

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten
Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg enzalutamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “40” aan één zijde, met een diameter van ongeveer 10 mm

Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, filmomhulde tabletten, met de inscriptie “80” aan één zijde, met een afmeting van ongeveer 17 mm x 9 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enzalutamide Viatris is geïndiceerd:

- als monotherapie of in combinatie met androgeendeprivatietherapie voor de behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerd, hormoongevoelig prostaatkarcinoom (nmHSPC) met een hoog risico op biochemisch recidief (BCR) die niet in aanmerking komen voor salvage-radiotherapie (zie rubriek 5.1).
- in combinatie met androgeendeprivatietherapie voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd, hormoongevoelig prostaatkarcinoom (mHSPC) (zie rubriek 5.1).
- voor de behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerd hoogrisico-CRPC (castratieresistent prostaatkarcinoom) (zie rubriek 5.1).
- voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1).
- voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd CRPC bij wie de ziekte progressief was tijdens of na behandeling met docetaxel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met enzalutamide moet worden gestart en gemonitord door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de medische behandeling van prostaatkanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is 160 mg enzalutamide (vier filmomhulde tabletten van 40 mg of twee filmomhulde tabletten van 80 mg) als eenmaal daagse orale dosis.

Bij patiënten met CRPC of mHSPC die niet operatief zijn gecastreerd, dient chemische castratie met een ‘Luteinising Hormone-Releasing Hormone’ (LHRH)-analoog tijdens de behandeling te worden voortgezet.

Patiënten met nmHSPC met een hoog risico op BCR kunnen worden behandeld met Enzalutamide Viatris met of zonder een LHRH-analoog. Bij patiënten die Enzalutamide Viatris ontvangen met of zonder een LHRH-analoog, kan de behandeling worden onderbroken indien de PSA niet-detecteerbaar ($< 0,2$ ng/ml) is na 36 weken therapie. De behandeling dient te worden hervat wanneer de PSA is toegenomen tot $\geq 2,0$ ng/ml bij patiënten die eerder een radicale prostatectomie hebben ondergaan, of $\geq 5,0$ ng/ml bij patiënten die eerder primaire radiotherapie hebben ondergaan. Indien de PSA na 36 weken therapie detecteerbaar is ($\geq 0,2$ ng/ml), dient de behandeling te worden voortgezet (zie rubriek 5.1).

Als een patiënt Enzalutamide Viatris niet op het gebruikelijke tijdstip inneemt, dient de voorgeschreven dosis zo dicht mogelijk op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen. Als een patiënt een dosis van een hele dag mist, dient de behandeling de volgende dag met de gebruikelijke dagelijkse dosis te worden hervat.

Als een patiënt last krijgt van een \geq graad 3 toxiciteit of een onverdraaglijke bijwerking, dient de behandeling gestopt te worden gedurende één week of tot de symptomen verbeteren tot \leq graad 2. Vervolgens dient de behandeling, indien gerechtvaardigd, hervat te worden op dezelfde of een verlaagde dosis (120 mg of 80 mg).

Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers

Het gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers dient, indien mogelijk, te worden vermeden. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags. Als het gelijktijdig toedienen van de sterke CYP2C8-remmer wordt stopgezet, dient de dosis enzalutamide weer teruggebracht te worden naar de dosis zoals deze was voorafgaand aan het toedienen van de sterke CYP2C8-remmer (zie rubriek 4.5).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B of C). Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is echter waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van enzalutamide bij pediatrische patiënten voor de indicatie behandeling van volwassen mannen met CRPC, mHSPC of nmHSPC met een hoog risico op BCR.

Wijze van toediening

Enzalutamide Viatris is voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten Enzalutamide Viatris mogen niet worden versneden, verpulverd of gekauwd, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubriek 4.6 en 6.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op insult

Gebruik van enzalutamide is geassocieerd met insulten (zie rubriek 4.8). De beslissing over voortzetting van de behandeling bij patiënten die insulten ontwikkelen, dient per geval te worden genomen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Bij patiënten die enzalutamide kregen, zijn zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld (zie rubriek 4.8). PRES is een zeldzame, reversibele, neurologische aandoening, die zich kan presenteren met snel ontwikkelende symptomen waaronder insulten, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, met of zonder geassocieerde hypertensie. Een diagnose van PRES vereist een bevestiging door middel van beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur door magnetic resonance imaging (MRI). Het wordt aanbevolen om de behandeling met enzalutamide te stoppen bij patiënten bij wie zich PRES ontwikkelt.

Tweede primaire maligniteiten

Gevalen van tweede primaire maligniteiten zijn gemeld bij patiënten die in klinische studies met enzalutamide werden behandeld. In klinische fase 3-studies waren de meest frequent gemelde voorvallen bij met enzalutamide behandelde patiënten, en meer dan bij placebo, blaaskanker (0,3%), adenocarcinoom van het colon (0,2%), overgangscelcarcinoom (0,2%) en maligne melanoom (0,2%).

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij tekenen van gastro-intestinale bloeding, macroscopische hematurie, of andere symptomen zoals dysurie of urineaanandrang ontwikkelen tijdens de behandeling met enzalutamide.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Enzalutamide is een krachtige enzyminductor en kan leiden tot het verlies van werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden in rubriek 4.5). Daarom dient een evaluatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen uitgevoerd te worden bij het starten van de enzalutamidebehandeling. Gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van vele metaboliserende enzymen of transporters (zie rubriek 4.5), dienen over het algemeen vermeden te worden als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet makkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties.

Gelijktijdige toediening met warfarine en coumarine-achtige anticoagulantia dient te worden vermeden. Wanneer enzalutamide gelijktijdig wordt toegediend met een anticoagulans dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 (zoals warfarine of acenocoumarol), dient extra International Normalised Ratio (INR) monitoring te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat enzalutamide niet is onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Ernstige leverinsufficiëntie

Een toegenomen halfwaardetijd van enzalutamide is waargenomen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, waarschijnlijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie. De klinische relevantie van deze observatie blijft onbekend. Een langere tijd om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken wordt echter verwacht, en zowel de tijd tot maximaal farmacologisch effect als de tijd tot start en afname van de enzyminductie (zie rubriek 4.5) kan worden verlengd.

Recente hartaandoeningen

In de fase 3-studies werden patiënten uitgesloten met een recent myocardinfarct (in de voorgaande 6 maanden) of onstabiele angina (in de voorgaande 3 maanden), hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association (NYHA) behalve bij een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 45\%$, bradycardie of ongecontroleerde hypertensie. Hier dient rekening mee gehouden te worden wanneer enzalutamide bij deze patiënten wordt voorgeschreven.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes, te beoordelen voorafgaand aan de start van enzalutamide.

Gebruik in combinatie met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van enzalutamide met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld. Gelijktijdige toediening van enzalutamide heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van intraveneuze docetaxel (zie rubriek 4.5); een toename in het optreden van docetaxel-geïnduceerde neutropenie kan echter niet worden uitgesloten.

Ernstige huidreacties

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom, zijn gemeld met enzalutamide, die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Patiënten moeten op het moment van voorschrijven worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en daarna nauwlettend worden gemonitord op huidreacties. Indien zich tekenen en symptomen voordoen die wijzen op deze reactie, dient de inname van enzalutamide onmiddellijk te worden gestaakt en dient een andere passende behandeling te worden overwogen.

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties zijn waargenomen met enzalutamide, zich manifesterend met symptomen als, maar niet beperkt tot, huiduitslag of gelaats-, tong-, lip- of farynxoedeem (zie rubriek 4.8).

Enzalutamide als monotherapie bij patiënten met nmHSPC met een hoog risico op BCR

De resultaten van de EMBARK-studie suggereren dat enzalutamide als monotherapie en in combinatie met androgeendeprivatietherapie geen equivalente behandelingsopties zijn bij patiënten met nmHSPC met een hoog risico op BCR (zie rubriek 4.8 en 5.1). Enzalutamide in combinatie met androgeendeprivatietherapie wordt beschouwd als de voorkeursbehandeling, behalve in de gevallen

waarin het toevoegen van androgeendeprivatietherapie zou kunnen leiden tot onaanvaardbare toxiciteiten of risico's.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentieel van andere geneesmiddelen om blootstelling aan enzalutamide te beïnvloeden

CYP2C8-remmers

CYP2C8 speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van enzalutamide en bij de vorming van de actieve metaboliet ervan. Na orale toediening van de sterke CYP2C8-remmer gemfibrozil (600 mg tweemaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide met 326% toe, terwijl de C_{\max} van enzalutamide afnam met 18%. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC toe met 77%, terwijl de C_{\max} afnam met 19%. Sterke remmers (bijv. gemfibrozil) van CYP2C8 dienen vermeden te worden of met voorzichtigheid gebruikt te worden tijdens de behandeling met enzalutamide. Als aan patiënten ook een sterke CYP2C8-remmer dient te worden toegediend, dient de dosis van enzalutamide verlaagd te worden naar 80 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers

CYP3A4 speelt een kleine rol bij het metabolisme van enzalutamide. Na orale toediening van de sterke CYP3A4-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide toe met 41%, terwijl de C_{\max} onveranderd bleef. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus de ongebonden actieve metaboliet nam de AUC met 27% toe, terwijl de C_{\max} wederom onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer enzalutamide gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers.

CYP2C8- en CYP3A4-inductoren

Na orale toediening van de matige CYP2C8 en sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags) aan gezonde mannelijke proefpersonen nam de AUC van enzalutamide plus de actieve metaboliet met 37% af, terwijl de C_{\max} onveranderd bleef. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer enzalutamide gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP2C8 en CYP3A4.

Potentieel van enzalutamide om blootstelling aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Enzyminductie

Enzalutamide is een sterke enzyminductor en verhoogt de synthese van vele enzymen en transporters. Daarom wordt interactie verwacht met veel gebruikelijke geneesmiddelen die substraten zijn van enzymen of transporters. De vermindering in plasmaconcentraties kan aanzienlijk zijn en kan leiden tot verlies of vermindering van klinisch effect. Er is ook een risico op toegenomen vorming van actieve metabolieten. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferase (UGT's – glucuronideconjugerende enzymen). Sommige transporters kunnen ook geïnduceerd worden, zoals 'multidrug resistance-associated protein 2' (MRP2) en de organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OAT1B1).

In-vivo-studies hebben aangetoond dat enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor en een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor is. Gelijktijdige toediening van enzalutamide (160 mg eenmaal daags) met enkelvoudige orale doses van gevoelige CYP-substraten bij patiënten met prostaatkanker leidde tot een afname van 86% in de AUC van midazolam (CYP3A4-substraat), een afname van 56% in de AUC van S-warfarine (CYP2C9-substraat) en een afname van 70% in de AUC van omeprazol (CYP2C19-substraat). UGT1A1 wordt mogelijk ook geïnduceerd. In een klinische studie bij patiënten met gemetastaseerd CRPC had enzalutamide (160 mg eenmaal daags) geen klinisch relevant effect op

de farmacokinetiek van intraveneus toegediende docetaxel (75 mg/m² via infusie, elke 3 weken). De AUC van docetaxel daalde met 12% (geometrische gemiddelde ratio [GMR] = 0,882 [90%-BI: 0,767; 1,02]) terwijl de C_{max} afnam met 4% (GMR = 0,963 [90%-BI: 0,834; 1,11]).

Interacties met bepaalde geneesmiddelen die geëlimineerd worden door metabolisme of actief transport, worden verwacht. Als het therapeutische effect van deze geneesmiddelen van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk uitgevoerd kunnen worden op basis van monitoring van werkzaamheid of plasmaconcentraties, dienen deze geneesmiddelen vermeden of met voorzichtigheid gebruikt te worden. Het risico op leverschade na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met enzyminductoren.

De groepen van geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden zijn onder meer, maar niet beperkt tot:

- Analgetica (bijv. fentanyl, tramadol)
- Antibiotica (bijv. claritromycine, doxycycline)
- Middelen tegen kanker (bijv. cabazitaxel)
- Anti-epileptica (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- Antipsychotica (bijv. haloperidol)
- Antitrombotica (bijv. acenocoumarol, warfarine, clopidogrel)
- Bètablokkers (bijv. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanaalblokkers (bijv. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Hartglycosiden (bijv. digoxine)
- Corticosteroïden (bijv. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale middelen tegen HIV (bijv. indinavir, ritonavir)
- Hypnotica (bijv. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressivum (bijv. tacrolimus)
- Protonpompremmer (bijv. omeprazol)
- Statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. atorvastatine, simvastatine)
- Schildkliermiddelen (bijv. levothyroxine)

Het volledige inductiepotentieel van enzalutamide treedt mogelijk pas op na ongeveer 1 maand na het begin van de behandeling, als de steady-state plasmaconcentraties van enzalutamide worden bereikt, hoewel een aantal inductie-effecten eerder aanwezig kunnen zijn. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- of UGT1A1-substraten zijn, dienen geëvalueerd te worden op het mogelijke verlies van farmacologische effecten (of toename van de effecten in gevallen waarbij actieve metabolieten worden gevormd) tijdens de eerste maand van behandeling met enzalutamide. Indien nodig dient een dosisaanpassing overwogen te worden. Gezien de lange halfwaardetijd van enzalutamide (5,8 dagen, zie rubriek 5.2) kunnen effecten op enzymen gedurende één maand of langer na het stoppen met enzalutamide aanhouden. Een geleidelijke dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan noodzakelijk zijn wanneer er wordt gestopt met de enzalutamidebehandeling.

CYP1A2- en CYP2C8-substraten

Enzalutamide (160 mg eenmaal daags) veroorzaakte geen klinisch relevante verandering in de AUC of C_{max} van cafeïne (CYP1A2-substraat) of pioglitazon (CYP2C8-substraat). De AUC van pioglitazon nam toe met 20% terwijl de C_{max} afnam met 18%. De AUC en C_{max} van cafeïne namen af met respectievelijk 11% en 4%. Er is geen dosisaanpassing geïndiceerd wanneer een CYP1A2- of CYP2C8-substraat gelijktijdig wordt toegediend met enzalutamide.

P-gp-substraten

In-vitro-gegevens geven aan dat enzalutamide mogelijk een remmer is van de effluxtransporter P-gp. Bij steady state werd er een licht remmend effect van enzalutamide op P-gp waargenomen in een onderzoek bij patiënten met prostaatkanker die een enkelvoudige orale dosis van het P-gp-substraat digoxine kregen vóór en gelijktijdig met enzalutamide (gelijktijdige toediening volgde op ten minste 55 dagen na eenmaaldaagse toediening van 160 mg enzalutamide). De AUC en C_{max} van digoxine namen toe met respectievelijk 33% en 17%. Geneesmiddelen met een nauw therapeutisch bereik die substraten zijn voor P-gp (bijv. colchicine, dabigatranetexilaat, digoxine), dienen met voorzichtigheid

te worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met enzalutamide en kunnen mogelijk dosisaanpassingen nodig hebben om optimale plasmaconcentraties te behouden.

BCRP-substraten

Bij steady state veroorzaakte enzalutamide geen klinisch betekenisvolle verandering in blootstelling aan het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)-probe-substraat rosuvastatine bij patiënten met prostaatkanker die een enkelvoudige orale dosis rosuvastatine kregen vóór en gelijktijdig met enzalutamide (gelijktijdige toediening volgde op ten minste 55 dagen na eenmaaldaagse toediening van 160 mg enzalutamide). De AUC van rosuvastatine nam af met 14%, terwijl de C_{\max} toenam met 6%. Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer een BCRP-substraat gelijktijdig met enzalutamide wordt toegediend.

