

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertukne tabletter
Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder indeholder 80 mg enzalutamid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertukne tabletter

Gule, runde filmovertukne tabletter, præget med "40" på den ene side, med en diameter på ca. 10 mm.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertukne tabletter

Gule, ovale filmovertukne tabletter, præget med "80" på den ene side, med en størrelse på ca. 17 mm × 9 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Enzalutamide Viatris er indiceret:

- som monoterapi eller i kombination med androgen deprivationsbehandling til behandling af voksne mænd med højrisiko-biokemisk recidiverende (BCR) ikke-metastatisk hormonfølsom prostatacancer (nmHSPC), som ikke er egnede til salvage strålebehandling (se pkt. 5.1).
- i kombination med androgen deprivationsbehandling til behandling af voksne mænd med metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) (se pkt. 5.1).
- til behandling af voksne mænd med højrisiko, ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) (se pkt. 5.1).
- til behandling af voksne mænd med metastatisk CRPC, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).
- til behandling af voksne mænd med metastatisk CRPC, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med enzalutamid skal initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i medicinsk behandling af prostatacancer.

Dosering

Den anbefalede dosering er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg filmovertrukne tabletter eller to 80 mg filmovertrukne tabletter) som en daglig oral enkeltdosis.

Medicinsk kastration med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-analog bør fortsættes ved behandling af patienter med CRPC eller mHSPC, som ikke har undergået kirurgisk kastration.

Patienter med højrisiko-BCR nmHSPC kan behandles med Enzalutamide Viatris med eller uden en LHRH-analog. Patienter, der får Enzalutamide Viatris med eller uden en LHRH-analog, kan få afbrudt behandlingen, hvis PSA ikke kan påvises ($< 0,2$ ng/ml) efter 36 ugers behandling. Behandlingen skal genstartes, når PSA er steget til $\geq 2,0$ ng/ml for patienter, som tidligere har fået radikal prostatektomi, eller $\geq 5,0$ ng/ml for patienter, som tidligere har fået primær strålebehandling. Hvis PSA kan påvises ($\geq 0,2$ ng/ml) efter 36 ugers behandling, skal behandlingen fortsætte (se pkt. 5.1).

Hvis en patient glemmer at tage Enzalutamide Viatris på det sædvanlige tidspunkt, skal den ordinerede dosis tages så tæt som muligt på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer en dosis en hel dag, skal behandlingen genoptages den følgende dag med den sædvanlige daglige dosis.

Hvis en patient oplever en toksicitet af grad 3 eller derover eller en uacceptabel bivirkning, skal doseringen pauseres i en uge, eller indtil symptomerne er mildnet til grad 2 eller derunder, og derpå genoptages med samme eller reduceret dosis (120 mg eller 80 mg), hvis det er berettiget.

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere

Samtidig anvendelse af kraftige CYP2C8-hæmmere bør om muligt undgås. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt. Hvis samtidig administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer stoppes, bør dosis af enzalutamid ændres tilbage til den dosis, der blev anvendt inden initiering af den kraftige CYP2C8-hæmmer (se pkt. 4.5).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C). Der er imidlertid observeret en længere halveringstid for enzalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der tilrådes forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende enzalutamid hos den pædiatriske population, idet indikationen er behandling af voksne mænd med CRPC, mHSPC eller højrisiko-BCR nmHSPC.

Administration

Enzalutamide Viatris er til oral anvendelse. De filmovertrukne tabletter må ikke deles, knuses eller tygges, men skal synkes hele med vand og kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Gravide og kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.6 og 6.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for krampeanfald

Brug af enzalutamid har været forbundet med krampeanfald (se pkt. 4.8). Beslutningen om at fortsætte behandlingen af patienter, der udvikler krampeanfald, skal tages fra sag til sag.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom

Der har været sjældne rapporter om posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der får enzalutamid (se pkt. 4.8). PRES er en sjælden, reversibel, neurologisk lidelse, der kan vise sig med symptomer, der udvikler sig hurtigt, herunder krampeanfald, hovedpine, forvirring, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, med eller uden ledsagende hypertension. En diagnose med PRES kræver bekræftelse ved scanning af hjernen, fortrinsvis magnetisk resonans (MR)-scanning. Det anbefales at seponere behandling med enzalutamid til patienter, som udvikler PRES.

Sekundære primære maligniteter

Tilfælde af sekundære primære maligniteter er rapporteret hos patienter behandlet med enzalutamid i kliniske studier. I kliniske fase 3-studier var de hyppigst rapporterede hændelser hos enzalutamidbehandlede patienter, og større end placebo, blærekræft (0,3 %), adenokarcinom i tyktarmen (0,2 %), urotheliale carcinoma (0,2 %) og malignt melanom (0,2 %).

Patienter skal rådgives til straks at opsøge deres læge hvis de bemærker tegn på at gastrointestinal blødning, makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer som dysuri eller vandladningstrang udvikles under behandling med enzalutamid.

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og kan medføre, at mange almindeligt anvendte lægemidler mister deres effekt (se eksemplerne i pkt. 4.5). Lægemidler, der anvendes samtidigt bør derfor vurderes, når enzalutamidbehandling indledes. Samtidig brug af enzalutamid og andre lægemidler, der er sensitive substrater for mange metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør generelt undgås, hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og hvis der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer.

Samtidig administration af warfarin og coumarinlignende antikoagulantia bør undgås. Hvis enzalutamid administreres samtidig med en antikoagulant, som metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin eller acenocoumarol), bør der foretages supplerende International Normaliseret Ratio (INR)-monitorering (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da enzalutamid ikke er undersøgt i denne patientpopulation.

Svært nedsat leverfunktion

Der er observeret en længere halveringstid for enzalutamid hos patienter med svært nedsat leverfunktion, som muligvis har sammenhæng med øget vævsdistribution. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt. Det forventes imidlertid, at der går længere tid, inden *steady-state*-koncentrationer nås, og tiden til den maksimale farmakologiske effekt samt tiden for start og fald i enzyminduktion (se pkt. 4.5) kan være øget.

Nylig kardiovaskulær sygdom

Fase 3-studierne udelukkede patienter med nylig myokardieinfarkt (inden for de seneste 6 måneder) eller ustabil angina (inden for de seneste 3 måneder), hjertesvigt af NYHA (New York Heart Association) klasse III eller IV, medmindre venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ≥ 45 %, bradykardi eller ukontrolleret hypertension. Dette skal tages i betragtning, hvis enzalutamid ordineres til disse patienter.

Androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet

Hos patienter med anamnese med eller risikofaktorer for QT-forlængelse og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal risk-benefit forholdet vurderes, herunder potentialet for torsades de pointes, før enzalutamid-behandling påbegyndes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

Sikkerheden og effekten af samtidig anvendelse af enzalutamid og cytotoxisk kemoterapi er ikke fastslået. Ved samtidig administration har enzalutamid ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøs docetaxel (se pkt. 4.5), dog kan en øget forekomst af docetaxel-induceret neutropeni ikke udelukkes.

Svære hudreaktioner

Svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnson syndrom, som kan være livstruende eller letale, er blevet rapporteret ved enzalutamidbehandling.

På ordinationstidspunktet skal patienterne rådgives om tegn og symptomer, samt monitoreres nøje for hudreaktioner.

Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på denne reaktion, skal enzalutamid straks seponeres, og en anden passende behandling skal overvejes (efter behov).

Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner med enzalutamid, som viser sig ved symptomer, der omfatter, men ikke er begrænset til, udslæt eller ansigts-, tunge-, læbe- eller faryngealt ødem (se pkt. 4.8).

Enzalutamid som monoterapi hos patienter med højrisiko-BCR nmHSPC

Resultaterne af EMBARK-studiet tyder på, at enzalutamid som monoterapi og i kombination med androgen deprivationsbehandling ikke er ækvivalente behandlingsmuligheder hos patienter med højrisiko-BCR nmHSPC (se pkt. 4.8 og 5.1). Enzalutamid i kombination med androgen deprivationsbehandling anses for at være den foretrukne behandlingsmulighed bortset fra tilfælde, hvor tillæg af androgen deprivationsbehandling kan resultere i uacceptabel toksicitet eller risiko.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke enzalutamideksponeringer

CYP2C8-hæmmere

CYP2C8 spiller en væsentlig rolle i eliminationen af enzalutamid og i dannelsen af den aktive metabolit deraf. Efter oral administration af den kraftige CYP2C8-hæmmer gemfibrozil (600 mg to gange dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 326 %, mens C_{\max} for enzalutamid faldt med 18 %. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 77 %, mens C_{\max} faldt med 19 %. Kraftige hæmmere (f.eks.

gemfibrozil) af CYP2C8 skal undgås eller anvendes med forsigtighed under behandling med enzalutamid. Hvis patienterne samtidig skal have administreret en kraftig CYP2C8-hæmmer, bør dosis af enzalutamid reduceres til 80 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hæmmere

CYP3A4 spiller en mindre rolle i metabolismen af enzalutamid. Efter oral administration af den kraftige CYP3A4-hæmmer itraconazol (200 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC for enzalutamid forøget med 41 %, mens C_{\max} var uændret. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit blev AUC forøget med 27 %, mens C_{\max} igen var uændret. Dosisjustering er ikke nødvendig, når enzalutamid administreres samtidig med hæmmere af CYP3A4.

CYP2C8- og CYP3A4-induktorer

Efter oral administration af den moderate CYP2C8- og kraftige CYP3A4-induktor rifampin (600 mg én gang dagligt) til raske mandlige forsøgspersoner blev AUC af enzalutamid plus den aktive metabolit reduceret med 37 %, mens C_{\max} forblev uændret. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når enzalutamid administreres samtidig med induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4.

Enzalutamids potentiale til at påvirke eksponeringerne for andre lægemidler

Enzyminduktion

Enzalutamid er en stærk enzyminduktor og øger syntesen af mange enzymer og transportører. Derfor er interaktion med mange almindelige lægemidler, som er substrater for enzymer eller transportører forventelig. Reduktionen i plasmakoncentrationer kan være væsentlig og medføre tabt eller nedsat klinisk effekt. Der er også risiko for øget dannelse af aktive metabolitter. Enzymer, der kan være induceret, omfatter CYP3A i lever og tarm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT'er – glucuronidkonjugerende enzymer). Nogle transportører kan også være induceret, f.eks. multimedicens resistens-associeret protein 2 (MRP2) og det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1).

In vivo-studier har vist, at enzalutamid er en kraftig induktor af CYP3A4 og en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19. Samtidig administration af enzalutamid (160 mg én gang dagligt) og orale enkeltdoser af følsomme CYP-substrater hos prostatacancerpatienter resulterede i en 86 % mindskning af AUC for midazolam (CYP3A4-substrat), en 56 % mindskning af AUC for S-warfarin (CYP2C9-substrat) og en 70 % mindskning af AUC for omeprazol (CYP2C19-substrat). UGT1A1 kan også være blevet induceret. I et klinisk studie med patienter med metastatisk CRPC havde enzalutamid (160 mg én gang dagligt) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af intravenøst administreret docetaxel (75 mg/m² ved infusion hver 3. uge). AUC for docetaxel faldt med 12 % [geometrisk middelværdi (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)], mens C_{\max} faldt med 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Der forventes interaktioner med visse lægemidler, der elimineres ved metabolisme eller ved aktiv transport. Hvis den terapeutiske virkning har stor betydning for patienten og der ikke nemt kan foretages dosisjusteringer på baggrund af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer, skal den type lægemidler undgås eller anvendes med forsigtighed. Der er mistanke om, at risikoen for leverskader efter administration af paracetamol er højere hos patienter, der samtidig behandles med enzyminduktorer.

De grupper af lægemidler, der kan være påvirket, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)
- Anticancermedikamenter (f.eks. cabazitaxel)
- Antiepileptika (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Tromboseforebyggende midler (f.eks. acenocoumarol, warfarin, clopidogrel)
- Betablokkere (f.eks. bisoprolol, propranolol)
- Calciumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nifedipin, verapamil)

- Hjerteglykosider (f.eks. digoxin)
- Kortikosteroider (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- Antivirale midler mod hiv (f.eks. indinavir, ritonavir)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunsuppressiva (f.eks. tacrolimus)
- Protonpumpehæmmer (f.eks. omeprazol)
- Statiner, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)
- Thyroideamidler (f.eks. levothyroxin)

Enzalutamid opnår måske ikke sit fulde induktionspotentiale før ca. 1 måned efter behandlingsstart, når *steady state* for plasmakoncentrationen af enzalutamid er nået. Der kan dog være nogle påviselige induktionsvirkninger tidligere. Patienter, som tager lægemidler, der er substrater for CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1, bør evalueres for muligt tab af farmakologiske virkninger (eller øgede virkninger i de tilfælde, hvor der dannes aktive metabolitter) i den første måned med enzalutamid-behandling, og dosisjustering bør overvejes efter behov. Som følge af enzalutamids lange halveringstid (5,8 dage, se pkt. 5.2) kan virkninger på enzymer være ved i en måned eller mere efter standsning af behandlingen med enzalutamid. En gradvis dosisreduktion af samtidige lægemidler kan være nødvendig, når behandlingen med enzalutamid afbrydes.

CYP1A2- og CYP2C8-substrater

Enzalutamid (160 mg én gang dagligt) bevirkede ikke en klinisk relevant ændring i AUC eller C_{\max} for koffein (CYP1A2-substrat) eller pioglitazon (CYP2C8-substrat). AUC for pioglitazon blev forøget med 20 %, mens C_{\max} faldt med 18 %. AUC og C_{\max} for koffein blev reduceret med henholdsvis 11 % og 4 %. Dosisjustering er ikke indiceret, når et CYP1A2- eller CYP2C8-substrat administreres samtidig med enzalutamid.

P-gp-substrater

In vitro-data indikerer, at enzalutamid kan være hæmmer af effluxtransportøren P-gp. Der blev observeret en let hæmmende effekt af enzalutamid ved *steady state* på P-gp i et studie med patienter med prostatacancer, som fik en enkelt oral dosis af P-gp-prøvesubstratet digoxin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administration fulgte mindst 55 dages dosering én gang dagligt af 160 mg enzalutamid). AUC og C_{\max} af digoxin steg med henholdsvis 33 % og 17 %. Lægemidler med et snævert terapeutisk interval, som er substrater for P-gp (f.eks. colchicin, dabigatran-etexilat, digoxin), bør anvendes med forsigtighed ved administration samtidig med enzalutamid og kan nødvendiggøre dosisjustering for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

BCRP-substrater

Ved *steady state* medførte enzalutamid ikke nogen klinisk betydningsfuld ændring af eksponering over for prøvesubstratet for brystcancerresistensproteinet (BCRP) rosuvastatin hos patienter med prostatacancer, som fik en enkelt oral dosis rosuvastatin før og samtidig med enzalutamid (samtidig administration fulgte mindst 55 dages dosering én gang dagligt af 160 mg enzalutamid). AUC for rosuvastatin faldt med 14 %, mens C_{\max} steg med 6 %. Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration af et BCRP-substrat og enzalutamid.

