveganje za napad krčev kot običajno.

Če se vam pojavi napad krčev, čim prej obiščite svojega zdravnika. Zdravnik se bo morda odločil, da morate prenehati jemati zdravilo Enzalutamid Viatris.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Enzalutamid Viatris, so redko poročali o PRES (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov), redkem, reverzibilnem stanju, ki vključuje možgane. Če imate napade krčev, poslabšanje glavobola, zmedenost, izgubo vida ali druge težave z vidom, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Med drugimi možnimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
glavobol, utrujenost, padci, zlomi kosti, vročinski oblivi, visok krvni tlak.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
občutek tesnobe, suha koža, srbenje, težave s spominom, zožitev srčnih arterij (ishemična srčna bolezen), povečanje dojk pri moških (ginekomastija), bolečina v prsnih bradavicah, občutljivost prsi, simptomi sindroma nemirnih nog (siljenje k premikanju delov telesa, običajno nog, ki ga ni mogoče obvladati), slabša zbranost, pozabljenost, sprememba okusa, težave z jasnim razmišljanjem.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
halucinacije, majhno število belih krvnih celic, povišane ravni jetrnih encimov pri krvni preiskavi (znak težav z jetri).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
bolečine v mišicah, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu, spremembe v EKG (podaljšanje QT intervala), težave pri požiranju tega zdravila, vključno z dušenjem, razdražen želodec, vključno s siljenjem na bruhanje (navzea), kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz spominja na tarčo s temno rdečo sredino in svetlo rdečimi obroči okrog nje (multiformni eritem), ali druga huda kožna reakcija, pri kateri so prisotne rdečkaste, tarči podobne ali krožne zaplate po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na področju spolovil in oči, pred katerimi se lahko pojavijo povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom), izpuščaj, bruhanje, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela, zmanjšanje števila krvnih ploščic (kar poveča tveganje za krvavitve ali modrice), driska, zmanjšan apetit.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Enzalutamid Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Enzalutamid Viatris

Učinkovina je enzalutamid.

Ena 40-mg filmsko obložena tableta zdravila Enzalutamid Viatris vsebuje 40 mg enzalutamida.

Ena 80-mg filmsko obložena tableta zdravila Enzalutamid Viatris vsebuje 80 mg enzalutamida.

Ena 160-mg filmsko obložena tableta zdravila Enzalutamid Viatris vsebuje 160 mg enzalutamida.

Druge sestavine so:

- Jedro tablete: kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1) tipa A (vsebuje tudi natrijev lavrilsulfat in polisorbit 80), koloidni brezvodni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2, „Zdravilo Enzalutamid Viatris vsebuje natrij“) in magnezijev stearat.
- Obloga tablete: hipromeloza 2910, makrogol MW 3350, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in smukec.

Izgled zdravila Enzalutamid Viatris in vsebina pakiranja

Enzalutamid Viatris 40 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene tablete okrogle oblike, z vtisnjeno oznako „40“ na eni strani, s premerom približno 10 mm. Na voljo so v škatlah s pretisnimi omoti po 112 tablet, koledarskimi pretisnimi omoti, ki vsebujejo 112 tablet, ali deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1 × 112 tablet.

Enzalutamid Viatris 80 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene tablete ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „80“ na eni strani, z dimenzijami približno 17 × 9 mm. Na voljo so v škatlah s pretisnimi omoti po 56 tablet, koledarskimi pretisnimi omoti, ki vsebujejo 56 tablet, ali deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1 × 56 tablet.

Enzalutamid Viatris 160 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene tablete ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „160“ na eni strani, z dimenzijami približno 23 × 11 mm. Na voljo so v škatlah s pretisnimi omoti po 28 tablet, koledarskimi pretisnimi omoti, ki vsebujejo 28 tablet, ali deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1 × 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited

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

Proizvajalec

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, Grčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

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

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.