MRP2-, OAT3- en OCT1-substraten

Op basis van *in-vitro*-gegevens kan niet worden uitgesloten dat zowel remming van MRP2 (in de darmen) als van organische aniontransporter 3 (OAT3) en organische kationtransporter 1 (OCT1) (systemisch) optreedt. Theoretisch is de inductie van deze transporters ook mogelijk, het netto-effect is op dit moment onbekend.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van enzalutamide met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA- (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III- (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

Effect van voedsel op enzalutamideblootstelling

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van blootstelling aan enzalutamide. In klinische studies werd enzalutamide toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen humane gegevens over het gebruik van enzalutamide tijdens de zwangerschap en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3, 5.3 en 6.6).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Het is niet bekend of enzalutamide of de metabolieten ervan aanwezig zijn in sperma. Een condoom is noodzakelijk tijdens en tot 3 maanden na behandeling met enzalutamide als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een zwangere vrouw. Als de patiënt geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden, moeten een condoom en een andere vorm van anticonceptie worden gebruikt tijdens en tot 3 maanden na behandeling. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Enzalutamide is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden (zie rubriek 4.3, 5.3 en 6.6).

Borstvoeding

Enzalutamide is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen. Het is niet bekend of enzalutamide aanwezig is in moedermelk. Enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk van ratten (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat enzalutamide het voortplantingssysteem beïnvloedt bij mannelijke ratten en honden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enzalutamide kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat psychiatrische en neurologische voorvallen, waaronder insulten, zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen geadviseerd te worden over het potentiële risico op het doormaken van een psychiatrisch of neurologisch voorval tijdens het rijden of het bedienen van machines. Er zijn geen onderzoeken gedaan om de effecten van enzalutamide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen te evalueren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn asthenie/vermoeidheid, opvliegers, hypertensie, fracturen en vallen. Tot andere belangrijke bijwerkingen behoren ischemische hartziekte en insulten.

Insulten traden op bij 0,6% van de met enzalutamide behandelde patiënten, bij 0,1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 0,3% van de met bicalutamide behandelde patiënten.

Zeldzame gevallen van het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom zijn gerapporteerd bij patiënten die zijn behandeld met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Het Stevens-Johnson-syndroom is gemeld bij behandeling met enzalutamide (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies worden hieronder per frequentie categorie opgesomd. De frequentie categorieën van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn vastgesteld in de gecontroleerde klinische studies en post-marketing

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: leukopenie, neutropenie Niet bekend*: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*: gelaatsoedeem, tongoedeem, lipooedeem, farynxoedeem
Psychische stoornissen	Vaak: angst Soms: visuele hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn, geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, dysgeusie, restless legs syndroom, cognitieve aandoening Soms: insult [*] Niet bekend*: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Vaak: ischemische hartziekte [†] Niet bekend*: QT-verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvlieger, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend*: misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Soms: verhoogde leverenzymwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, pruritus Niet bekend*: erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak: fracturen [‡] Niet bekend*: myalgie, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie, tepelpijn [#] , borstgevoeligheid [#]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie, vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak: vallen

* Spontane meldingen afkomstig van post-marketingervaring.

¥ Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen (narrow SMQ) van 'Convulsies' met inbegrip van convulsie, 'grand mal'-convulsie, complexe partiële insulten, partiële insulten en status epilepticus. Dit omvat ook zeldzaam voorkomende insulten met complicaties die overlieden tot gevolg hebben.

† Geëvalueerd aan de hand van nauw begrensde zoekbewerkingen (narrow SMQ) van ‘Myocardinfarct’ en ‘Andere ischemische hartziekte’ met inbegrip van de volgende voorkeurstermen waargenomen bij ten minste twee patiënten in gerandomiseerde, placebocontroleerde fase 3-onderzoeken: angina pectoris, kransslagaderaandoening, myocardinfarcten, acuut myocardinfarct, acuut coronairsyndroom, instabiele angina pectoris, myocardi sche mie en kransslagaderarteriosclerose.

† Omvat alle voorkeurstermen met het woord ‘fractuur’ bij botten.

Bijwerkingen bij enzalutamide als monotherapie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Insult

In gecontroleerde klinische studies kregen 31 patiënten (0,6%) van de 5.110 patiënten die behandeld werden met een dagelijkse dosis van 160 mg enzalutamide een insult, terwijl vier patiënten (0,1%) die behandeld werden met placebo en één patiënt (0,3%) die behandeld werd met bicalutamide, een insult kregen. De dosis lijkt een belangrijke voorspeller van het risico op insult te zijn, zoals weergegeven in preklinische gegevens en gegevens uit een dosisescalatiestudie. In de gecontroleerde klinische studies werden patiënten met een eerder insult of risicofactoren voor het krijgen van een insult uitgesloten.

In de single-armstudie 9785-CL-0403 (UPWARD) om de incidentie van insulten te beoordelen bij patiënten met predisponerende factoren voor een insult (waarbij 1,6% een voorgeschiedenis van insulten had), kregen 8 (2,2%) van de 366 patiënten die met enzalutamide behandeld werden, een insult. De mediane duur van de behandeling was 9,3 maanden.

Het mechanisme waardoor enzalutamide de insulddrempel kan verlagen is niet bekend, maar kan te maken hebben met gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken waaruit blijkt dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan zich binden aan en de activiteit kunnen remmen van het GABA-gereguleerde chloridekanaal.

Ischemische hartziekte

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies trad ischemische hartziekte op bij 3,5% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus androgeendeprivatietherapie (ADT) vergeleken met 2% van de patiënten die werden behandeld met placebo plus ADT.

Veertien (0,4%) patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus ADT en 3 (0,1%) patiënten die werden behandeld met placebo plus ADT kregen een ischemische-hartziektevoorval dat overlijden tot gevolg had.

In de EMBARK-studie trad ischemische hartziekte op bij 5,4% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline, en bij 9% van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Geen van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline en één (0,3%) van de patiënten die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie, had een ischemisch hartziektevoorval met overlijden tot gevolg.

Gynaecomastie

In de EMBARK-studie werd gynaecomastie (alle graden) gezien bij 29 van de 353 patiënten (8,2%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline, en bij 159 van de 354 patiënten (44,9%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Er werd geen gynaecomastie van graad 3 of hoger gezien bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline; dit werd wel gezien bij 3 patiënten (0,8%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie.

Tepelpijn

In de EMBARK-studie werd tepelpijn (alle graden) gezien bij 11 van de 353 patiënten (3,1%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline, en bij 54 van de 354 patiënten (15,3%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Er werd geen tepelpijn van graad 3 of hoger gezien bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline of met enzalutamide als monotherapie.

Borstgevoeligheid

In de EMBARK-studie werd borstgevoeligheid (alle graden) gezien bij 5 van de 353 patiënten (1,4%) die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline, en bij 51 van de 354 patiënten (14,4%) die werden behandeld met enzalutamide als monotherapie. Er werd geen borstgevoeligheid van graad 3 of hoger gezien bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide plus leuproreline of met enzalutamide als monotherapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen antidotum voor enzalutamide. In het geval van een overdosis dient de behandeling met enzalutamide gestopt te worden en dienen algemene ondersteunende maatregelen gestart te worden, rekening houdend met de halfwaardetijd van 5,8 dagen. Na een overdosis kunnen patiënten een hoger risico lopen op insulsten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoon-antagonisten en verwante middelen, anti-androgenen, ATC-code: L02BB04.

Werkingsmechanisme

Het is bekend dat prostaatkanker gevoelig is voor androgenen en reageert op de remming van androgeenreceptorsignalering. Ondanks lage of zelfs niet detecteerbare niveaus van androgeen in het serum blijft androgeenreceptorsignalering ziekteprogressie bevorderen. Voor stimulatie van de groei van de tumorcel via de androgeenreceptor is nucleaire lokalisatie en DNA-binding nodig. Enzalutamide is een krachtige remmer van androgeenreceptorsignalering die een aantal stappen in de androgeenreceptorsignalering blokkeert. Enzalutamide remt competitief de androgeenbinding aan androgeenreceptoren, en remt diensgevolge de nucleaire translocatie van geactiveerde receptoren en remt de verbinding van de geactiveerde androgeenreceptor met DNA, zelfs bij overexpressie van de androgeenreceptor en bij prostaatkankercellen die resistent zijn voor anti-androgenen. De behandeling met enzalutamide vermindert de groei van prostaatkankercellen en kan kankerceldood en tumorregressie induceren. In preklinische onderzoeken mist enzalutamide androgeenreceptoragonistische activiteit.

Farmacodynamische effecten

In een klinische fase 3-studie (AFFIRM) bij patiënten bij wie eerdere chemotherapie met docetaxel faalde, had 54% van de patiënten die behandeld werden met enzalutamide versus 1,5% van de patiënten die placebo kregen, ten minste een afname van 50% in PSA-spiegels ten opzichte van baseline.

In een andere klinische fase 3-studie (PREVAIL) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen, een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die placebo kregen; 78,0% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

In een klinische fase 2-studie (TERRAIN) bij chemotherapienaïeve patiënten vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen, een significant hogere totale PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die bicalutamide kregen; 82,1% versus 20,9% (verschil = 61,2%, $p < 0,0001$).

In een single-armstudie (9785-CL-0410) bij patiënten die eerder minstens 24 weken met abirateron (plus prednison) werden behandeld, had 22,4% een afname van $\geq 50\%$ in de PSA-spiegels ten opzichte van baseline. Op basis van de voorafgaande chemotherapiegeschiedenis waren de resultaten van het aantal patiënten met een $\geq 50\%$ afname in de PSA-spiegels 22,1% en 23,3%, voor respectievelijk de patiëntengroepen zonder eerdere chemotherapie en met eerdere chemotherapie.

In de klinische studie MDV3100-09 (STRIVE) voor niet-gemetastaseerd en gemetastaseerd CRPC vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen, een significant hogere totale bevestigde PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die bicalutamide kregen; 81,3% versus 31,3% (verschil = 50,0%, $p < 0,0001$).

In de klinische studie MDV3100-14 (PROSPER) voor niet-gemetastaseerd CRPC vertoonden de patiënten die enzalutamide kregen, een significant hogere bevestigde PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) vergeleken met patiënten die placebo kregen; 76,3% versus 2,4% (verschil = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van enzalutamide werd vastgesteld in drie gerandomiseerde placebogecontroleerde multicenter klinische fase 3-studies (MDV3100-14 [PROSPER], CRPC2 [AFFIRM], MDV3100-03 [PREVAIL]) bij patiënten met progressieve prostaatkanker die ziekteprogressie hadden tijdens androgeendeprivatietherapie (LHRH-analoog of na bilaterale orchidectomie). Aan de PREVAIL-studie namen chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerd CRPC deel, terwijl aan de AFFIRM-studie patiënten met gemetastaseerd CRPC deelnamen die eerder docetaxel hadden gekregen; en aan PROSPER namen patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC deel. De werkzaamheid is vastgesteld bij patiënten met mHSPC in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter klinische fase 3-studie (9785-CL-0335 [ARCHES]). In een andere gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter klinische fase 3-studie (MDV3100-13 [EMBARC]) werd de werkzaamheid vastgesteld bij patiënten met nmHSPC met een hoog risico op BCR. Alle patiënten zijn behandeld met een LHRH-analoog of hadden bilaterale orchidectomie ondergaan, tenzij anders aangegeven.

In de actieve behandelingsarmen werd enzalutamide oraal toegediend in een dagelijkse dosis van 160 mg. In de vijf klinische studies (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM en PREVAIL) kregen de patiënten placebo in de controlearm en waren patiënten niet verplicht om prednison te gebruiken.

Uitsluitend veranderingen in de PSA-serumconcentratie voorspellen niet altijd klinisch voordeel. Daarom werd in de vijf studies aanbevolen om studiebehandelingen van de patiënten voort te zetten totdat werd voldaan aan de criteria voor onderbreking of beëindiging, zoals hieronder voor elke studie wordt gespecificeerd.

MDV3100-13 (EMBARC)-studie (patiënten met niet-gemetastaseerd HSPC met een hoog risico op BCR)

In de EMBARK-studie werden 1.068 patiënten met nmHSPC met een hoog risico op BCR geïnccludeerd; zij werden 1:1:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van een behandeling met orale enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags plus ADT (N = 355), orale enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags als open-label monotherapie (N = 355) of orale placebo eenmaal daags plus ADT (N = 358) (ADT gedefinieerd als leuproreline). Alle patiënten hadden eerder curatieve therapie ondergaan in de vorm van een radicale prostatectomie of radiotherapie (inclusief brachytherapie) of beide, met genezing tot doel. Patiënten moesten bevestiging via geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) van niet-gemetastaseerde ziekte hebben, en een hoog risico op biochemisch recidief (gedefinieerd als een PSA-verdubbelingstijd van ≤ 9 maanden). Daarnaast moesten patiënten een PSA-waarde ≥ 1 ng/ml hebben indien ze eerder een radicale prostatectomie (met of zonder radiotherapie) hadden ondergaan als primaire behandeling voor prostaatkanker, of een PSA-waarde van ten minste 2 ng/ml boven het nadir indien ze eerder alleen radiotherapie hadden ondergaan. Patiënten die eerder een prostatectomie hadden ondergaan en geschikte kandidaten waren voor salvage-radiotherapie zoals vastgesteld door de onderzoeker, werden uitgesloten van de studie.

De patiënten werden gestratificeerd op basis van PSA bij screening (≤ 10 ng/ml versus > 10 ng/ml), PSA-verdubbelingstijd (≤ 3 maanden versus > 3 maanden tot ≤ 9 maanden) en eerdere hormonale therapie (eerdere hormonale therapie versus geen eerdere hormonale therapie). Bij patiënten die in week 36 een niet-detecteerbare PSA-waarde ($< 0,2$ ng/ml) hadden, werd de behandeling in week 37 onderbroken en dan opnieuw opgestart wanneer de PSA-waarde steeg naar $\geq 2,0$ ng/ml voor patiënten met een eerdere prostatectomie of naar $\geq 5,0$ ng/ml voor patiënten zonder eerdere prostatectomie. Bij patiënten die in week 36 een detecteerbare PSA-waarde ($\geq 0,2$ ng/ml) hadden, werd de behandeling zonder onderbreking voortgezet totdat werd voldaan aan de criteria voor definitieve staking. De behandeling werd definitief gestaakt wanneer het optreden van radiologische progressie was bevestigd door centrale beoordeling na de aanvankelijke lokale vaststelling.

De demo grafische en baselinekarakteristieken waren evenwichtig verdeeld over de drie behandelgroepen. De algehele mediane leeftijd bij randomisatie was 69 jaar (bereik: 49,0 – 93,0). De

meeste patiënten in de totale populatie waren wit (83,2%), 7,3% was Aziatisch en 4,4% was zwart. De mediane PSA-verdubbelingstijd bedroeg 4,9 maanden. Vierenzeventig procent van de patiënten had eerder een curatieve behandeling in de vorm van een radicale prostatectomie ondergaan, 75% van de patiënten had eerder radiotherapie (inclusief brachytherapie) ondergaan, en 49% van de patiënten had eerder beide therapieën ondergaan. Tweeëndertig procent van de patiënten had een Gleason-score ≥ 8 . De Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)-score was 0 voor 92% van de patiënten en 1 voor 8% van de patiënten bij aanvang van de studie.

De metastasevrije overleving (MFS) bij patiënten die waren gerandomiseerd naar het ontvangen van enzalutamide plus ADT, vergeleken met patiënten die waren gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo plus ADT, vormde het primaire eindpunt. Metastasevrije overleving werd gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot radiologische progressie of, indien eerder optredend, overlijden tijdens de studie.

De op multipliciteit geteste secundaire eindpunten die werden beoordeeld, waren de tijd tot PSA-progressie, de tijd tot eerste gebruik van antineoplastische middelen, en algehele overleving. Een ander op multipliciteit getest secundair eindpunt was MFS bij patiënten die waren gerandomiseerd naar het ontvangen van enzalutamide als monotherapie, vergeleken met patiënten die waren gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo plus ADT.

Enzalutamide plus ADT en als monotherapie toonde een statistisch significante verbetering van de MFS in vergelijking met placebo plus ADT. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 2.