MRP2-, OAT3- og OCT1-substrater

Ud fra *in vitro*-data kan hæmning af MRP2 (i tarmen), samt organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk kationtransportør 1 (OCT1) (systemisk) ikke udelukkes. Teoretisk er induktion af disse transportører også mulig, og nettovirkningen er endnu ikke kendt.

Lægemidler, som forlænger QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan forlænge QT-intervallet, skal brug af enzalutamid sammen med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, som kan inducere torsades de pointes, såsom antiarytmika af klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv. vurderes nøje (se pkt. 4.4).

Virkningen af fødeindtagelse på enzalutamideksponeringen

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af eksponering for enzalutamid. I kliniske studier blev enzalutamid administreret uden hensyntagen til fødeindtagelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der er ingen humane data fra anvendelse af enzalutamid under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til kvinder i den fertile alder. Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller potentielt abort, hvis det tages af gravide kvinder (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Kontraception hos mænd og kvinder

Det vides ikke, om enzalutamid eller metabolitter deraf er til stede i sæd. Der skal anvendes kondom under og i 3 måneder efter behandling med enzalutamid, hvis patienten er seksuelt aktiv med en gravid kvinde. Hvis patienten har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal der anvendes kondom og anden form for prævention under og i 3 måneder efter behandling. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Enzalutamid er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan blive gravide (se pkt. 4.3, 5.3 og 6.6).

Amning

Enzalutamid er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder. Det vides ikke, om enzalutamid udskilles i human mælk. Enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Dyrestudier har påvist, at enzalutamid påvirker det reproduktive system hos hanrotter og -hunde (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enzalutamid kan muligvis i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der er indberettet psykiatriske og neurologiske hændelser, herunder krampeanfald (se pkt. 4.8). Patienter bør advares om den potentielle risiko for at opleve en psykiatrisk eller neurologisk hændelse når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Der er ikke udført studier til vurdering af virkningerne af enzalutamid på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er asteni/træthed, hestigninger, hypertension, frakturer og fald. Andre vigtige bivirkninger inkluderer iskæmisk hjertesygdom og krampeanfald.

Der forekom krampeanfald hos 0,6 % af de enzalutamidbehandlede patienter, hos 0,1 % af patienterne i placebogruppen og hos 0,3 % af de bicalutamidbehandlede patienter.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom hos enzalutamidbehandlede patienter (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om Stevens-Johnson syndrom ved enzalutamidbehandling (se pkt. 4.4).

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkninger observeret under kliniske studier er anført nedenfor baseret på frekvenskategori. Frekvenskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger identificeret i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: Leukopeni, neutropeni Ikke kendt*: Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke kendt*: Ansigtsødem, tungeødem, læbeødem, faryngealt ødem
Psykiske forstyrrelser	Almindelig: Angst Ikke almindelig: Visuelle hallucinationer
Nervesystemet	Almindelig: Hovedpine, hukommelsessvækkelse, amnesi, opmærksomhedsforstyrrelse, dysgeusi, <i>restless legs</i> -syndrom, kognitiv forstyrrelse Ikke almindelig: Krampeanfald [¥] Ikke kendt*: Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjerte	Almindelig: Iskæmisk hjertesygdom [†] Ikke kendt*: QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig: Hødestigning, hypertension
Mave-tarm-kanalen	Ikke kendt*: Kvalme, opkastning, diarré
Lever og galdeveje	Ikke almindelig: Stigning i leverenzymmer
Hud og subkutane væv	Almindelig: Tør hud, pruritus Ikke kendt*: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig: Frakturer [‡] Ikke kendt*: Myalgi, muskelspasmer, muskelsvaghed, rygsmerter
Det reproduktive system og mammae	Almindelig: Gynækomasti, smerter i brystvorterne [#] , ømhed i brysterne [#]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: Asteni, træthed
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Meget almindelig: Fald

* Spontane indberetninger efter markedsføring.

¥ Som vurderet ved afgrænsede SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) af "Konvulsjoner" herunder krampe, grand mal krampe, komplekse partielle anfald, partielle anfald og status epilepticus. Dette inkluderer sjældne tilfælde af anfald med komplikationer som fører til død.

† Som vurderet ved afgrænsede SMQs af "Myokardieinfarkt" og "Andre Iskæmiske Hjertesygdomme" inklusive følgende foretrukne termer observeret i mindst 2 patienter i randomiserede placebokontrollerede fase 3 studier: Angina pectoris, koronararteriesygdom, myokardieinfarkt, akut myokardieinfarkt, akut koronarsyndrom, ustabil angina, myokardie iskæmi og åreforkalkning af koronararterie.

‡ Omfatter alle foretrukne termer med ordet "fraktur" i skelettet.

Bivirkninger for enzalutamid som monoterapi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Krampeanfald

I de kontrollerede kliniske studier forekom der et krampeanfald hos 31 patienter (0,6 %) ud af 5.110 patienter, som blev behandlet med en daglig dosis på 160 mg enzalutamid, hos fire patienter

(0,1 %) i placebogruppen, og hos én patient (0,3 %), som blev behandlet med bicalutamid. Dosis synes at være en væsentlig indikator for risikoen for krampeanfald, som afspejlet i prækliniske data og data fra et dosistitreringsstudie. I de kontrollerede kliniske studier blev patienter med tidligere krampeanfald eller risikofaktorer for krampeanfald udelukket.

I enkeltarmet studiet 9785-CL-0403 (UPWARD) til at vurdere forekomsten af krampeanfald hos patienter med prædisponerende faktorer for krampeanfald (hvoraf 1,6 % havde en anamnese med krampeanfald), oplevede 8 ud af 366 (2,2 %) patienter, behandlet med enzalutamid, et krampeanfald. Median behandlingstid var 9,3 måneder.

Mekanismen, hvormed enzalutamid kan sænke krampetærsklen, kendes ikke, men der er måske en forbindelse til de data fra *in vitro*-studier, der viser, at enzalutamid og dets aktive metabolit bindes til og kan hæmme aktiviteten af den GABA-styrede chloridkanal.

Iskæmisk hjertesygdom

I randomiserede placebokontrollerede kliniske studier forekom iskæmisk hjertesygdom hos 3,5 % af de patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus ADT, sammenlignet med 2 % af de patienter, der blev behandlet med placebo plus ADT. 14 (0,4 %) af de patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus ADT, og 3 (0,1 %) af de patienter, der blev behandlet med placebo plus ADT, oplevede en bivirkning med iskæmisk hjertesygdom, som medførte døden.

I EMBARK-studiet forekom iskæmisk hjertesygdom hos 5,4 % af de patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og hos 9 % af de patienter, der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ingen af de patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og én (0,3 %) patient, der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi, oplevede en bivirkning med iskæmisk hjertesygdom, som medførte døden.

Gynækomasti

I EMBARK-studiet blev gynækomasti (alle grader) observeret hos 29 ud af 353 patienter (8,2 %), der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og hos 159 ud af 354 patienter (44,9 %), der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi. Gynækomasti af grad 3 eller højere blev ikke observeret hos nogen patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og det blev observeret hos 3 patienter (0,8 %), der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi.