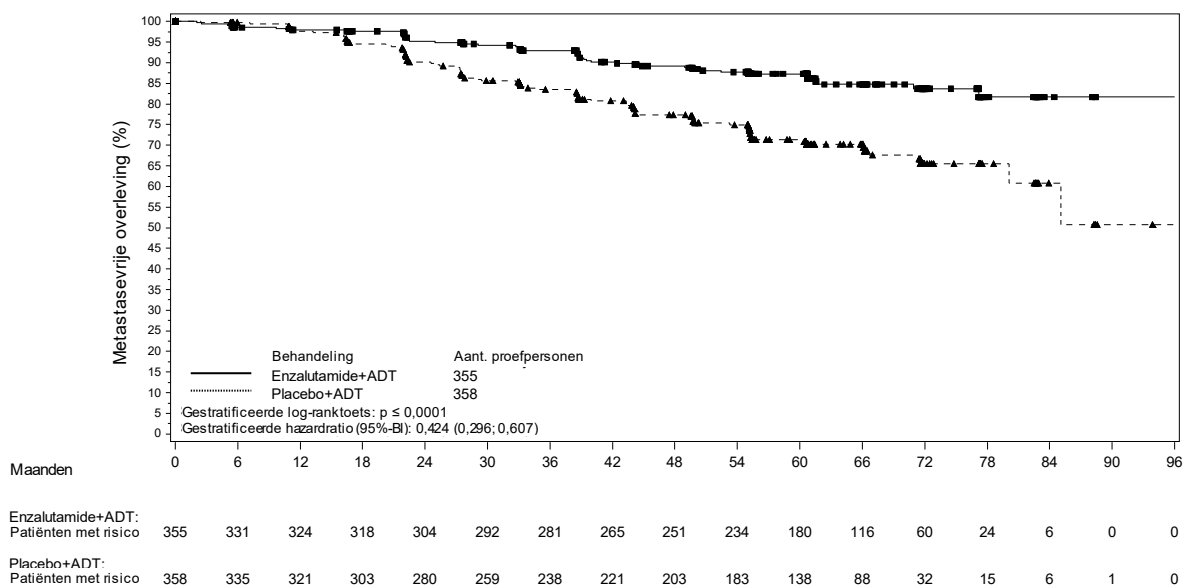
Tabel 2: Overzicht van werkzaamheidsresultaten bij patiënten behandeld met enzalutamide plus ADT, placebo plus ADT of enzalutamide als monotherapie, in de EMBARK-studie ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamide als monotherapie (N = 355)
Metastasevrije overleving¹			
Aantal voorvallen (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaan, maanden (95%-BI) ³	NB (NB, NB)	NB (85,1; NB)	NB (NB, NB)
Hazardratio ten opzichte van placebo plus ADT (95%-BI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-waarde voor vergelijking met placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tijd tot PSA-progressie⁶			
Aantal voorvallen (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaan, maanden (95%-BI) ³	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)
Hazardratio ten opzichte van placebo plus ADT (95%-BI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-waarde voor vergelijking met placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tijd tot start nieuwe antineoplastische therapie			
Aantal voorvallen (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaan, maanden (95%-BI) ³	NB (NB, NB)	76,2 (71,3; NB)	NB (NB, NB)
Hazardratio ten opzichte van placebo plus ADT (95%-BI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-waarde voor vergelijking met placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

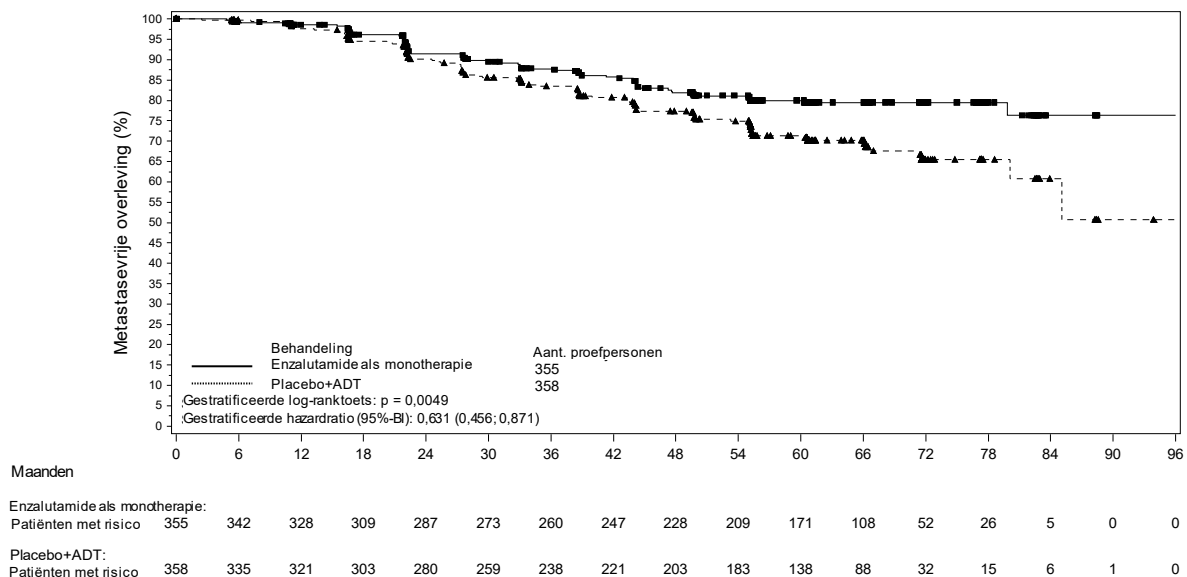
	Enzalutamide plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamide als monotherapie (N = 355)
Algehele overleving⁸			
Aantal voorvallen (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediaan, maanden (95%-BI) ³	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)	NB (NB, NB)
Hazardratio ten opzichte van placebo plus ADT (95%-BI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-waarde voor vergelijking met placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NB = Niet bereikt.

1. Mediane follow-up-tijd van 61 maanden.
2. Op basis van het eerste bijdragende voorval (radiologische progressie of overlijden).
3. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.
4. Hazardratio is gebaseerd op een Cox-regressiemodel gestratificeerd op basis van PSA bij screening, PSA-verdubbelingstijd en eerdere hormonale therapie.
5. Tweezijdige p-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktoets op basis van PSA bij screening, PSA-verdubbelingstijd en eerdere hormonale therapie.
6. Gebaseerd op de PSA-progressie volgens de criteria van de Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Gebaseerd op het eerste gebruik na baseline van antineoplastische therapie voor prostaatkanker.
8. Gebaseerd op een vooraf gespecificeerde interimanalyse met de cut-offdatum voor gegevens van 31 januari 2023 en een mediane follow-up-tijd van 65 maanden.
9. Het resultaat voldeed niet aan het vooraf gespecificeerde tweezijdige significantieniveau van $p \leq 0,0001$.



Figuur 1: Kaplan-Meier-curves van MFS in de enzalutamide plus ADT- vs. placebo plus ADT-behandelingsarm van de EMBARK-studie ('intention to treat'-analyse)



Figuur 2: Kaplan-Meier-curves van MFS in de enzalutamide als monotherapie- vs. de placebo plus ADT-behandelingsarm van de EMBARK-studie ('intention to treat'-analyse)

Na de toediening van ADT in de vorm van enzalutamide plus ADT of placebo plus ADT daalde het testosteronniveau snel tot het castratieniveau en bleef het laag tot de onderbreking van de behandeling na 37 weken. Na de onderbreking steeg het testosteronniveau geleidelijk tot bijna de uitgangswaarde. Nadat opnieuw werd gestart met de behandeling, daalde het weer tot het castratieniveau. In de arm met enzalutamide als monotherapie steeg het testosteronniveau nadat werd gestart met de behandeling, en keerde het weer terug richting de uitgangswaarde na onderbreking van de behandeling. Nadat opnieuw werd gestart met de behandeling met enzalutamide, steeg het weer.

9785-CL-0335 (ARCHES-)-studie (patiënten met gemetastaseerd HSPC)

De ARCHES-studie includeerde 1.150 patiënten met mHSPC die in een verhouding van 1:1 werden gerandomiseerd naar een behandeling met enzalutamide plus ADT of placebo plus ADT (ADT is gedefinieerd als LHRH-analoog of bilaterale orchidectomie). Patiënten kregen eenmaal daags 160 mg enzalutamide (N = 574) of placebo (N = 576).

Patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker, geïdentificeerd door middel van een positieve botscan (voor botaandoening) of metastasen op een CT- of MRI-scan (voor weke delen), kwamen in aanmerking. Patiënten bij wie de ziekte zich niet verder had verspreid dan naar regionale bekkenlymfeklieren, kwamen niet in aanmerking. De patiënten mochten maximaal 6 cycli docetaxel krijgen, waarbij de laatste toediening van de behandeling binnen 2 maanden na dag 1 moest plaatsvinden en er geen bewijs mocht zijn van ziekteprogressie tijdens of na afloop van de behandeling met docetaxel. Uitgesloten werden patiënten die bekend waren met of bij wie een vermoeden bestond van hersenmetastasen of actieve leptomeningeale ziekte, of die een voorgeschiedenis van insulden hadden of bij wie sprake was van een factor die mogelijk bijdroeg aan bevattelijkheid voor insulden.

De demografische en baselinekarakteristieken waren evenwichtig verdeeld over de twee behandelgroepen. De mediane leeftijd bij randomisatie was in beide behandelgroepen 70 jaar. De meeste patiënten in de totale populatie waren wit (80,5%); 13,5% was Aziatisch en 1,4% was zwart. De score voor de Eastern Cooperative Oncology Group prestatiestatus (ECOG-PS) was 0 voor 78% van de patiënten en 1 voor 22% van de patiënten bij aanvang van het onderzoek. De patiënten werden gestratificeerd naar laag- versus hoog-volume-ziekte en voorafgaande docetaxeltherapie voor prostaatkanker. 37% van de patiënten had een laag-volume-ziekte en 63% van de patiënten had een hoog-volume-ziekte. 82% van de patiënten had geen eerdere behandeling met docetaxel ondergaan, 2% had 1-5 cycli ondergaan en 16% had 6 eerdere cycli ondergaan. Gelijktijdige behandeling met docetaxel was niet toegestaan.

Radiologisch progressievrije overleving (rPFS), gebaseerd op onafhankelijke, centrale beoordeling, was het primaire eindpunt, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste objectieve bewijs van radiologische progressie, of overlijden (ongeacht de oorzaak vanaf het tijdstip van randomisatie tot 24 weken na stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel); welk voorval dan ook als eerste optrad.

Enzalutamide vertoonde een statistisch significante daling van 61% in het risico op een rPFS-event vergeleken met placebo (HR = 0,39 [95%-BI: 0,30; 0,50]; $p < 0,0001$). Er werden consistente rPFS-resultaten waargenomen bij patiënten met een hoog- of laag-volume-ziekte en bij patiënten die wel en niet eerder met docetaxel behandeld waren. De mediane tijd tot een rPFS-event werd niet bereikt in de enzalutamide-arm en was 19,0 maanden (95%-BI: 16,6; 22,2) in de placebo-arm.

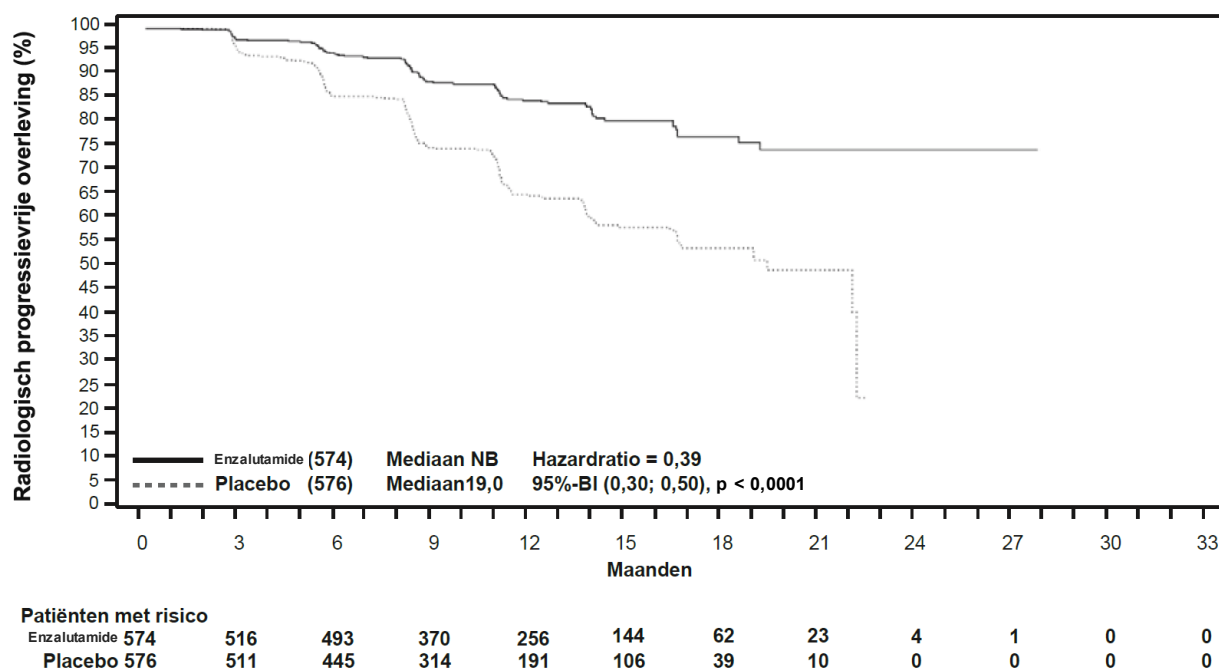
Tabel 3: Overzicht van werkzaamheidresultaten bij patiënten behandeld met enzalutamide of placebo in de ARCHES-studie ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Radiologisch progressievrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaan, maanden (95%-BI) ¹	NB	19,0 (16,6; 22,2)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-waarde ²	$p < 0,0001$	

NB = niet bereikt.

1. Berekend met de Brookmeyer-Crowley-methode.

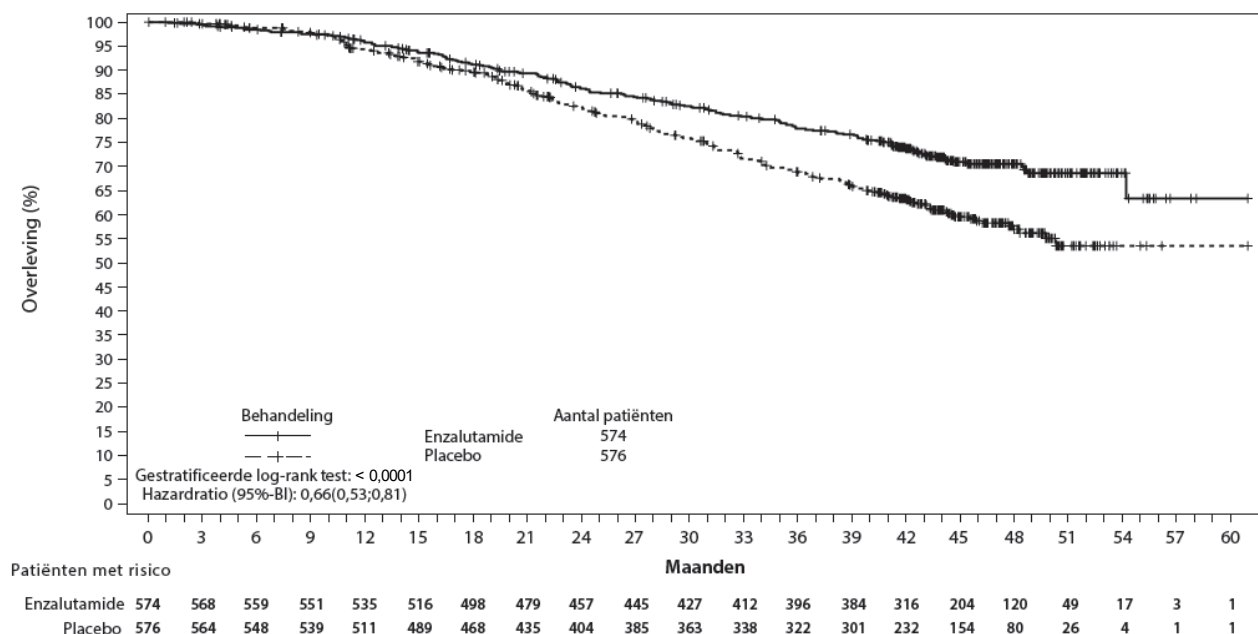
2. Gestratificeerd op basis van het volume van de ziekte (laag vs. hoog) en eerder gebruik van docetaxel (ja of nee).



Figuur 3: Kaplan-Meijer-curve van rPFS in de ARCHES-studie ('intention to treat'-analyse)

Tot de belangrijkste secundaire eindpunten van de studie behoorden: tijd tot PSA-progressie, tijd tot start van nieuwe antineoplastische therapie, niet-detecteerbaar niveau PSA (daling tot $< 0,2 \mu\text{g/l}$) en objectief responspercentage (RECIST 1.1 op basis van onafhankelijke beoordeling). Statistisch significante verbeteringen bij patiënten behandeld met enzalutamide in vergelijking met placebo werden aangetoond voor al deze secundaire eindpunten.

Een ander belangrijk secundair werkzaamheidseindpunt dat in de studie is beoordeeld was de algehele overleving. Bij de vooraf gespecificeerde eindanalyse voor algehele overleving, uitgevoerd wanneer er 356 sterfgevallen werden waargenomen, werd een statistisch significante daling van 34% van het risico op overlijden aangetoond bij patiënten die via randomisatie enzalutamide toegewezen hadden gekregen, vergeleken met de groep die via randomisatie placebo toegewezen had gekregen (HR = 0,66, [95%-BI: 0,53; 0,81], $p < 0,0001$). De mediane tijd voor algehele overleving werd in geen van beide behandelgroepen bereikt. De geschatte mediane follow-up-tijd voor alle patiënten was 44,6 maanden (zie figuur 4).



Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de algehele overleving in de ARCHES-studie ('intention to treat'-analyse)

MDV3100-14 (PROSPER)-studie (patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC)

De PROSPER-studie includeerde 1.401 patiënten met asymptomatisch, niet-gemetastaseerd hoogrisico-CRPC, die verder gingen met androgeendeprivatietherapie (ADT; gedefinieerd als LHRH-analoog of eerdere bilaterale orchidectomie). De patiënten moesten een PSA-verdubbelingstijd van ≤ 10 maanden en PSA ≥ 2 ng/ml hebben, plus bevestiging via geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) van niet-gemetastaseerde ziekte.

Patiënten met licht tot matig hartfalen (NYHA klasse I of II) in de voorgeschiedenis, en patiënten die geneesmiddelen gebruikten die de insulddrempel verlagen, waren toegelaten. Patiënten met in de voorgeschiedenis insulsten, een aandoening die ze vatbaarder voor insulsten zou kunnen maken, of bepaalde eerdere behandelingen voor prostaatkanker (zoals chemotherapie, ketoconazol, abirateronacetaat, aminoglutethimide en/of enzalutamide) waren uitgesloten.

De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags ($N = 933$) ofwel placebo ($N = 468$). De patiënten werden gestratificeerd op basis van de PSA-verdubbelingstijd (< 6 maanden of ≥ 6 maanden) en het gebruik van botgerichte middelen (ja of nee).

De demografische en baselinekarakteristieken waren evenwichtig verdeeld over de twee behandelingsarmen. De mediane leeftijd bij randomisatie was 74 jaar in de enzalutamide-arm en 73 jaar in de placebo-arm. De meeste patiënten (ongeveer 71%) in het onderzoek waren wit; 16% was Aziatisch en 2% was zwart. Eenentachtig procent (81%) van de patiënten had een 'ECOG performance status score' van 0 en 19% van de patiënten had een 'ECOG performance status' van 1.

Metastasevrije overleving (MFS) was het primaire eindpunt, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot radiologische progressie, of overlijden binnen 112 dagen na stopzetting van de behandeling zonder bewijs van radiologische progressie; welk voorval dan ook als eerste optrad. De belangrijkste secundaire eindpunten die in de studie werden beoordeeld, waren: tijd tot PSA-progressie, tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie (TTA) en algehele overleving (OS). Bijkomende secundaire eindpunten waren: tijd tot eerste gebruik van cytotoxische chemotherapie en chemotherapievrije overleving. Zie resultaten hieronder (tabel 4).

Enzalutamide vertoonde een statistisch significante daling van 71% in het relatieve risico van radiologische progressie of overlijden vergeleken met placebo (HR = 0,29 [95%-BI: 0,24; 0,35], $p < 0,0001$). Mediane MFS was 36,6 maanden (95%-BI: 33,1; NB) in de enzalutamide-arm versus 14,7 maanden (95%-BI: 14,2; 15,0) in de placebo-arm. Er werden ook consistente MFS-resultaten waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten waaronder PSADT (< 6 maanden of ≥ 6 maanden), demografische regio (Noord-Amerika, Europa, rest van de wereld), leeftijd (< 75 of ≥ 75), gebruik van eerdere botgerichte middelen (ja of nee) (zie figuur 5).

Tabel 4: Overzicht van de werkzaamheidresultaten in de PROSPER-studie ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide N = 933	Placebo N = 468
Primair eindpunt		
Metastasevrije overleving		
Aantal voorvallen (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaan, maanden (95%-BI) ¹	36,6 (33,1; NB)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-waarde ³	p < 0,0001	
Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten		
Algehele overleving⁴		
Aantal voorvallen (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaan, maanden (95%-BI) ¹	67,0 (64,0; NB)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-waarde ³	p = 0,0011	
Tijd tot PSA-progressie		
Aantal voorvallen (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaan, maanden (95%-BI) ¹	37,2 (33,1; NB)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-waarde ³	p < 0,0001	
Tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie		
Aantal voorvallen (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaan, maanden (95%-BI) ¹	39,6 (37,7; NB)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazardratio (95%-BI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-waarde ³	p < 0,0001	

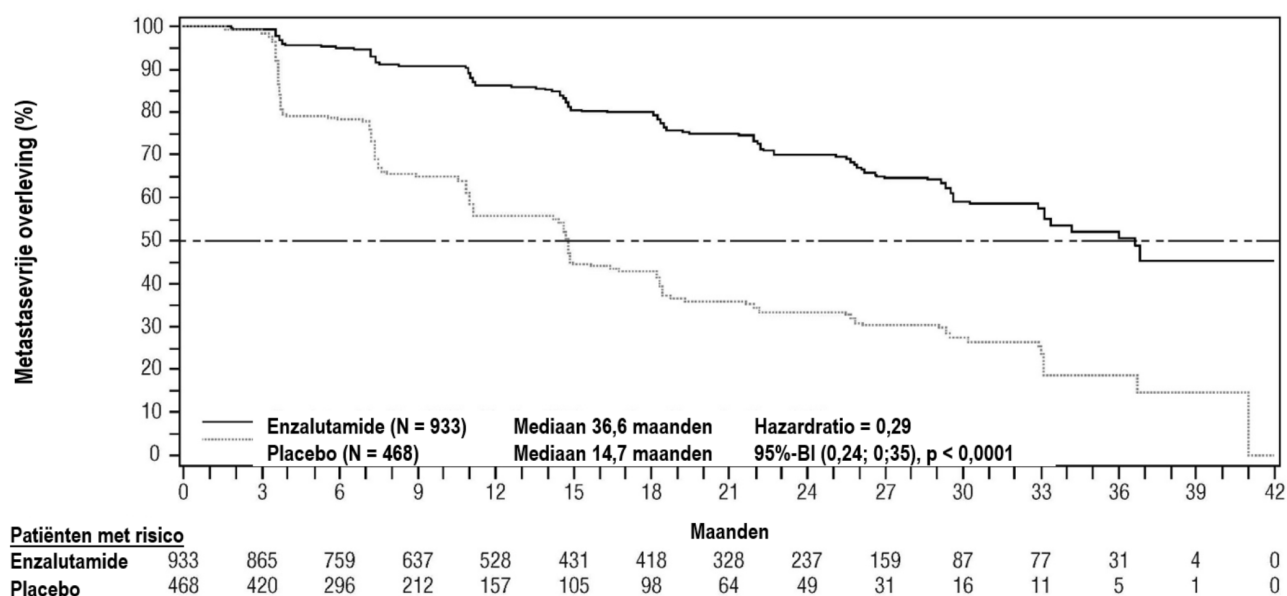
NB = Niet bereikt.

1. Op basis van Kaplan-Meier-schattingen.

2. HR is gebaseerd op het regressiemodel van Cox (met behandeling als de enige covariabele), gestratificeerd op basis van PSA-verdubbelingstijd en eerder of gelijktijdig gebruik van een botgericht middel. De HR verhoudt zich tot placebo met < 1 ten gunste van enzalutamide.

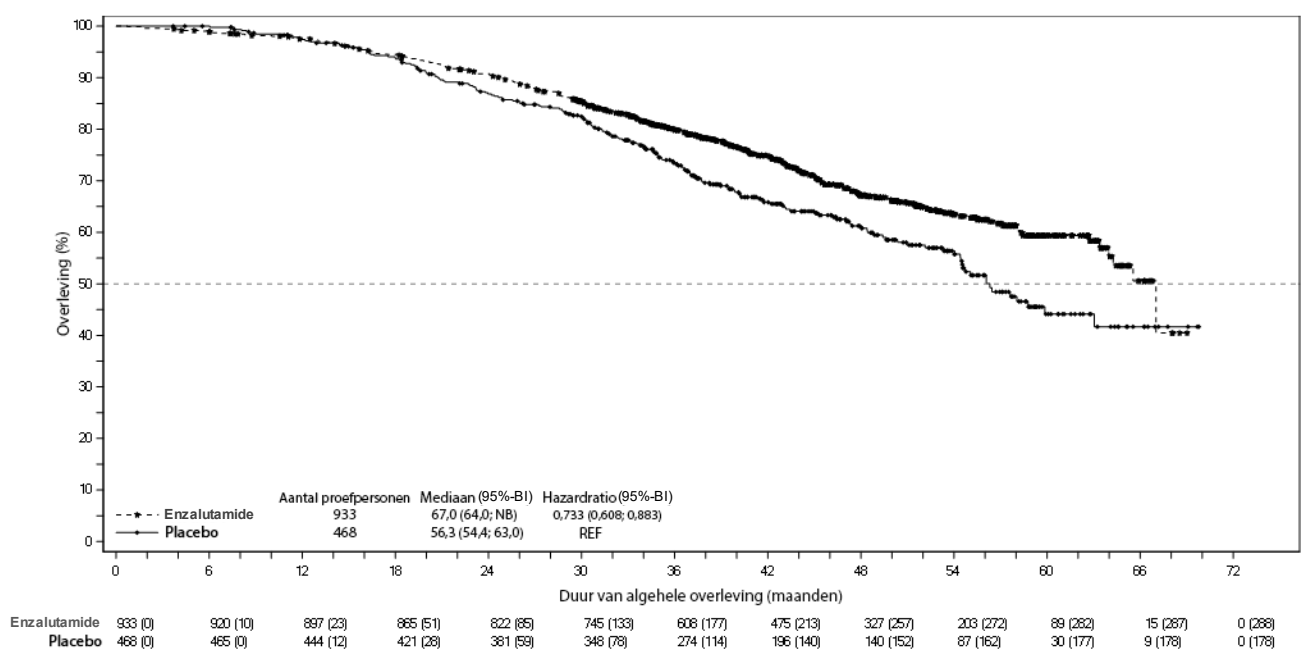
3. P-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-rank test op basis van PSA-verdubbelingstijd (< 6 maanden, ≥ 6 maanden) en eerder of gelijktijdig gebruik van een botgericht middel (ja, nee).

4. Op basis van een vooraf gespecificeerde interimanalyse met de cut-offdatum voor gegevens van 15 okt 2019.



Figuur 5: Kaplan-Meier-curves van metastasevrije overleving in de PROSPER-studie ('intention to treat'-analyse)

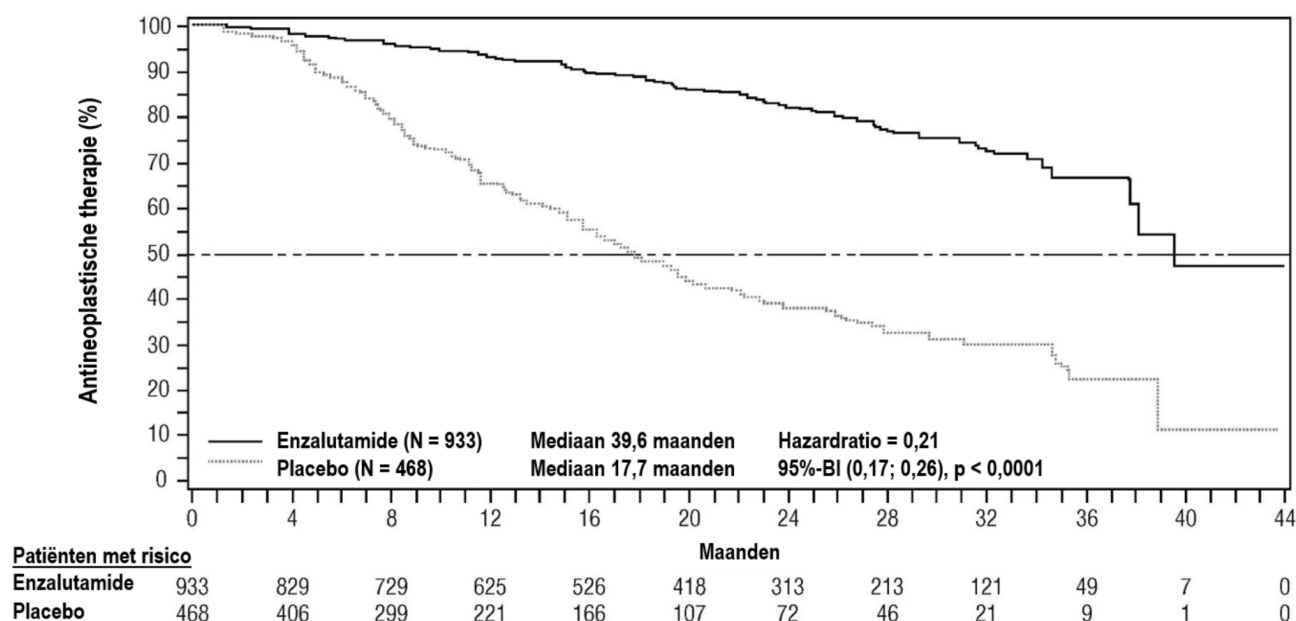
Bij de finale analyse voor algehele overleving, uitgevoerd wanneer er 466 sterfgevallen waren waargenomen, werd een statistisch significante verbetering in algehele overleving aangetoond bij patiënten die via randomisatie enzalutamide toegewezen hadden gekregen, ten opzichte van patiënten die via randomisatie placebo toegewezen hadden gekregen, met een 26,6% vermindering van het risico op overlijden (hazardratio [HR]=0,734 [95%-BI: 0,608; 0,885], p=0,0011) (zie figuur 6). De mediane follow-up tijd was respectievelijk 48,6 en 47,2 maanden in de enzalutamide- en placebogroep. Drieëndertig procent van de met enzalutamide behandelde patiënten en 65% van de met placebo behandelde patiënten kreeg ten minste één antineoplastische vervolgbehandeling die de algehele overleving kan verlengen.



Figuur 6: Kaplan-Meier-curves van algehele overleving in de PROSPER-studie ('intention to treat'-analyse)

Enzalutamide liet een statistisch significante daling zien van 93% in het relatieve risico op PSA-progressie vergeleken met placebo (HR = 0,07 [95%-BI: 0,05; 0,08], $p < 0,0001$). Mediane tijd tot PSA-progressie was 37,2 maanden (95%-BI: 33,1; NB) in de enzalutamide-arm versus 3,9 maanden (95%-BI: 3,8; 4,0) in de placebo-arm.