Smerter i brystvorterne

I EMBARK-studiet blev smerter i brystvorterne (alle grader) observeret hos 11 ud af 353 patienter (3,1 %), der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og hos 54 ud af 354 patienter (15,3 %), der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi. Smerter i brystvorterne af grad 3 eller højere blev ikke observeret hos nogen patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, eller med enzalutamid som monoterapi.

Ømhed i brysterne

I EMBARK-studiet blev ømhed i brysterne (alle grader) observeret hos 5 ud af 353 patienter (1,4 %), der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, og hos 51 ud af 354 patienter (14,4 %), der blev behandlet med enzalutamid som monoterapi. Ømhed i brysterne af grad 3 eller højere blev ikke observeret hos nogen patienter, der blev behandlet med enzalutamid plus leuprolid, eller med enzalutamid som monoterapi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen antidot til enzalutamid. I tilfælde af overdosering bør behandling med enzalutamid afbrydes og generelle understøttende foranstaltninger initieres under hensyntagen til halveringstiden på 5,8 dage. Patienterne kan have en øget risiko for at få krampeanfald efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormon-antagonister og lignende stoffer, antiandrogener, ATC-kode: L02BB04.

Virkningsmekanisme

Prostatacancer vides at være androgenfølsom og responderer på hæmning af androgenreceptorsignaler. På trods af lave eller endda upåviselige niveauer af serumandrogen fremmer androgenreceptorsignaler fortsat sygdomsprogression. Stimulering af tumorcellevækst via androgenreceptoren kræver kernelokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er en potent hæmmer af androgenreceptorsignaler, der blokerer flere trin i androgenreceptorsignaleringsystemet. Enzalutamid hæmmer kompetitivt androgen binding til androgenreceptorer og hæmmer dermed også kernetranslokation af aktiverede receptorer og associering af den aktiverede androgenreceptor med DNA – selv i tilfælde af overekspression af androgenreceptor og i prostatacancerceller, som er resistente over for anti-androgener. Enzalutamidbehandling nedsætter væksten af prostatacancerceller og kan inducere cancercelledød og tumorregression. I prækliniske studier har enzalutamid ikke androgenreceptor-agonistaktivitet.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk fase 3-studie (AFFIRM) med patienter, som ikke havde gavn af tidligere kemoterapi med docetaxel, faldt PSA-niveauerne mindst 50 % i forhold til *baseline* hos 54 % af patienterne behandlet med enzalutamid i forhold til 1,5 % af patienterne på placebo.

I et andet klinisk fase 3-studie (PREVAIL) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % *versus* 3,5 % (forskul = 74,5 %, $p < 0,0001$).

I et klinisk fase 2-studie (TERRAIN) med kemoterapi-naive patienter viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik bicalutamid, 82,1 % *versus* 20,9 % (forskul = 61,2 %, $p < 0,0001$).

I et enkeltarmet studie (9785-CL-0410) med patienter, tidligere behandlet i mindst 24 uger med abirateron (plus prednison), havde 22,4 % en reduktion på ≥ 50 % i PSA-niveauerne fra *baseline*. Ifølge tidligere kemoterapianamnese var andelen af patienter med ≥ 50 % reduktion i PSA-niveauerne 22,1 % og 23,2 % for henholdsvis de ikke tidligere kemoterapi- og tidligere kemoterapi-patientgrupper.

I det kliniske studie MDV3100-009 (STRIVE) af ikke-metastatisk og metastatisk CRPC, viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere total bekræftet PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik bicalutamid, 81,3 % *versus* 31,3 % (forskul = 50,0 %, $p < 0,0001$).

I det kliniske studie MDV3100-14 (PROSPER) af ikke-metastatisk CRPC, viste patienter, der fik enzalutamid, en signifikant højere bekræftet PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 76,3 % *versus* 2,4 % (forskel = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af enzalutamid er fastlagt i tre randomiserede placebokontrollerede kliniske fase 3-multicenterstudie [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] hos patienter med progressiv prostatacancer, som havde sygdomsprogression på androgen deprivationsbehandling [LHRH-analog eller efter bilateral orkiektomi]. PREVAIL-studiet inkluderede kemoterapi-naive patienter med metastatisk CRPC, mens AFFIRM-studiet inkluderede patienter med metastatisk CRPC, der tidligere havde fået docetaxel, og PROSPER-studiet inkluderede patienter med ikke-metastatisk CRPC. Der blev i et klinisk, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie [9785-CL-0335 (ARCHES)] konstateret virkning hos patienter med mHSPC. Et andet klinisk, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie [MDV3100-13 (EMBARC)] konstaterede virkning hos patienter med højrisiko-BCR nmHSPC. Alle patienter blev behandlet med en LHRH-analog eller fik foretaget bilateral orkiektomi, medmindre andet var angivet.

I de aktive behandlingsarme blev enzalutamid administreret oralt med en dosis på 160 mg dagligt. I de fem kliniske studier (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM og PREVAIL) fik patienter i kontrolarmen placebo, og det var ikke påkrævet, at patienterne fik prednison.

Ændring i PSA-serumkoncentrationen alene er ikke altid en indikator for en klinisk gavnlig effekt. Det blev derfor i de fem studier anbefalet, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil afbrydelses- eller seponeringskriterierne var opfyldt som specificeret nedenfor for hvert enkelt studie.

MDV3100-13 (EMBARC)-studiet (patienter med højrisiko-BCR ikke-metastatisk HSPC)

EMBARC-studiet omfattede 1.068 patienter med højrisiko-BCR nmHSPC, som blev randomiseret 1:1:1 til behandling med enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt samtidig med ADT (N = 355), enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt som åben monoterapi (N = 355) eller placebo oralt én gang dagligt samtidig med ADT (N = 358) (ADT defineret som leuprolid). Alle patienter havde tidligere fået definitiv behandling med radikal prostatektomi eller strålebehandling (herunder brakyterapi) eller begge dele med henblik på helbredelse. Patienterne skulle have bekræftelse af ikke-metastatisk sygdom ved blindet uafhængig central evaluering (*Blinded Independent Central Review, BICR*) og højrisiko-biokemisk recidiv (defineret ved en PSA-fordoblingstid ≤ 9 måneder). Patienterne skulle også have PSA-værdier ≥ 1 ng/ml, hvis de tidligere havde fået radikal prostatektomi (med eller uden strålebehandling) som den primære behandling for prostatacancer, eller PSA-værdier mindst 2 ng/ml over nadir, hvis de tidligere kun havde fået strålebehandling. Patienter, som tidligere havde fået prostatektomi og var egnede kandidater til salvage strålebehandling, som vurderet af investigatoren, blev udelukket fra studiet.

Patienterne blev stratificeret ved PSA-screening (≤ 10 ng/ml *vs.* > 10 ng/ml), PSA-fordoblingstid (≤ 3 måneder *vs.* > 3 måneder til ≤ 9 måneder) og tidligere hormonbehandling (tidligere hormonbehandling *vs.* ingen tidligere hormonbehandling). De patienter, hvis PSA-værdier ikke kunne detekteres ($< 0,2$ ng/ml) ved uge 36, fik afbrudt behandlingen ved uge 37 og derefter genstartet den, når PSA-niveauerne steg til $\geq 2,0$ ng/ml for patienter med tidligere prostatektomi eller $\geq 5,0$ ng/ml for patienter uden tidligere prostatektomi. For patienter, hvis PSA-værdier kunne detekteres ved uge 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), fortsatte behandlingen uden afbrydelse, indtil kriterierne for permanent seponering af behandlingen var opfyldt. Behandlingen blev seponeret permanent, når udvikling af radiografisk progression blev bekræftet ved central vurdering efter den indledende lokale aflæsning.