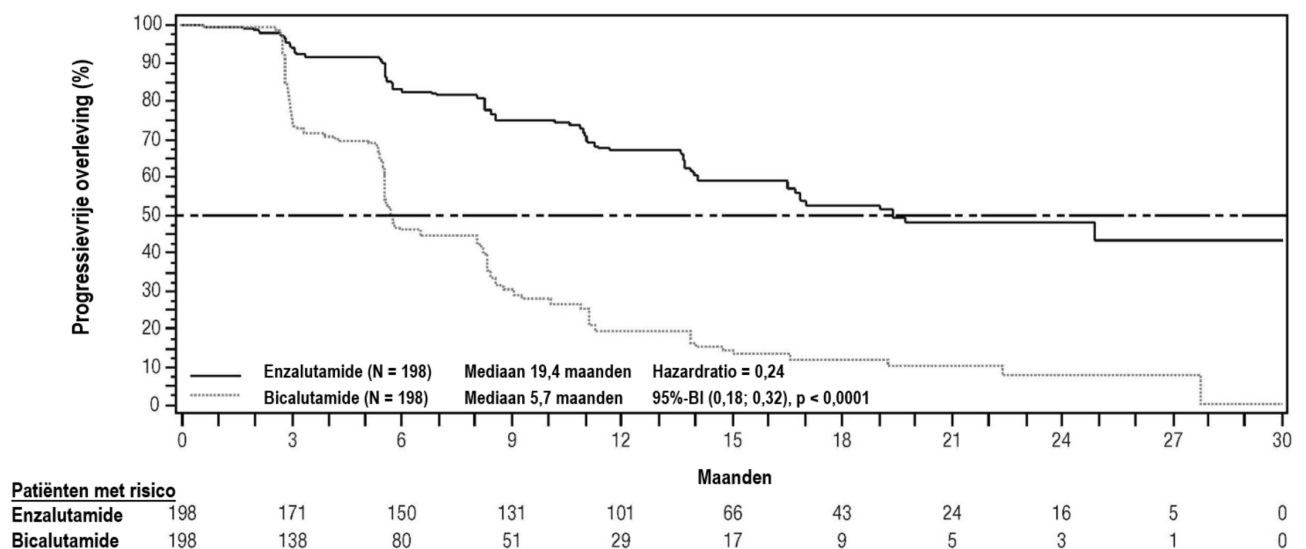
Enzalutamide liet een statistisch significante verlenging zien van de tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie vergeleken met placebo (HR = 0,21 [95%-BI: 0,17; 0,26], $p < 0,0001$). Mediane tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie was 39,6 maanden (95%-BI: 37,7; NB) in de enzalutamide-arm versus 17,7 maanden (95%-BI: 16,2; 19,7) in de placebo-arm (zie Figuur 7).



Figuur 7: Kaplan-Meier-curves van tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie in de PROSPER-studie ('intention to treat'-analyse)

MDV3100-09 (STRIVE-)studie (chemotherapienaïeve patiënten met niet-gemetastaseerd/gemetastaseerd CRPC)

De STRIVE-studie includeerde 396 patiënten met niet-gemetastaseerd of gemetastaseerd CRPC die serologische of radiologische ziekteprogressie hadden ondanks primaire androgeendeprivatietherapie, die werden gerandomiseerd voor ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 198) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 198). Progressievrije overleving (PFS) was het primaire eindpunt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste objectieve bewijs van radiologische progressie, PSA-progressie of overlijden tijdens de studie. Mediane PFS was 19,4 maanden (95%-BI: 16,5; niet bereikt) in de enzalutamidegroep versus 5,7 maanden (95%-BI: 5,6; 8,1) in de bicalutamidegroep (HR = 0,24 [95%-BI: 0,18; 0,32], $p < 0,0001$). Er werd een consistent voordeel voor enzalutamide ten opzichte van bicalutamide betreffende PFS waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten. In de niet-gemetastaseerde subgroep (N = 139) hadden in totaal 19 van de 70 (27,1%) patiënten die werden behandeld met enzalutamide en 49 van de 69 (71,0%) patiënten die werden behandeld met bicalutamide een PFS-event (in totaal 68 events). De hazardratio was 0,24 (95%-BI: 0,14; 0,42) en de mediane tijd tot een PFS-event werd niet bereikt in de enzalutamidegroep versus 8,6 maanden in de bicalutamidegroep (zie Figuur 8).



Figuur 8: Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving in de STRIVE-studie ('intention to treat'-analyse)

9785-CL-0222 (TERRAIN)-studie (chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerd CRPC)

De TERRAIN-studie includeerde 375 chemo- en antiandrogeentherapienaïeve patiënten met gemetastaseerd CRPC die werden gerandomiseerd voor ofwel enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 184) ofwel bicalutamide in een dosis van 50 mg eenmaal daags (N = 191). Mediane PFS was 15,7 maanden voor patiënten op enzalutamide versus 5,8 maanden voor patiënten op bicalutamide (HR = 0,44 [95%-BI: 0,34; 0,57], p < 0,0001). Progressievrije overleving werd gedefinieerd als objectief bewijs van radiologische progressie van de ziekte door onafhankelijke centrale beoordeling, skeletgerelateerde events, start van nieuwe antineoplastische therapie of overlijden door welke oorzaak dan ook; welk voorval dan ook als eerste optrad. Er werd consistent PFS-voordeel waargenomen bij alle vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten.

MDV3100-03 (PREVAIL)-studie (chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerd CRPC)

In totaal werden 1.717 asymptomatische of licht symptomatische chemotherapienaïeve patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel oraal enzalutamide in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 872) ofwel oraal placebo eenmaal daags (N = 845). Patiënten met viscerale ziekte, patiënten met een voorgeschiedenis van licht tot matig hartfalen (NYHA klasse I of II) en patiënten die geneesmiddelen gebruikten, die zijn geassocieerd met verlaging van de insulddrempel, werden toegestaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van insulden of een aandoening die zou kunnen predisponeren voor een insult en patiënten met matig ernstige of ernstige pijn van prostaatkanker werden uitgesloten. De studiebehandeling duurde voort tot ziekteprogressie (bevestigde radiologische progressie, een skeletgerelateerd event of klinische progressie) en de start van ofwel een cytotoxische chemotherapie, een onderzoeksmiddel, of tot onacceptabele toxiciteit.

De demografische patiëntgegevens en de ziektekenmerken op baseline waren gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 42 - 93) en de etnische verdeling was 77% wit, 10% Aziatisch, 2% zwart en 11% andere of onbekende rassen. Achtenzestig procent (68%) van de patiënten had een 'ECOG performance status score' van 0 en 32% van de patiënten had een 'ECOG performance status' van 1. De baseline-pijnbeoordeling was 0 - 1 (asymptomatisch) bij 67% van de patiënten en 2 - 3 (licht symptomatisch) bij 32% van de patiënten zoals gedefinieerd door het 'Brief Pain Inventory Short Form' (ergste pijn gedurende de voorafgaande 24 uur op een schaal van 0 tot en met 10). Bij inclusie in de studie had ongeveer 45% van de patiënten een meetbare aandoening van de weke delen, en 12% van de patiënten had viscerale (long- en/of lever-) metastasen.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren algehele overleving en radiologisch progressievrije overleving (rPFS). Naast de co-primaire eindpunten werd het voordeel ook beoordeeld op basis van de tijd tot start van cytotoxische chemotherapie, beste totale radiologische respons van de weke delen, tijd tot eerste skeletgerelateerde event, PSA-respons ($\geq 50\%$ daling ten opzichte van baseline), tijd tot PSA-progressie en tijd tot afname in de FACT-P-totaalscore.

Radiologische progressie werd beoordeeld met het gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals gedefinieerd door de 'Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2' (PCWG2) criteria (voor botlaesies) en/of de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST v 1.1) criteria (voor laesies in weke delen). Bij analyse van rPFS werd gebruikgemaakt van centraal geëvalueerde radiologische beoordeling van progressie.

Bij de vooraf gespecificeerde interimanalyse voor algehele overleving, wanneer er 540 sterfgevallen waren waargenomen, toonde behandeling met enzalutamide een statistisch significante verbetering in algehele overleving vergeleken met behandeling met placebo met een 29,4% vermindering van het risico op overlijden (HR = 0,706 [95%-BI: 0,60; 0,84], $p < 0,0001$). Een geüpdatete overlevingsanalyse werd uitgevoerd nadat er 784 sterfgevallen waren waargenomen. Resultaten van deze analyse waren consistent met de resultaten van de interimanalyse (tabel 5). Ten tijde van de geüpdatete analyse had 52% van de met enzalutamide behandelde patiënten en 81% van de met placebo behandelde patiënten vervolgtherapieën gekregen voor gemetastaseerd CRPC die de algehele overleving kunnen verlengen.

Een finale analyse van de 5-jaars-resultaten in de PREVAIL-studie liet een statistisch significante toename zien in de algehele overlevingskansen van patiënten behandeld met enzalutamide vergeleken met patiënten behandeld met placebo (HR = 0,835, [95%-BI: 0,75; 0,93]; p waarde = 0,0008), hoewel 28% van de patiënten die placebo kregen, overstapte naar de enzalutamidegroep. Het algehele overlevingspercentage na 5 jaar was 26% voor de enzalutamide-arm vergeleken met 21% voor de placebo-arm.

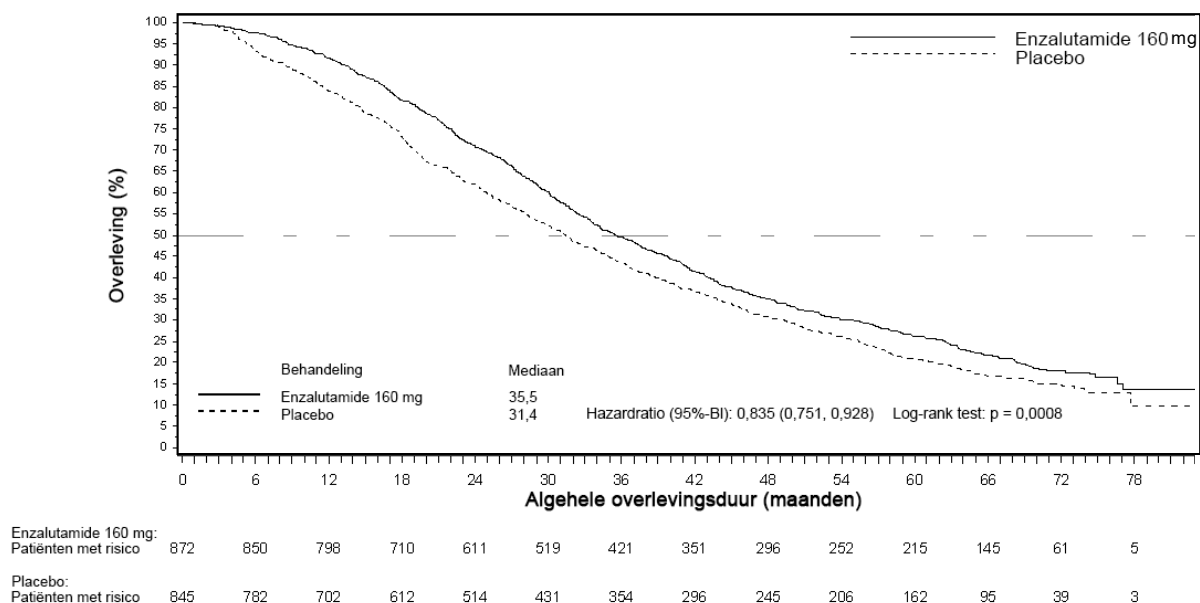
Tabel 5: Algehele overleving van patiënten behandeld met enzalutamide of met placebo in de PREVAIL-studie ('intention to treat'-analyse)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vooraf gespecificeerde interimanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	32,4 (30,1; NB)	30,2 (28,0; NB)
P-waarde ¹	p < 0,0001	
Hazardratio (95%-BI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Geüpdatete overlevingsanalyse		
Aantal sterfgevallen (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	35,3 (32,2; NB)	31,3 (28,8; 34,2)
P-waarde ¹	p = 0,0002	
Hazardratio (95%-BI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Overlevingsanalyse na 5 jaar		
Aantal sterfgevallen (%)	689 (79)	693 (82)
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-waarde ¹	p = 0,0008	
Hazardratio (95%-BI) ²	0.835 (0.75; 0.93)	

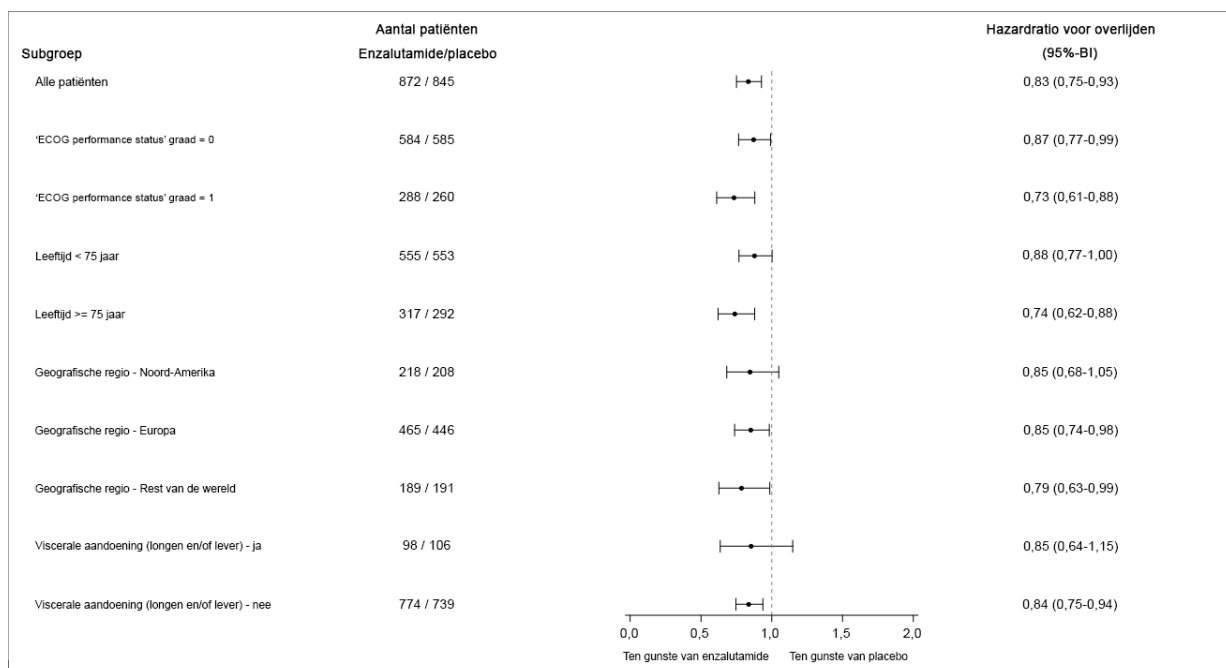
NB = Niet bereikt.

1. P-waarde is afgeleid van een ongestratificeerde log-ranktest.

2. Hazardratio is afgeleid van een ongestratificeerd proportioneel hazardmodel. Hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide.