De demografiske kendetegn, samt kendetegnene ved *baseline*, var velafbalancerede mellem de tre behandlingsgrupper. Den samlede medianalder ved randomisering var 69 år (interval: 49,0-93,0). De fleste patienter i den samlede population var kaukasiere (83,2 %), 7,3 % var asiater og 4,4 % var sorte. Medianen for PSA-fordoblingstid var 4,9 måneder. 74 % af patienterne havde tidligere fået definitiv

behandling med radikal prostatektomi, 75 % af patienterne var tidligere behandlet med strålebehandling (herunder brakyterapi) og 49 % af patienterne var tidligere behandlet med begge dele. 32 % af patienterne havde en Gleason-score på ≥ 8 . ECOG-funktionsscoren (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) var 0 for 92 % af patienterne og 1 for 8 % af patienterne ved indtrædelse i studiet.

Metastasefri overlevelse (MFS) hos patienter, som blev randomiseret til at få enzalutamid plus ADT, sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til at få placebo plus ADT, var det primære endepunkt. Metastasefri overlevelse blev defineret som tidspunktet fra randomisering til radiografisk progression eller død under studiet, hvad end der indtraf først.

Multiplicitetstestede sekundære endepunkter, som blev vurderet, var tid til PSA-progression, tid til første brug af antineoplastisk behandling og samlet overlevelse. Et andet multiplicitetstestet sekundært endepunkt var MFS hos patienter, som blev randomiseret til at få enzalutamid som monoterapi, sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til at få placebo plus ADT.

Enzalutamid plus ADT og som monoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i MFS sammenlignet med placebo plus ADT. De vigtigste virkningsresultater er præsenteret i tabel 2.

Tabel 2: Sammendrag af virkning hos patienter behandlet med enten enzalutamid plus ADT, placebo plus ADT eller enzalutamid som monoterapi i EMBARK-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

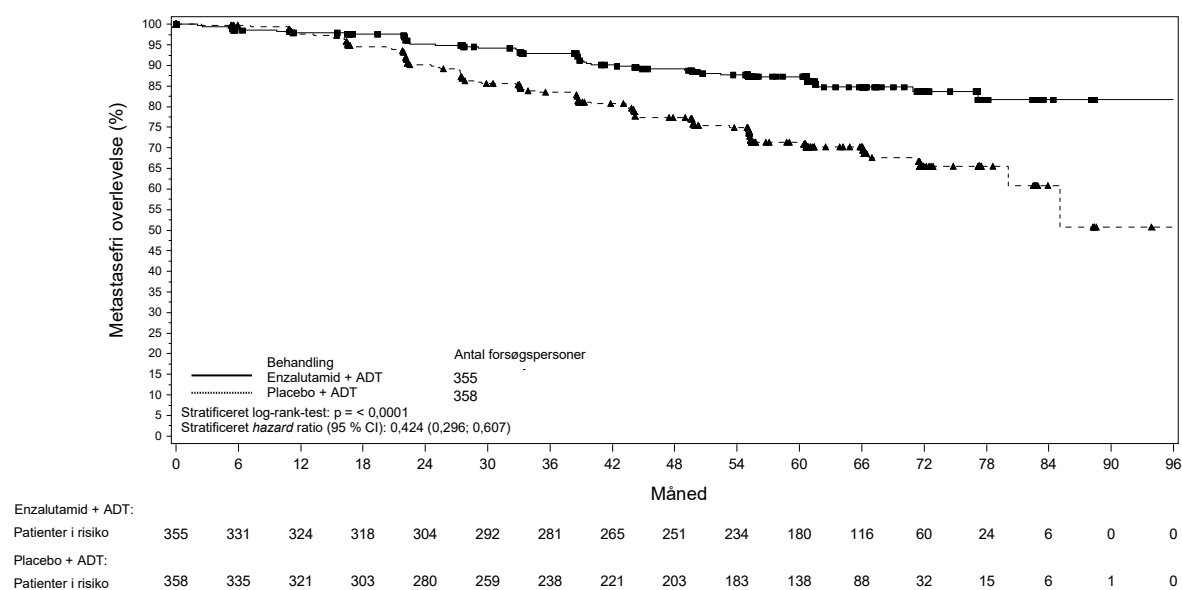
	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	Placebo plus ADT (N = 358)	Enzalutamid som monoterapi (N = 355)
Metastasefri overlevelse¹			
Antal hændelser (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Median, måneder (95 % CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio i forhold til placebo plus ADT (95 % CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-værdi til sammenligning med placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Tid til PSA-progression⁶			
Antal hændelser (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Median, måneder (95 % CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio i forhold til placebo plus ADT (95 % CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-værdi til sammenligning med placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tid til første brug af ny antineoplastisk behandling			
Antal hændelser (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Median, måneder (95 % CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio i forhold til placebo plus ADT (95 % CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-værdi til sammenligning med placebo plus ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Samlet overlevelse⁸			
Antal hændelser (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Median, måneder (95 % CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Hazard ratio i forhold til placebo plus ADT (95 % CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-værdi til sammenligning med placebo plus ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = Ikke nået.

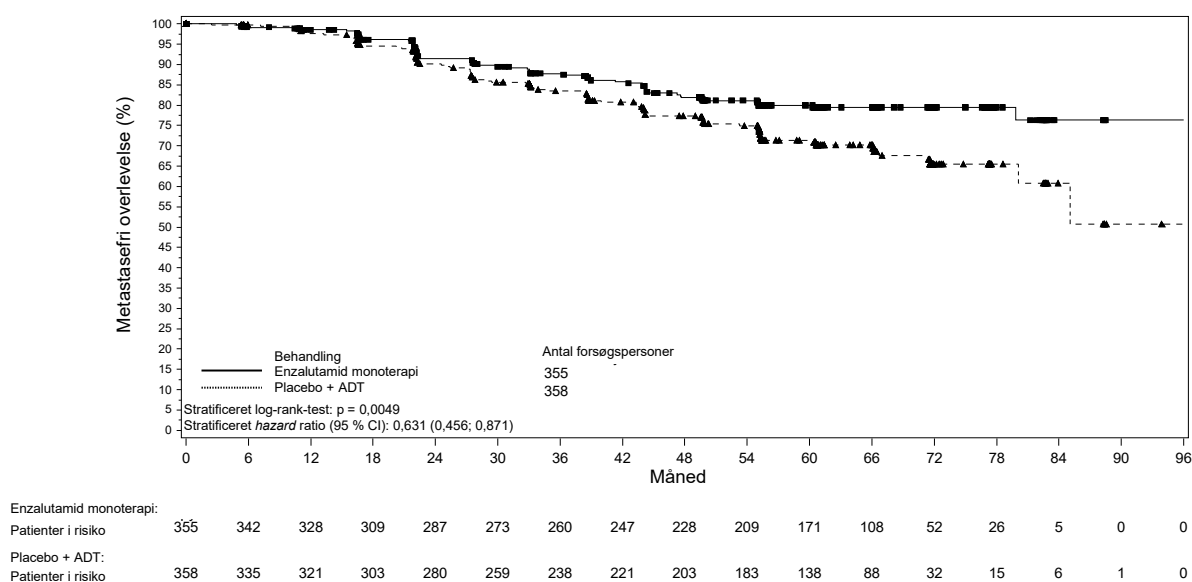
1. Median opfølgningstid på 61 måneder.

2. Baseret på den tidligst bidragende hændelse (radiografisk progression eller død).

3. Baseret på Kaplan-Meier-estimer.
4. Hazard ratio er baseret på en Cox-regressionsmodel stratificeret ved PSA-screening, PSA-fordoblingstid og tidligere hormonbehandling.
5. Tosidet p-værdi er baseret på en stratificeret log-rank-test ved PSA-screening, PSA-fordoblingstid og tidligere hormonbehandling.
6. Baseret på den PSA-progression, der er i overensstemmelse med *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*-kriterierne.
7. Baseret på den første post-baseline-brug af antineoplastisk behandling for prostatacancer.
8. Baseret på en forudspecificeret interimanalyse med dataskæringsdatoen 31. januar 2023 og en median opfølgningstid på 65 måneder.
9. Resultatet opfyldte ikke det forudspecificerede tosidede signifikansniveau $p \leq 0,0001$.



Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for MFS i Enzalutamid plus ADT- vs. placebo plus ADT-behandlingsarmen i EMBARK-studiet (intent-to-treat-analyse)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for MFS i Enzalutamid som monoterapi- vs. placebo plus ADT-behandlingsarmen i EMBARK-studiet (intent-to-treat-analyse)

Efter administration af ADT som enzalutamid plus ADT eller placebo plus ADT, faldt testosteron-niveauerne hurtigt til kastreringsniveauer og forblev lave, indtil behandlingen blev afbrudt ved uge 37.

Efter afbrydelsen steg testosteron-niveauerne gradvist til tæt på *baseline*-niveauerne. Efter genstart af behandlingen faldt de igen til kastrationsniveauer. I armen med enzalutamid som monoterapi steg testosteron-niveauerne efter behandlingsinitiering og vendte tilbage til *baseline*-niveauerne, da behandlingen blev afbrudt. De steg endnu en gang efter behandlingen med enzalutamid blev genstartet.

9785-CL-0335 (ARCHES)-studiet (patienter med metastatisk HSPC)

ARCHES-studiet omfattede 1.150 patienter med mHSPC randomiseret 1:1 til behandling med enzalutamid plus ADT eller placebo plus ADT (ADT defineret som LHRH-analog eller bilateral orkiektomi). Patienterne fik enzalutamid 160 mg én gang dagligt (N = 574) eller placebo (N = 576).

Patienter med metastatisk prostatacancer dokumenteret ved positiv knoglescanning (for knoglesygdom) eller metastatiske læsioner på CT- eller MR-scanning (for blødt væv) var kvalificerede. Patienter, hvor spredning af sygdommen var begrænset til regionale bækkenlymfeknuder, var ikke kvalificerede. Patienterne fik lov til at modtage op til 6 cyklusser med docetaxel-behandling med endelig behandlingsadministration afsluttet inden for 2 måneder fra dag 1 og intet bevis på sygdomsprogression under eller efter afslutningen af docetaxel-behandlingen. Patienter med kendt eller mistænkt hjernemetastase eller aktiv leptomeningeal sygdom eller med kramper i anamnesen eller et hvilket som helst tegn på disponering for kramper, blev ekskluderet.

De demografiske karakteristika og karakteristika ved *baseline* var velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper. Medianalderen ved randomisering var 70 år i begge behandlingsgrupper. De fleste patienter i den samlede population var kaukasiere (80,5 %), 13,5 % var asiater, og 1,4 % var sorte. Funktionsstatusscore efter *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) var 0 for 78 % af patienterne og 1 for 22 % af patienterne ved indtrædelse i studiet. Patienterne blev stratificeret efter lav- *versus* højvolumen sygdom og tidligere docetaxel-behandling for prostatacancer. 37 % af patienterne havde lavvolumen sygdom og 63 % af patienterne havde højvolumen sygdom. 82 % af patienterne havde ikke modtaget tidligere docetaxel-behandling, 2 % modtog 1-5 cyklusser og 16 % modtog 6 tidligere cyklusser. Samtidig behandling med docetaxel var ikke tilladt.

Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), baseret på en uafhængig central vurdering, var det primære endepunkt defineret som tiden fra randomisering til det første objektive bevis på radiografisk sygdomsprogression eller død (uanset årsag fra tidspunktet for randomisering og op til 24 uger fra seponering af studiemedicinen), hvad end der indtraf først.

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduktion på 61 % af risikoen for en rPFS-hændelse sammenlignet med placebo [HR = 0,39 (95 % CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Der blev observeret konsistente rPFS-resultater hos patienter med høj- eller lavvolumen sygdom og patienter med og uden tidligere docetaxel-behandling. Mediantiden til en rPFS-hændelse blev ikke nået i enzalutamidarmen og var 19,0 måneder (95 % CI: 16,6; 22,2) i placeboarmen.

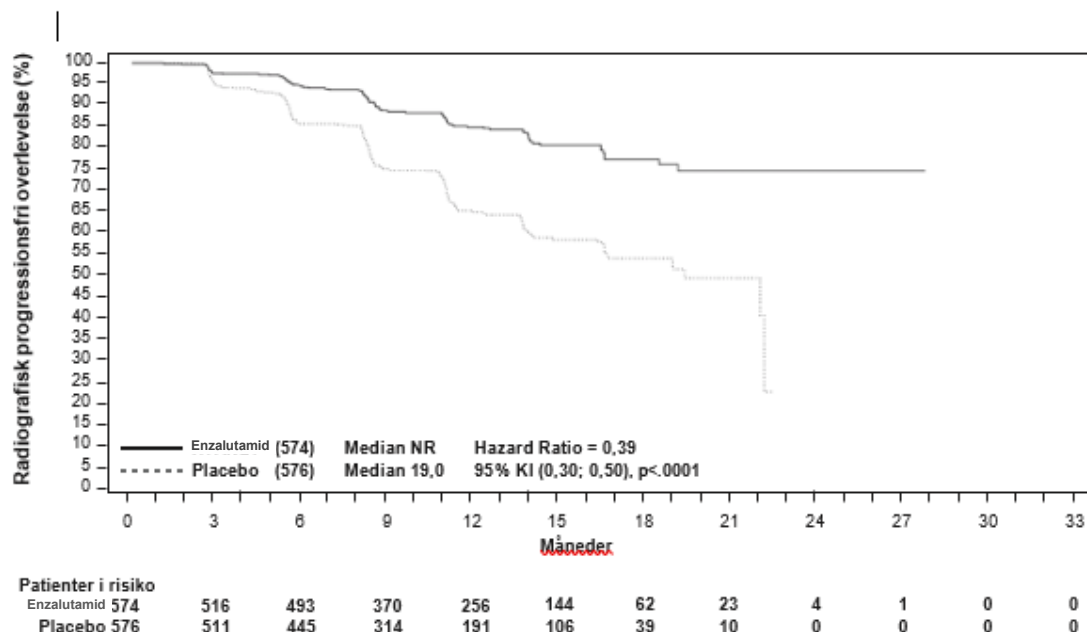
Tabel 3: Sammendrag af virkningsresultater hos patienter, som blev behandlet med enten enzalutamid eller placebo i ARCHES-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

	Enzalutamid plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Radiografisk progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, måneder (95 % CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-værdi ²	$p < 0,0001$	

NR = Ikke nået.