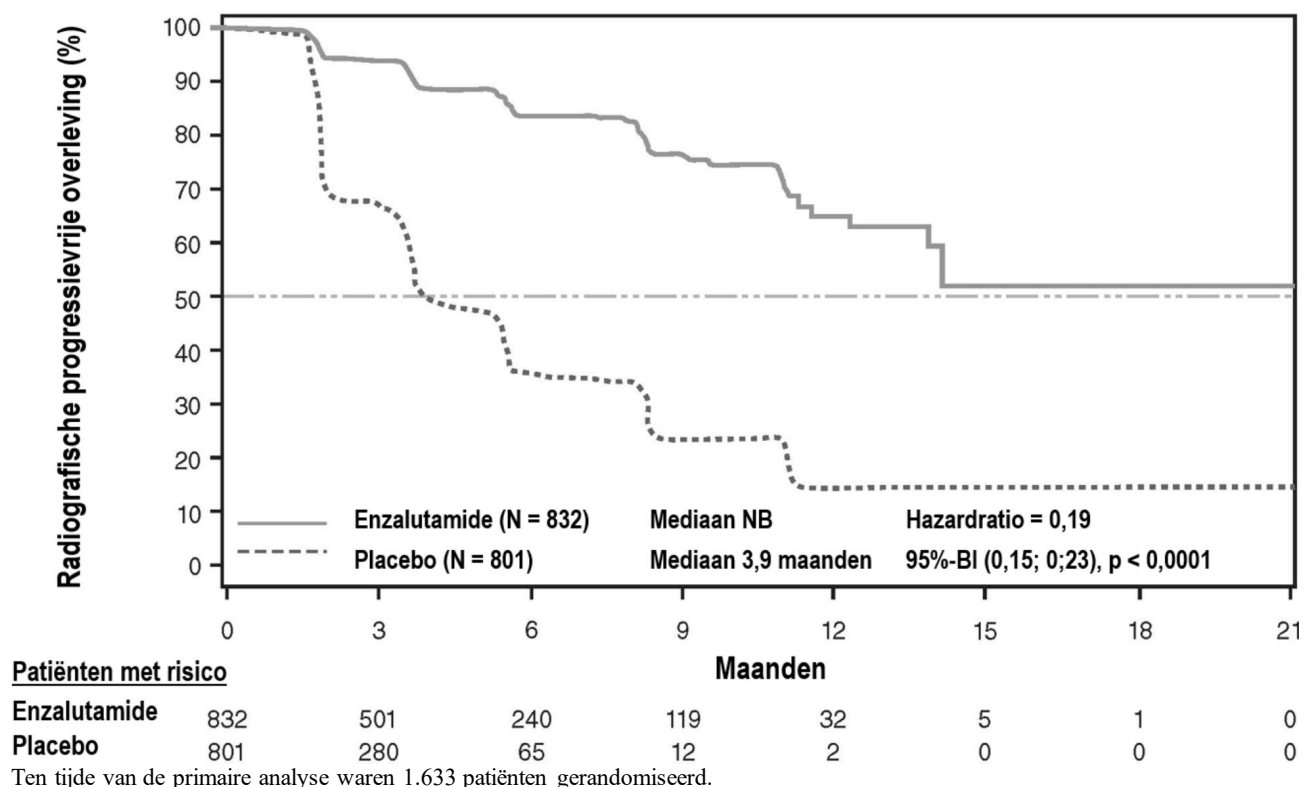
Figuur 9: Kaplan-Meier-curves van algehele overleving gebaseerd op de 5-jaarsoverlevingsanalyse van de PREVAIL-studie ('intention to treat'-analyse)



Figuur 10: Algehele overlevingsanalyse na 5 jaar per subgroep: hazardratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval in de PREVAIL-studie ('intention to treat'-analyse)

Bij de vooraf gespecificeerde rPFS-analyse werd een statistisch significante verbetering aangetoond tussen de behandelgroepen met een 81,4% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden (HR = 0,19 [95%-BI: 0,15; 0,23], $p < 0,0001$). Honderdachtien (14%) met enzalutamide behandelde patiënten en 321 (40%) van de met placebo behandelde patiënten hadden een 'event'. De mediane rPFS werd niet bereikt (95%-BI: 13,8, niet bereikt) in de met enzalutamide behandelde groep en was 3,9 maanden (95%-BI: 3,7; 5,4) in de met placebo behandelde groep (figuur 11). Er werd consistent rPFS-voordeel waargenomen in alle vooraf gespecificeerde patiëntensubgroepen (bijv. leeftijd, baseline 'ECOG-performance', baseline van PSA en LDH, Gleason-score bij diagnose en viscerale aandoening bij de screening). Een vooraf gespecificeerde follow-up rPFS-analyse, op basis van de beoordeling van radiologische progressie door de onderzoeker, toonde een statistisch

significante verbetering aan tussen de behandelgroepen met een 69,3% vermindering in risico op radiologische progressie of overlijden (HR = 0,31 [95%-BI: 0,27; 0,35], $p < 0,0001$). De mediane rPFS was 19,7 maanden in de enzalutamidegroep en 5,4 maanden in de placebogroep.



Figuur 11: Kaplan-Meier-curves van radiologisch progressievrije overleving in de PREVAIL-studie ('intention to treat'-analyse)

Naast de co-primaire werkzaamheidseindpunten werden statistisch significante verbeteringen ook aangetoond in de volgende prospectief gedefinieerde eindpunten.

De mediane tijd tot de start van cytotoxische chemotherapie was 28,0 maanden voor patiënten die enzalutamide kregen en 10,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,35 [95%-BI: 0,30; 0,40], $p < 0,0001$).

Het percentage met enzalutamide behandelde patiënten met meetbare ziekte op baseline die een objectieve radiologische respons van de weke delen hadden, was 58,8% (95%-BI: 53,8; 63,7) vergeleken met 5,0% (95%-BI: 3,0; 7,7) van de patiënten die placebo kregen. Het absolute verschil in objectieve radiologische respons van de weke delen tussen de enzalutamide- en de placebo-arm was (53,9% [95%-BI: 48,5; 59,1], $p < 0,0001$). Complete respons werd gemeld bij 19,7% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 1,0% van de met placebo behandelde patiënten, en partiële respons werd gemeld bij 39,1% van de met enzalutamide behandelde patiënten vergeleken met 3,9% van de met placebo behandelde patiënten.

Enzalutamide verlaagde met 28% (HR = 0,718 [95%-BI: 0,61; 0,84] $p < 0,0001$) significant het risico op het eerste skeletgerelateerde event. Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestralingstherapie of chirurgie van het bot voor prostaatkanker, pathologische botfractuur, ruggenmergcompressie of verandering van antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 587 skeletgerelateerde events, waarvan 389 gevallen (66,3%) bestraling van het bot, 79 gevallen (13,5%) ruggenmergcompressie, 70 gevallen (11,9%) pathologische botfractuur, 45 gevallen (7,6%) een verandering in antineoplastische therapie voor de behandeling van botpijn en 22 gevallen (3,7%) chirurgie van het bot betroffen.

Patiënten die enzalutamide kregen, toonden een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een $\geq 50\%$ vermindering ten opzichte van baseline), vergeleken met patiënten die placebo kregen, 78,0% versus 3,5% (verschil = 74,5%, $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot PSA-progressie volgens de PCWG2-criteria was 11,2 maanden voor patiënten behandeld met enzalutamide en 2,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,17 [95%-BI: 0,15; 0,20], $p < 0,0001$).

Behandeling met enzalutamide verlaagde het risico op afname van de FACT-P met 37,5% vergeleken met placebo ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot afname van de FACT-P was 11,3 maanden in de enzalutamidegroep en 5,6 maanden in de placebogroep.

CRPC2 (AFFIRM)-studie (patiënten met gemetastaseerd CRPC die eerder chemotherapie kregen)
De werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide bij patiënten met gemetastaseerd CRPC die docetaxel hadden gekregen en die een LHRH-analoog gebruikten of een orchidectomie hadden ondergaan, werden beoordeeld in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicentrische klinische fase 3-studie. In totaal werden 1.199 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar ofwel enzalutamide oraal in een dosis van 160 mg eenmaal daags (N = 800) ofwel placebo eenmaal daags (N = 399). Patiënten waren vrij, maar niet verplicht om prednison te gebruiken (maximale toegestane dagelijkse dosis was 10 mg prednison of equivalent). Patiënten die gerandomiseerd waren naar één van de armen dienden de behandeling voort te zetten totdat er sprake was van ziekteprogressie (gedefinieerd als bevestigde radiologische progressie of het optreden van een skeletgerelateerde event) en de start van een nieuwe systemische antineoplastische behandeling, onacceptabele toxiciteit of terugtrekking uit het onderzoek.

De volgende demografische patiëntgegevens en ziektekenmerken op baseline werden gelijk verdeeld over de behandelingsarmen. De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 41 - 92) en de etnische verdeling was 93% wit, 4% zwart, 1% Aziatisch en 2% overig. De 'ECOG performance score' was 0 - 1 bij 91,5% van de patiënten en 2 bij 8,5% van de patiënten; 28% had een gemiddelde 'Brief Pain Inventory'-score van ≥ 4 (gemiddelde van de door de patiënt gemelde ergste pijn gedurende de voorgaande 24 uur berekend over zeven dagen vóór randomisatie). Het merendeel (91%) van de patiënten had botmetastasen en 23% had een viscerale aandoening van de longen en/of de lever. Bij opname in de studie had 41% van de gerandomiseerde patiënten alleen PSA-progressie, terwijl 59% van de patiënten radiologische progressie had. Eenenvijftig procent (51%) van de patiënten gebruikte op baseline bisfosfonaten.

In de AFFIRM-studie waren patiënten uitgesloten die medische aandoeningen hadden waardoor zij mogelijk gepredisponeerd waren voor insulsten (zie rubriek 4.8) en die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze de insulstdrempel verlagen. Exclusie gold ook voor klinisch significante cardiovasculaire ziektes zoals ongecontroleerde hypertensie, recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of onstabiele angina, hartfalen klasse III of IV van de 'New York Heart Association' (behalve bij een ejectiefractie van $\geq 45\%$), klinisch significante ventriculaire aritmieën of AV-blok (zonder permanente pacemaker).

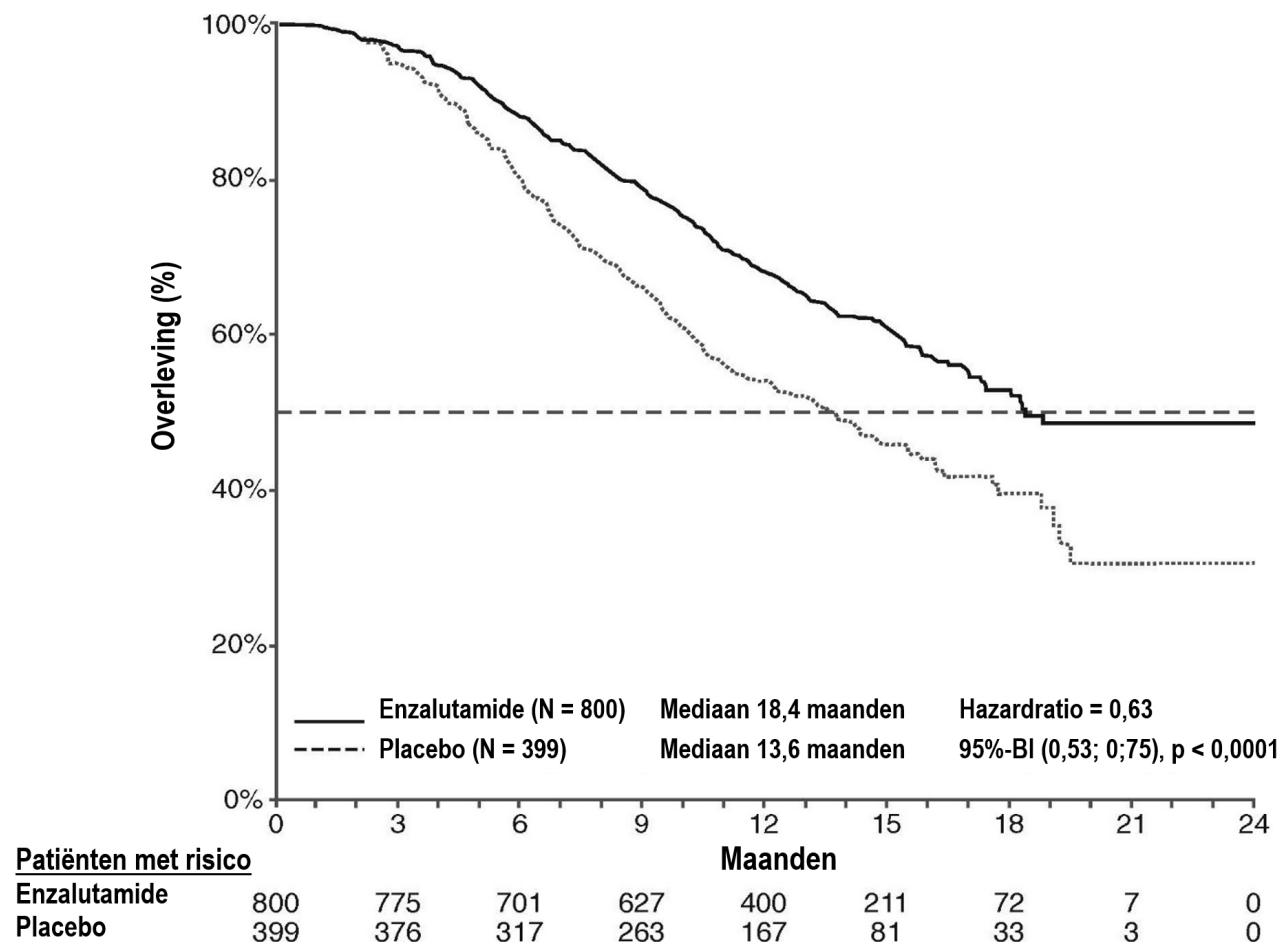
De in het protocol vooraf gespecificeerde interimanalyse na 520 sterfgevallen toonde een statistisch significante superioriteit aan in de algehele overleving bij patiënten die werden behandeld met enzalutamide in vergelijking met placebo (tabel 6 en figuur 12 en 13).

Tabel 6: Algehele overleving van patiënten die ofwel met enzalutamide of met placebo zijn behandeld in de AFFIRM-studie ('intention to treat'-analyse)

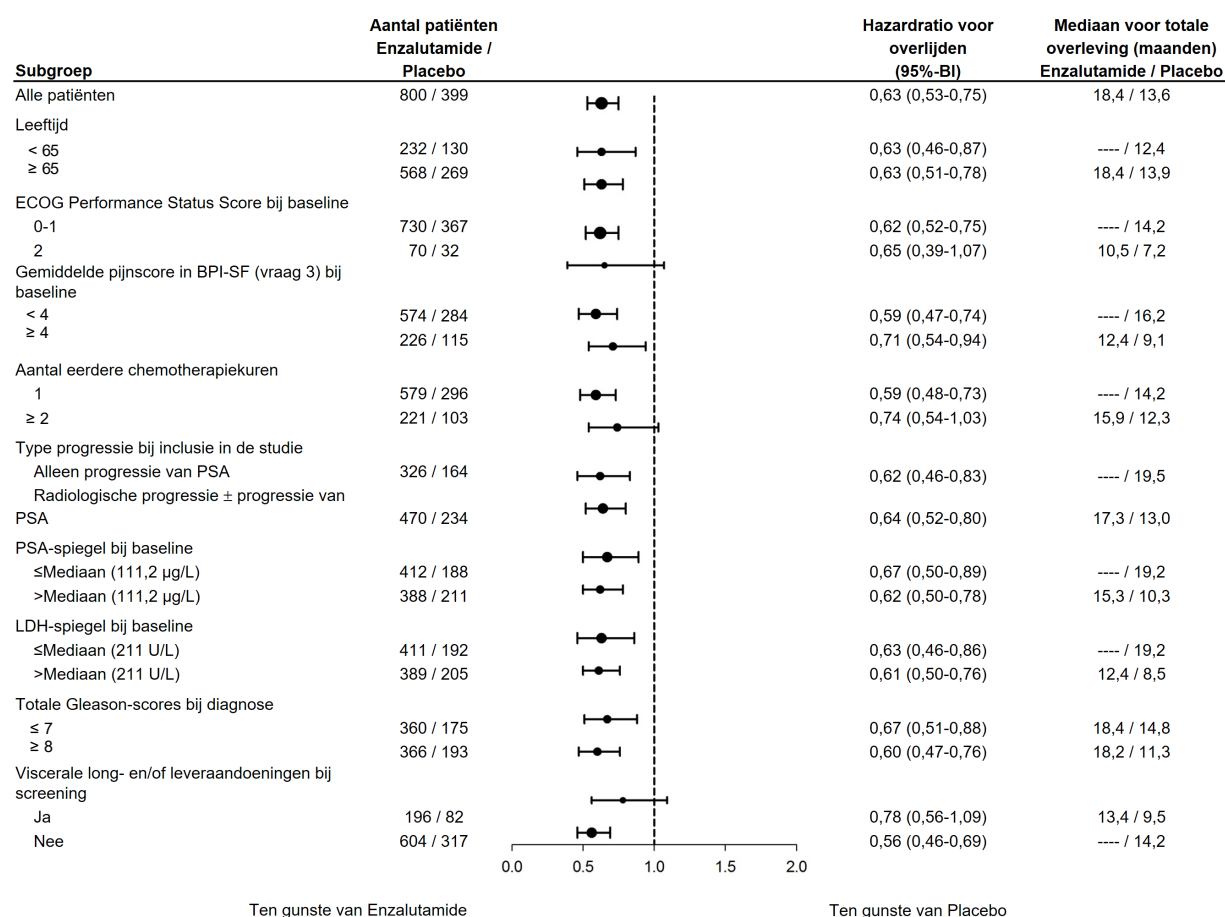
	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Sterfgevallen (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	18,4 (17,3; NB)	13,6 (11,3; 15,8)
P-waarde ¹	p < 0,0001	
Hazardratio (95%-BI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NB = Niet bereikt.