1. Beregnet med Brookmeyer and Crowley-metoden.

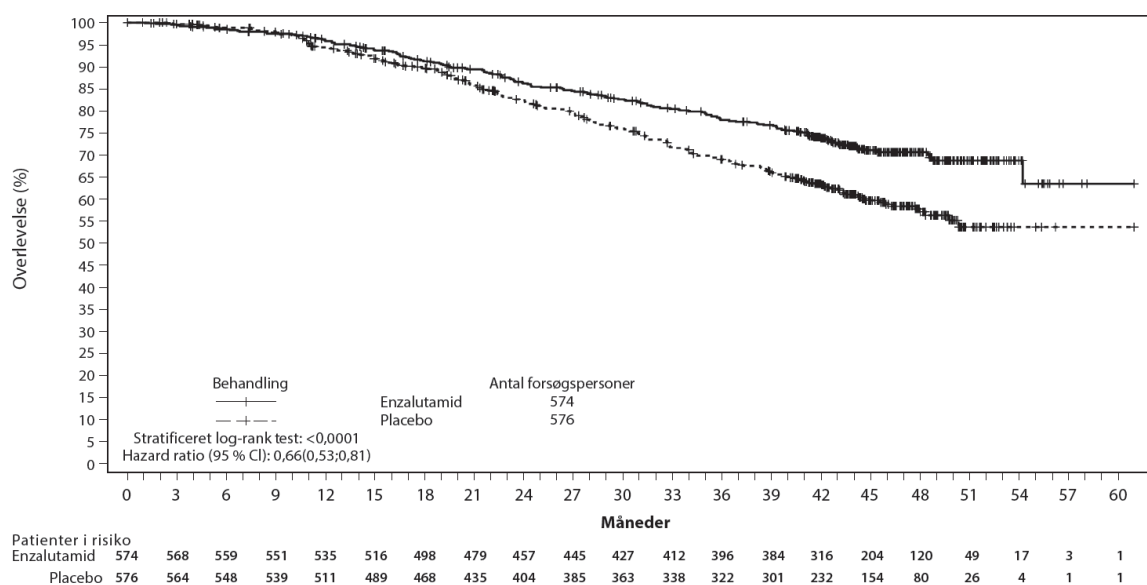
2. Stratificeret efter sygdomsvolumen (lav *versus* høj) og tidligere brug af docetaxel (ja eller nej).



Figur 3: Kaplan-Meier-kurve over rPFS i ARCHES-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

De vigtigste sekundære virkningsendepunkter vurderet i studiet omfattede tid til PSA-progression, tid til initiering af ny antineoplastisk behandling, upåviselig PSA-rate (fald til $< 0,2 \mu\text{g/l}$) og objektiv responsrate (RECIST 1.1 baseret på uafhængig vurdering). Der blev påvist statistisk signifikante forbedringer hos patienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo for alle disse sekundære endepunkter.

Et andet vigtigt sekundært effektendepunkt, der blev vurderet i studiet, var samlet overlevelse. I den præspecificerede endelige analyse for samlet overlevelse, som blev udført, da 356 dødsfald var observeret, blev der påvist en statistisk signifikant reduktion på 34 % i risikoen for dødsfald i den gruppe, der var randomiseret til at få enzalutamid, sammenlignet med gruppen, der var randomiseret til at få placebo [HR = 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Mediantiden for samlet overlevelse blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne. Den estimerede median opfølgningstid for alle patienter var 44,6 måneder (se figur 4).



Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i ARCHES-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

MDV3100-14 (PROSPER)-studiet (patienter med ikke-metastatisk CRPC)

PROSPER-studiet inkluderede 1.401 patienter med asymptomatisk, højrisko, ikke-metastatisk CRPC, som fortsatte med androgen deprivationsbehandling (ADT, defineret som LHRH-analog eller tidligere bilateral orkiektomi). Patienterne skulle have en PSA-fordoblingstid på ≤ 10 måneder, PSA ≥ 2 ng/ml og bekræftelse af ikke-metastatisk sygdom ved blindet uafhængig central evaluering (*Blinded Independent Central Review, BICR*).

Patienter med let til moderat hjertesvigt (NYHA-klasse I eller II) i anamnesen, og patienter som tog lægemidler forbundet med sænkning af krampetærsklen blev inkluderet. Patienter med krampeanfald i anamnesen, en sygdom som kan prædisponere dem for krampeanfald eller visse tidligere behandlinger for prostatacancer (dvs. kemoterapi, ketoconazol, abirateronacetat, aminoglutetimid og/eller enzalutamid) blev ekskluderet.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage enten enzalutamid i en dosis på 160 mg én gang dagligt (N = 933) eller placebo (N = 468). Patienterne blev stratificeret efter Prostata Specifik Antigen (PSA) fordoblingstid (PSADT) (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder) og brug af midler mod knogleskørhed (ja eller nej).

De demografiske kendetegn, samt kendetegnene ved *baseline*, var velafbalanceret mellem de to behandlingsarme. Medianalderen ved randomisering var 74 år i enzalutamidarmen og 73 år i placeboarmen. De fleste patienter (ca. 71 %) i studiet var kaukasiere; 16 % var asiater og 2 % var sorte. 81 % af patienterne havde en ECOG-funktionsscore på 0, og 19 % patienter havde en ECOG-funktionsscore på 1.

Det primære endepunkt var metastasefri overlevelse (MFS), defineret som tiden fra randomisering til radiografisk progression eller død, indenfor 112 dage efter afsluttet behandling uden tegn på radiografisk progression, uafhængigt af hvad der indtraf først. De vigtigste sekundære endepunkter vurderet i studiet var tid til PSA progression, tid til første brug af ny antineoplastisk behandling (TTA), samlet overlevelse (OS). Yderligere sekundære endepunkter inkluderede tid til første brug af cytotoxisk kemoterapi og kemoterapifri overlevelse. Se resultater nedenfor (tabel 4).

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduktion på 71 % i den relative risiko for radiografisk progression eller død sammenlignet med placebo [HR = 0,29 (95 % CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Median MFS var 36,6 måneder (95 % CI: 33,1; NR) i enzalutamidarmen mod 14,7 måneder (95 % CI: 14,2; 15,0) i placeboarmen. Konsistente MFS resultater blev også observeret i alle forhåndsspecificerede patientundergrupper, inklusive PSADT (< 6 måneder eller ≥ 6 måneder), demografisk område (Nordamerika, Europa, resten af verden), alder (< 75 måneder eller ≥ 75), tidligere brug af et middel mod knogleskørhed (ja eller nej) (se figur 5).