1. P-waarde is afgeleid van een log-rank test gestratificeerd op basis van de 'ECOG performance status score' (0-1 versus 2) en gemiddelde pijnscore (< 4 versus ≥ 4).
2. Hazardratio is afgeleid van een gestratificeerd proportioneel hazardmodel. Hazardratio < 1 betekent een voorkeur voor enzalutamide.



Figuur 12: Kaplan-Meier-curves van algehele overleving in de AFFIRM-studie ('intention to treat'-analyse)



ECOG: 'Eastern Cooperative Oncology Group'; BPI-SF: 'Brief Pain Inventory-Short Form'; PSA: Prostaatspecifiek antigeen

Figuur 13: Algehele overleving per subgroep in de AFFIRM-studie – Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval

Naast de waargenomen verbetering van de algehele overleving waren belangrijke secundaire eindpunten (PSA-progressie, radiologisch progressievrije overleving en tijd tot de eerste skeletgerelateerde events) in het voordeel van enzalutamide en deze waren statistisch significant na correctie voor meervoudig testen.

Radiologisch progressievrije overleving als beoordeeld door de onderzoeker met RECIST v1.1 voor weke delen en het optreden van 2 of meer botlaesies tijdens een botscan was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 2,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,40 [95%-BI: 0,35; 0,47], $p < 0,0001$). De analyse betrof 216 sterfgevallen zonder gedocumenteerde progressie en 645 gevallen met gedocumenteerde progressie waarvan 303 (47%) kwam door progressie in weke delen, 268 (42%) door progressie van botlaesies en 74 (11%) door zowel weke delen als botlaesies.

Bevestigde PSA-afname van 50% of 90% was respectievelijk 54,0% en 24,8% voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en respectievelijk 1,5% en 0,9% voor patiënten die placebo kregen ($p < 0,0001$). De mediane tijd tot PSA-progressie was 8,3 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 3,0 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,25 [95%-BI: 0,20; 0,30], $p < 0,0001$).

De mediane tijd tot het eerste skeletgerelateerde event was 16,7 maanden voor patiënten die behandeld werden met enzalutamide en 13,3 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,69 [95%-BI: 0,57; 0,84], $p < 0,0001$). Een skeletgerelateerd event werd gedefinieerd als bestraling of operatie van het bot, pathologische botbreuk, compressie van het ruggenmerg of verandering van de antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn. De analyse omvatte 448

skeletgerelateerde events waarvan 277 gevallen (62%) bestraling van het bot, 95 gevallen (21%) ruggenmergcompressie, 47 gevallen (10%) een pathologische botfractuur, 36 gevallen (8%) verandering in antineoplastische behandeling voor de behandeling van botpijn en 7 gevallen (2%) operaties van het bot betroffen.

9785-CL-0410 studie (enzalutamide post abirateron bij patiënten met gemetastaseerd CRPC)

De studie was een single-armstudie bij 214 patiënten met progressieve gemetastaseerd CRPC die enzalutamide (160 mg eenmaal daags) kregen na minstens 24 weken behandeling met abirateronacetaat plus prednison. De mediane rPFS (radiologisch progressievrije overleving, het primaire eindpunt van de studie) was 8,1 maanden (95%-BI: 6,1; 8,3). De mediane OS werd niet bereikt. De PSA-respons (gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname ten opzichte van baseline) was 22,4% (95%-BI: 17,0; 28,6). Voor de 69 patiënten die eerder chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 7,9 maanden (95%-BI: 5,5; 10,8). De PSA-respons was 23,2% (95%-BI: 13,9; 34,9). Voor de 145 patiënten die eerder geen chemotherapie hadden gekregen, was de mediane rPFS 8,1 maanden (95%-BI: 5,7; 8,3). De PSA-respons was 22,1% (95%-BI: 15,6; 29,7).

Alhoewel bij sommige patiënten er een beperkte respons was op behandeling met enzalutamide na abirateron, is de reden voor deze bevinding momenteel niet bekend. De studieopzet kon niet identificeren welke patiënten waarschijnlijk baat zouden hebben, noch de optimale volgorde bepalen waarin enzalutamide en abirateron gegeven moeten worden.

Ouderen

Van de 5.110 patiënten in de gecontroleerde klinische studies die enzalutamide kregen, waren 3.988 patiënten (78%) 65 jaar en ouder en 1.703 patiënten (33%) waren 75 jaar en ouder. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze oudere patiënten en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met enzalutamide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enzalutamide is slecht wateroplosbaar. De oplosbaarheid van enzalutamide is vergroot door caprylocaproylmacrogolglyceriden als emulgator/surfactant. In preklinische studies was de absorptie van enzalutamide toegenomen wanneer opgelost in caprylocaproylmacrogolglyceriden. De farmacokinetiek van enzalutamide is bestudeerd bij patiënten met prostaatkanker en bij gezonde mannelijke proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 5,8 dagen (bereik 2,8 -10,2 dagen) en de steady-state wordt na ongeveer een maand bereikt. Met een dagelijkse orale toediening hoopt enzalutamide zich ongeveer 8,3 keer meer op in vergelijking met een enkelvoudige dosis. Dagelijkse fluctuaties in plasmaconcentraties zijn klein (piek-tot-dalratio van 1,25). Klaring van enzalutamide treedt voornamelijk op via metabolisatie in de lever, waarbij een actieve metaboliet wordt geproduceerd die gelijkwaardig actief is aan enzalutamide en in ongeveer dezelfde plasmaconcentratie als enzalutamide circuleert.

Absorptie

De orale absorptie van enzalutamide filmomhulde tabletten werd bestudeerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers na een enkele dosis van 160 mg enzalutamide – filmomhulde tabletten en farmacokinetische modellering en simulatie werden gebruikt om het farmacokinetische profiel bij steady-state te voorspellen. Op basis van deze voorspellingen en andere ondersteunende gegevens is de mediane tijd tot het bereiken van maximale enzalutamide plasmaconcentraties (C_{max}) 2 uur (bereik 0,5 tot 6 uur) en zijn de farmacokinetische profielen bij steady-state van enzalutamide en de actieve

metaboliet vergelijkbaar voor de filmomhulde tabletten en de enzalutamide zachte capsules-formulering. Na orale toediening van de zachte capsule-formulering (enzalutamide 160 mg dagelijks) bij patiënten met gemetastaseerd CRPC zijn bij steady-state in plasma de gemiddelde C_{\max} -waarden voor enzalutamide en de actieve metaboliet ervan respectievelijk 16,6 µg/ml (23% CV) en 12,7 µg/ml (30% CV).

Gebaseerd op een massa-balansstudie bij mensen wordt de orale absorptie van enzalutamide geschat op ten minste 84,2%. Enzalutamide is geen substraat van de effluxtransporters P-gp of BCRP.

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op de mate van absorptie. In klinische studies werd enzalutamide toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V/F) van enzalutamide bij patiënten na een enkelvoudige orale dosis is 110 l (29% CV). Het distributievolume van enzalutamide is groter dan het totale watervolume in het lichaam, hetgeen de uitgebreide extravasculaire distributie aangeeft. Onderzoeken bij knaagdieren wijzen erop dat enzalutamide en de actieve metaboliet ervan de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Enzalutamide wordt voor 97% tot 98% gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine. De actieve metaboliet wordt voor 95% gebonden aan plasma-eiwitten. Er was geen verplaatsing van eiwitbinding tussen enzalutamide en andere sterk gebonden geneesmiddelen (warfarine, ibuprofen en salicylzuur) *in-vitro*.

Biotransformatie

Enzalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Er zijn twee belangrijke metabolieten in menselijk plasma: N-desmethyl-enzalutamide (actief) en een carboxylzuurderivaat (niet actief). Enzalutamide wordt door CYP2C8 en in mindere mate door CYP3A4/5 gemetaboliseerd (zie rubriek 4.5), beide spelen een rol bij de vorming van de actieve metaboliet. *In-vitro* wordt N-desmethyl-enzalutamide gemetaboliseerd tot de carboxylzuurmetaboliet door carboxylesterase 1, welke ook een kleine rol speelt bij het metabolisme van enzalutamide tot de carboxylzuurmetaboliet. N-desmethyl-enzalutamide werd *in-vitro* niet gemetaboliseerd door CYP's.

Bij klinisch gebruik is enzalutamide een sterke CYP3A4-inductor, een matige CYP2C9- en CYP2C19-inductor en heeft het geen klinisch relevant effect op CYP2C8 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van enzalutamide bij patiënten varieert van 0,520 tot 0,564 l/u.

Na orale toediening van ^{14}C -enzalutamide wordt 84,6% van de radioactiviteit 77 dagen na toediening teruggevonden: 71,0% wordt teruggevonden in de urine (voornamelijk als de niet actieve metaboliet, met sporenhoeveelheden van enzalutamide en de actieve metaboliet) en 13,6% wordt teruggevonden in de feces (0,39% van de dosis als onveranderde enzalutamide).

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of OCT1; en N-desmethyl-enzalutamide is geen substraat voor P-gp of BCRP.

In-vitro-gegevens wijzen erop dat enzalutamide en de belangrijkste metabolieten ervan de volgende transporters niet remmen bij klinisch relevante concentraties: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 of OAT1.

Lineariteit

Er werden geen belangrijke afwijkingen van dosisproportionaliteit binnen het dosisbereik van 40 tot 160 mg opgemerkt. De C_{\min} -waarden bij 'steady-state' van enzalutamide en de actieve metaboliet bij

individuele patiënten bleven constant gedurende meer dan een jaar van chronische behandeling, wat aangeeft dat de farmacokinetiek lineair in de tijd is wanneer steady-state bereikt is.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formele nierinsufficiëntie-studie afgerond voor enzalutamide. Patiënten met serumcreatinine $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) werden uitgesloten van klinische studies. Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met berekende creatineklaringswaarden (CrCL-waarden) $\geq 30 \text{ ml/min}$ (geschat met de Cockcroft en Gault-formule). Enzalutamide is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) of terminale nierziekte en voorzichtigheid wordt aanbevolen bij de behandeling van deze patiënten. Het is niet waarschijnlijk dat enzalutamide significant wordt verwijderd door intermitterende hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen uitgesproken effect op de totale blootstelling aan enzalutamide of de actieve metaboliet ervan. De halfwaardetijd van enzalutamide was echter verdubbeld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde controlepersonen (10,4 dagen vergeleken met 4,7 dagen), mogelijk gerelateerd aan een toegenomen weefseldistributie.

De farmacokinetiek van enzalutamide werd onderzocht bij proefpersonen met lichte (N = 6), matige (N = 8), of ernstige (N = 8) leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C) op baseline en bij 22 gematchte controlepersonen met een normale leverfunctie. Na een enkelvoudige orale dosis van 160 mg enzalutamide namen de AUC en C_{max} voor enzalutamide bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 5% en 24% toe en namen de AUC en C_{max} van enzalutamide bij proefpersonen met matige insufficiëntie met respectievelijk 29% toe en 11% af, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie met respectievelijk 5% toe en 41% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen. Voor de som van ongebonden enzalutamide plus ongebonden actieve metaboliet namen de AUC en de C_{max} bij proefpersonen met lichte insufficiëntie met respectievelijk 14% en 19% toe en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met matige insufficiëntie respectievelijk toe met 14% en af met 17%, en namen de AUC en C_{max} bij proefpersonen met ernstige insufficiëntie met respectievelijk 34% toe en 27% af, in vergelijking met gezonde controlepersonen.

Ras

De meeste patiënten in de gecontroleerde klinische studies ($> 75\%$) waren wit. Op basis van farmacokinetische gegevens uit studies bij Japanse en Chinese patiënten met prostaatkanker waren er geen klinisch relevante verschillen in blootstelling in de populaties. Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke verschillen in de farmacokinetiek van enzalutamide bij andere rassen te kunnen beoordelen.

Ouderen

Er werd geen klinisch relevant effect van leeftijd gezien op de farmacokinetiek van enzalutamide bij de farmacokinetische analyse van de oudere populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Enzalutamidebehandeling van zwangere muizen resulteerde in een toename van de incidentie van embryofoetale sterfgevallen en externe en skeletveranderingen. Vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met enzalutamide, maar in studies bij ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) werden atrofie, aspermie/hypospermie en hypertrofie/hyperplasie in het voortplantingsstelsel opgemerkt, in overeenstemming met de farmacologische activiteit van enzalutamide. In studies bij muizen (4 weken), ratten (4 en 26 weken) en honden (4, 13 en 39 weken) waren veranderingen in de voortplantingsorganen geassocieerd met enzalutamide; verminderingen van het orgaangewicht met atrofie van de prostaat en de epididymis. Leydig-celhypertrofie

en/of -hyperplasie werd waargenomen bij muizen (4 weken) en honden (39 weken). Aanvullende veranderingen in voortplantingsweefsels waren hypertrofie/hyperplasie van de hypofyse en atrofie van de glandula vesiculosa bij ratten en testiculaire hypospermie en degeneratie van de tubuli seminiferi bij honden. Er werden verschillen tussen geslachten opgemerkt in de borstklieren bij ratten (atrofie bij mannetjes en lobulaire hyperplasie bij vrouwtjes). Veranderingen in de voortplantingsorganen bij beide soorten kwamen overeen met de farmacologische activiteit van enzalutamide en gingen over of namen gedeeltelijk af na een herstelperiode van 8 weken. Er waren in beide diersoorten geen andere belangrijke verschillen in de klinische pathologie of histopathologie in een van de andere orgaansystemen, waaronder de lever.

Studies bij zwangere ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden overgedragen aan foetussen. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan ratten op dag 14 van de zwangerschap met een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de foetus 4 uur na toediening bereikt en was deze lager dan in het plasma van de moeder met een weefsel/plasmaverhouding van 0,27. De radioactiviteit in de foetus nam af tot 0,08 maal de maximale concentratie op 72 uur na toediening.

Studies bij zogende ratten hebben aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in rattenmelk. Na orale toediening van radioactief gelabeld ^{14}C -enzalutamide aan zogende ratten bij een dosis van 30 mg/kg (~ 1,9 maal de maximale dosis geïndiceerd voor mensen), werd de maximale radioactiviteit in de melk 4 uur na toediening bereikt en was deze 3,54 maal hoger dan in het plasma van de moeder. Onderzoeksresultaten hebben ook aangetoond dat enzalutamide en/of de metabolieten ervan via melk worden overgebracht naar babyratweefsels en vervolgens worden geëlimineerd.

Enzalutamide was negatief voor genotoxiciteit in een standaard batterij van *in-vitro* en *in-vivo* testen. In een 6 maanden durend onderzoek met transgene rasH2-muizen vertoonde enzalutamide geen carcinogeen potentieel (afwezigheid van neoplastische bevindingen) in doseringen tot 20 mg/kg per dag ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$), wat resulteerde in blootstellingsniveaus in plasma vergelijkbaar met de klinische blootstelling ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bij mCRPC-patiënten die 160 mg per dag kregen.

Dagelijkse toediening van enzalutamide aan ratten gedurende twee jaar leidde tot een verhoogde incidentie van neoplastische bevindingen. Deze omvatten goedaardig thymoom, fibroadenoom van de melkklieren, goedaardige Leydig-celtumoren in de testikels en urotheleelpapilloom en urineblaascarcinoom bij mannetjes; goedaardige tumoren in granulosa-cellen in de eierstokken bij vrouwtjes, en adenoom in de pars distalis van de hypofysevoorkwab bij beide seksen. De relevantie van thymomen, hypofyse-adenomen en fibroadenoom van de melkklieren, alsmede urotheleelpapillomen en urineblaascarcinomen voor mensen kan niet worden uitgesloten.

Enzalutamide was *in-vitro* niet fototoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Methacrylzuur-ethylacrylaat polymeer (1:1) type A (bevat aanvullend natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80)

Watervrij colloïdaal silica

Microkristallijne cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

Hypromellose 2910
Macrogol MW 3350
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-OPA/Alu/PVC blisterverpakking met 112 filmomhulde tabletten.
Aluminium-OPA/Alu/PVC kalenderblisterverpakking met 112 filmomhulde tabletten.
Aluminium-OPA/Alu/PVC eenheidsdosisblisterverpakking met 1 x 112 filmomhulde tabletten.

80 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-OPA/Alu/PVC blisterverpakking met 56 filmomhulde tabletten.
Aluminium-OPA/Alu/PVC kalenderblisterverpakking met 56 filmomhulde tabletten.
Aluminium-OPA/Alu/PVC eenheidsdosisblisterverpakking met 1 x 56 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enzalutamide Viatris mag niet worden gehanteerd door andere personen dan de patiënt of zijn/haar verzorgers. Op basis van het werkingsmechanisme van het middel en de embryonale/foetale toxiciteit die is waargenomen bij muizen, kan Enzalutamide Viatris de ontwikkeling van de foetus schaden. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen raken, mogen gebroken of beschadigde Enzalutamide Viatris-tabletten niet hanteren zonder beschermingsmiddelen, bijvoorbeeld handschoenen (zie rubriek 5.3).

De filmomhulde tabletten mogen niet worden gekauwd, versneden of verpulverd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024
Datum van laatste verlenging: [DD maand JJJJ]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[DD maand JJJJ]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

112 filmomhulde tabletten

1 x 112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Enzalutamide Viatriis 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

[Uitsluitend voor kalenderverpakking]

MA	MA	MA	MA
DI	DI	DI	DI
WO	WO	WO	WO
DO	DO	DO	DO
VR	VR	VR	VR
ZA	ZA	ZA	ZA
ZO	ZO	ZO	ZO

[Uitsluitend voor eenheidsverpakking]

Voor oraal gebruik.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg enzalutamide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten
1 x 56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Enzalutamide Viartis 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten
enzalutamide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

[Uitsluitend voor kalenderverpakking]

MA	MA
DI	DI
WO	WO
DO	DO
VR	VR
ZA	ZA
ZO	ZO

[Uitsluitend voor eenheidsverpakking]

Voor oraal gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten enzalutamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enzalutamide Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Enzalutamide Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Enzalutamide Viatris bevat de werkzame stof enzalutamide. Enzalutamide Viatris wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen met prostaatkanker:

- die niet langer reageert op de hormoontherapie of chirurgische behandeling om het testosteronniveau te verlagen;

Of

- die uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam, en wel reageert op hormoontherapie of chirurgische behandeling om het testosteronniveau te verlagen;

Of

- bij wie eerder de prostaat is verwijderd of bestraald en het PSA snel stijgt, maar bij wie de kanker niet is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam en reageert op hormoontherapie om de testosteronwaarde te verlagen.

Hoe werkt Enzalutamide Viatris?

Enzalutamide Viatris is een geneesmiddel dat werkt door de activiteit van hormonen, genaamd androgenen (zoals testosteron), te blokkeren. Door het blokkeren van androgenen zorgt enzalutamide ervoor dat prostaatkankercellen niet meer groeien en delen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u kunt zwanger worden (zie 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Aanvallen

Aanvallen werden gemeld bij ongeveer 6 op de 1.000 mensen die Enzalutamide Viatris innamen en bij minder dan 3 op de 1.000 mensen die placebo innamen (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder en rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').

Als u een geneesmiddel gebruikt dat aanvallen kan veroorzaken of dat de gevoeligheid voor aanvallen verhoogt (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder).

Als u tijdens de behandeling een aanval heeft:

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Enzalutamide Viatris.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Enzalutamide Viatris kregen, zijn zeldzame gevallen van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een aanval heeft, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. (Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Risico op nieuwe kankers (tweede primaire maligniteiten)

Er zijn meldingen geweest van nieuwe (tweede) kankers, waaronder blaas- en darmkanker, bij patiënten die met Enzalutamide Viatris werden behandeld.

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts als u tekenen opmerkt van maag-darmbloeding, bloed in uw plas, of als u vaak dringend moet plassen wanneer u Enzalutamide Viatris gebruikt.

Neem contact op met uw arts voordat u begint met Enzalutamide Viatris

- Als u ooit ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of mondzweren heeft gekregen na het gebruik van Enzalutamide Viatris of andere geneesmiddelen
- als u geneesmiddelen gebruikt die bloedstolsels voorkomen (bijv. warfarine, acenocoumarol, clopidogrel);
- als u chemotherapie gebruikt zoals docetaxel;
- als u problemen met uw lever heeft;
- als u problemen met uw nieren heeft.

Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

Elke vorm van hart- of vaatandoeningen, inclusief hartritme problemen (aritmie), of als u behandeld wordt met medicijnen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Enzalutamide Viatris.

Als u allergisch bent voor enzalutamide, kan dit leiden tot huiduitslag of zwelling van het gelaat, de tong, lip of keel. Als u allergisch bent voor enzalutamide of voor een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel, gebruik Enzalutamide Viatris dan niet.

Ernstige huiduitslag of huidschilfering, blaarvorming en/of mondzweren, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom, zijn gemeld in verband met de behandeling met Enzalutamide Viatris. Stop met het gebruik van Enzalutamide Viatris en neem meteen contact op met uw arts als u een van de klachten opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties zoals beschreven in rubriek 4.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is of als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat innemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet voor gebruik bij kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enzalutamide Viatris nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. U moet weten wat de namen zijn van de geneesmiddelen die u gebruikt. Houd een lijst ervan bij u om aan uw arts te laten zien wanneer u een nieuw geneesmiddel krijgt voorgeschreven. U dient niet te beginnen of te stoppen met het gebruik van geneesmiddelen voordat u met de arts heeft gesproken die Enzalutamide Viatris heeft voorgeschreven.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen het risico op een aanval verhogen als ze tegelijkertijd met Enzalutamide Viatris worden gebruikt:

- bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om astma of andere ademhalingsziekten te behandelen (bijv. aminofylline, theofylline);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om bepaalde psychische stoornissen zoals depressie en schizofrenie te behandelen (bijv. clozapine, olanzapine, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chloorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepine, imipramine, maprotiline, mirtazapine);
- bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van pijn (bijv. pethidine).

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Deze geneesmiddelen kunnen de werking van Enzalutamide Viatris beïnvloeden of Enzalutamide Viatris kan de werking van deze geneesmiddelen beïnvloeden.

Dit omvat bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om:

- het cholesterol te verlagen (bijv. gemfibrozil, atorvastatine, simvastatine);
- pijn te behandelen (bijv. fentanyl, tramadol);
- kanker te behandelen (bijv. cabazitaxel);
- epilepsie te behandelen (bijv. carbamazepine, clonazepam, fenytoïne, primidon, valproïnezuur);
- bepaalde psychische stoornissen zoals een ernstige angststoornis of schizofrenie te behandelen (bijv. diazepam, midazolam, haloperidol);
- slaapstoornissen te behandelen (bijv. zolpidem);
- hartaandoeningen te behandelen of de bloeddruk te verlagen (bijv. bisoprolol, digoxine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil);
- ernstige ontstekingsgerelateerde aandoeningen te behandelen (bijv. dexamethason, prednisolon);
- een HIV-infectie te behandelen (bijv. indinavir, ritonavir);
- bacteriële infecties te behandelen (bijv. claritromycine, doxycycline);
- schildklier-aandoeningen te behandelen (bijv. levothyroxine);
- jicht te behandelen (bijv. colchicine);
- maagstoornissen te behandelen (bijv. omeprazol);
- hartaandoeningen of beroertes te voorkomen (dabigatranetexilaat);
- orgaanafstoting te voorkomen (bijv. tacrolimus).

Enzalutamide Viatris kan een verstorend effect hebben op sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van hartritme problemen (bijv. kinidine, procaïneamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritme problemen verhogen wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met een aantal andere geneesmiddelen (bijv. methadon [gebruikt als pijnstiller en ter vermindering van ontwenningsverschijnselen bij een drugsverslaving], moxifloxacin [een antibioticum], antipsychotica [gebruikt voor ernstige psychische aandoeningen]).

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen gebruikt die hierboven vermeld staan. De dosis Enzalutamide Viatris of die van een ander geneesmiddel dat u gebruikt, moet mogelijk gewijzigd worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Enzalutamide Viatris is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.** Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind of mogelijk leiden tot een miskraam indien ingenomen door vrouwen die zwanger zijn. Het dient niet te worden ingenomen door vrouwen die zwanger zijn, zwanger kunnen worden of borstvoeding geven.

- Dit geneesmiddel heeft mogelijk invloed op de mannelijke vruchtbaarheid.
- Als u seks heeft met een vrouw die zwanger kan raken, dient u een condoom en een andere effectieve anticonceptiemethode te gebruiken gedurende behandeling en gedurende 3 maanden na behandeling met dit geneesmiddel. Als u seks heeft met een zwangere vrouw dient u een condoom te gebruiken om het ongebooren kind te beschermen.
- Vrouwelijke verzorgers zie rubriek 3 'Hoe neemt u dit middel in?' voor hantering en gebruik.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Enzalutamide Viatris kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om gereedschap of machines te bedienen. Aanvallen zijn gemeld bij patiënten die Enzalutamide Viatris gebruiken. Als u een verhoogd risico loopt op aanvallen, overleg dan met uw arts.

Enzalutamide Viatris bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 160 mg (vier filmomhulde tabletten van 40 mg of twee filmomhulde tabletten van 80 mg) die eenmaal per dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden.

Innemen van Enzalutamide Viatris

- Slik de tabletten in hun geheel door met water.
- Snij de tabletten niet door, verpulver ze niet en kauw niet op de tabletten voordat u ze doorslikt.
- Enzalutamide Viatris kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Enzalutamide Viatris mag niet worden gehanteerd door andere personen dan de patiënt of zijn/haar verzorgers. Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen raken, mogen gebroken of beschadigde Enzalutamide Viatris-tabletten niet hanteren zonder beschermingsmiddelen te dragen, zoals handschoenen.

Uw arts kan u ook andere medicijnen voorschrijven terwijl u Enzalutamide Viatris inneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Stop met het gebruik van Enzalutamide Viatris en neem contact op met uw arts als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven. Mogelijk heeft u een verhoogd risico op een aanval of andere bijwerkingen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet Enzalutamide Viatris in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, dient u uw gebruikelijke dosis in te nemen zodra u eraan denkt.
- Als u de hele dag bent vergeten Enzalutamide Viatris in te nemen, dient u uw gebruikelijke dosis de volgende dag in te nemen.
- Neem direct contact op met uw arts als u langer dan één dag bent vergeten Enzalutamide Viatris in te nemen.
- **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit heeft verteld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Aanvallen

Aanvallen werden gemeld bij ongeveer 6 op de 1.000 mensen die Enzalutamide Viatris innamen en bij minder dan 3 op de 1.000 mensen die placebo innamen.

De kans op aanvallen is groter als u meer dan de aanbevolen dosis van dit geneesmiddel inneemt, als u bepaalde andere geneesmiddelen inneemt of als u een groter risico op aanvallen loopt dan normaal.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts **als u een aanval heeft**. Uw arts kan beslissen dat u moet stoppen met het gebruik van Enzalutamide Viatris.

Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die Enzalutamide Viatris kregen, zijn zeldzame gevallen (kan voorkomen bij maximaal 1 op 1.000 mensen) van PRES gemeld, een zeldzame, omkeerbare aandoening van de hersenen. Indien u een aanval heeft, verergering van hoofdpijn ervaart, last krijgt van verwardheid, blindheid of andere problemen met zien, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

Vermoeidheid, vallen, botbreuken, opvliegers, hoge bloeddruk.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

Hoofdpijn, angstig voelen, droge huid, jeuk, moeite met onthouden, blokkade van de slagaders in het hart (ischemische hartziekte), borstvergroting bij mannen (gynaecomastie), tepelpijn, gevoeligheid in de borsten, symptoom van restless legs syndroom (een oncontroleerbare drang om een deel van het lichaam, meestal het been, te bewegen), verminderde concentratie, vergeetachtigheid, eten en drinken smaakt anders dan normaal, moeite met helder nadenken.

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

Hallucinaties, laag aantal witte bloedcellen, grotere hoeveelheden leverenzymen in uw bloed na een bloedtest (een teken van leverproblemen).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Spierpijn, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn, veranderingen in het ECG (QT-verlenging), maagklachten waaronder misselijkheid, een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt, zogeheten targetlaesies, die eruit kunnen zien als een “schietschijf” met een donkerrood centrum, omgeven door lichtere rode ringen (erythema multiforme), of andere ernstige huidreacties met roodachtige, niet-opgezette plekken die de vorm van een ring hebben of doen denken aan een schietschijf, op de romp, vaak met in het midden blaren, huidafschilfering, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen die kunnen worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom), huiduitslag, braken, zwelling van het gelaat, de lippen, tong en/of keel, vermindering van het aantal bloedplaatjes (waardoor het risico op bloedingen en blauwe plekken toeneemt), diarree.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is enzalutamide.

Elke filmomhulde tablet Enzalutamide Viatris van 40 mg bevat 40 mg enzalutamide.

Elke filmomhulde tablet Enzalutamide Viatris van 80 mg bevat 80 mg enzalutamide.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: Methacrylzuur-ethylacrylaat polymeer (1:1) type A (bevat aanvullend natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80), watervrij colloïdaal silica, microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium (zie rubriek 2: 'Enzalutamide Viatris bevat natrium') en magnesiumstearaat
- Tabletomhulling: Hypromellose 2910, macrogol MW 3350, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en talk

Hoe ziet Enzalutamide Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enzalutamide Viatris 40 mg filmomhulde tabletten zijn geel, rond, met de inscriptie "40" aan één zijde, met een diameter van ongeveer 10 mm. Ze zijn beschikbaar in dozen met blisterverpakkingen met 112 tabletten, kalenderblisterverpakkingen met 112 tabletten of in eenheidsdosisblisterverpakkingen met 1 x 112 tabletten.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmomhulde tabletten zijn geel, ovaal, met de inscriptie "80" aan één zijde, met een afmeting van ongeveer 17 mm x 9 mm. Ze zijn beschikbaar in dozen met blisterverpakkingen met 56 tabletten, kalenderblisterverpakkingen met 56 tabletten of in eenheidsdosisblisterverpakkingen met 1 x 56 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан

Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: + 353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39(0) 2 612 46921

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 37 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Belgique/Belgien

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V.

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

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

Latvija
Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.