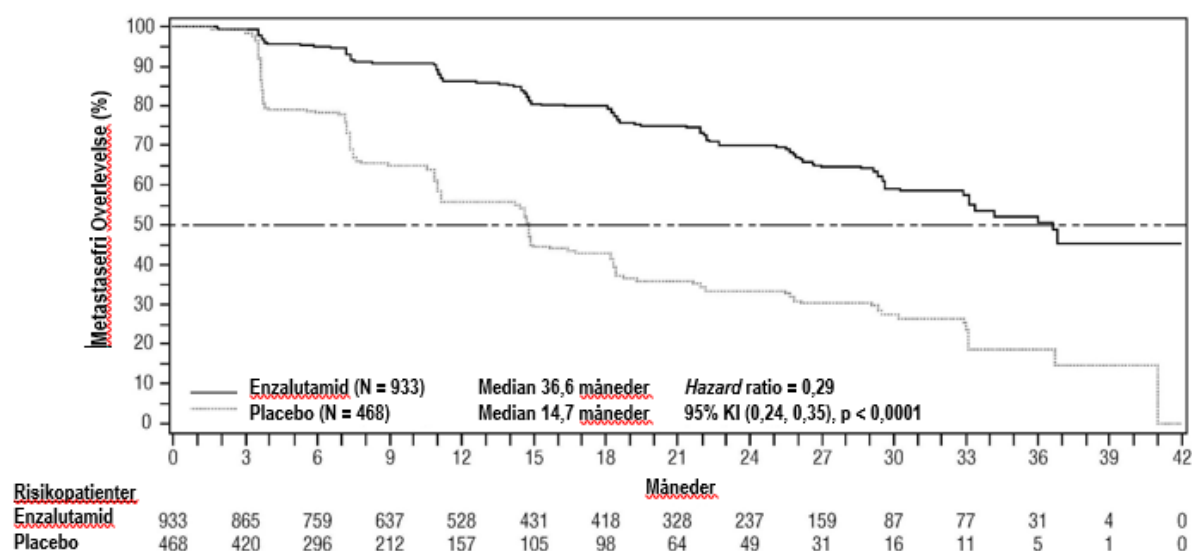
Tabel 4: Resumé af effektresultater i PROSPER-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primært endepunkt		
Metastasefri overlevelse		
Antal hændelser (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, måneder (95 % CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-værdi ³	p < 0,0001	
Vigtigste sekundære effektendepunkter		
Samlet overlevelse ⁴		
Antal hændelser (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, måneder (95 % CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-værdi ³	p = 0,0011	
Tid til PSA-progression		

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Antal hændelser (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, måneder (95 % CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-værdi ³	p < 0,0001	
Tid til første brug af ny antineoplastisk behandling		
Antal hændelser (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, måneder (95 % CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-værdi ³	p < 0,0001	

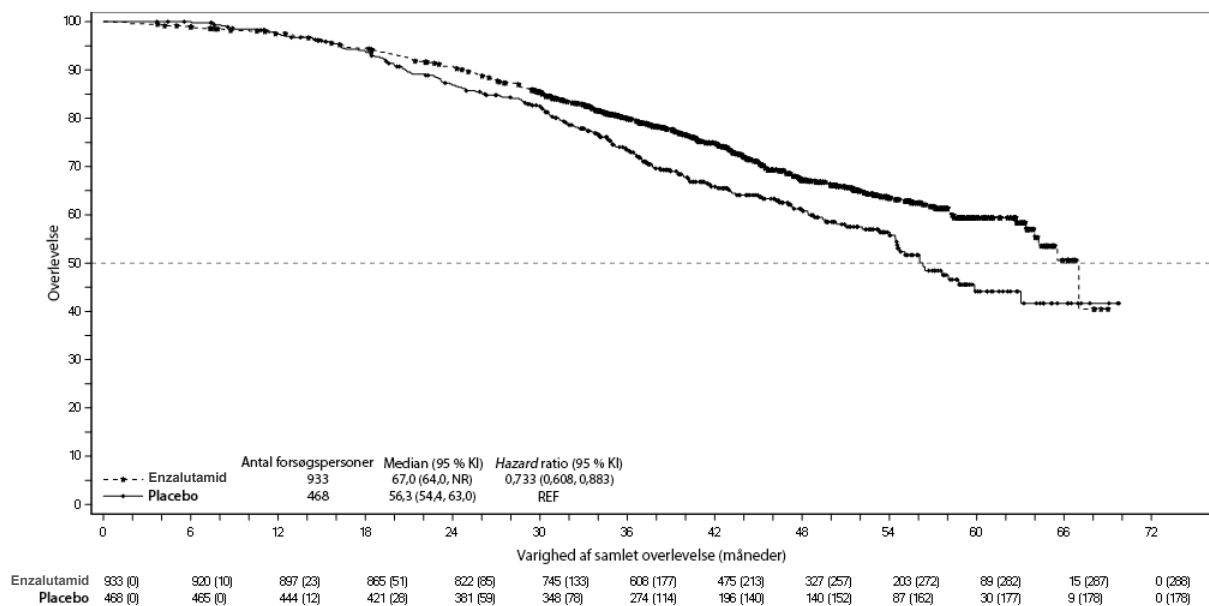
NR = Ikke nået.

1. Baseret på Kaplan-Meier-estimer.
2. HR er baseret på en Cox-regressionsmodel (med behandling som eneste kovariat) stratificeret ved PSA-fordoblingstid og tidligere eller samtidig brug af et middel mod knogleskørhed. HR står i forhold til placebo med < 1 favoriserende enzalutamid.
3. P-værdien er baseret på en stratificeret log-rank-test ved PSA-fordoblingstid (< 6 måneder, ≥ 6 måneder) og tidligere eller samtidig brug af et middel mod knogleskørhed (ja, nej).
4. Baseret på en forudspecificeret interimanalyse med dataskæringsdatoen 15. oktober 2019.



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for metastasefri overlevelse i PROSPER-studiet (intent-to-treat-analyse)

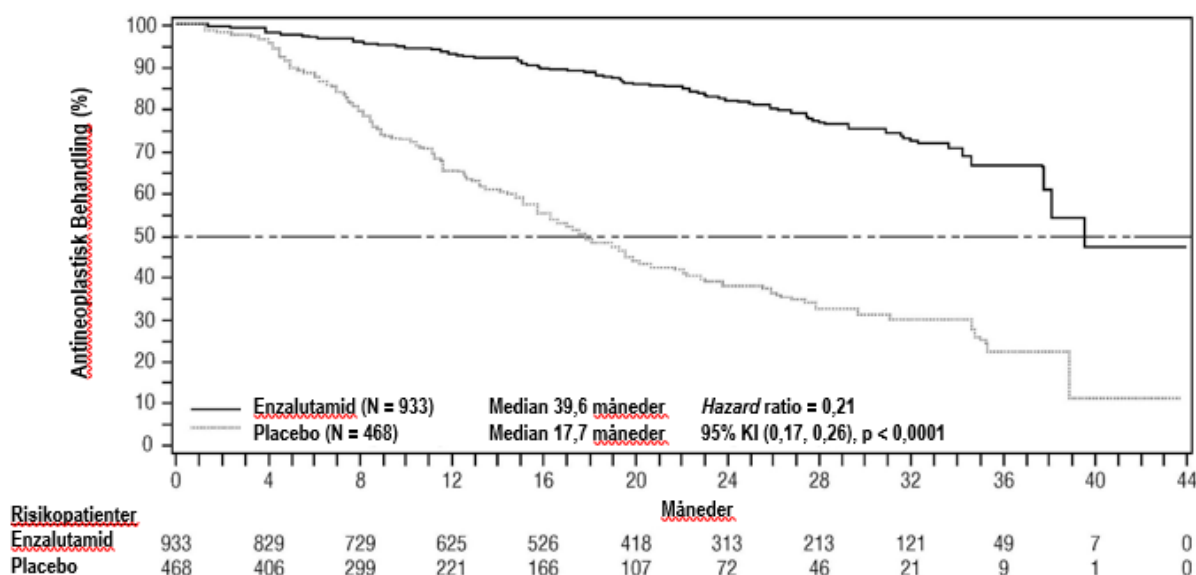
Ved den endelige analyse for samlet overlevelse, som blev udført, da 466 dødsfald var observeret, blev der påvist en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse hos patienter randomiseret til at få enzalutamid sammenlignet med patienter randomiseret til at få placebo med en 26,6 % reduktion i risikoen for død [hazard ratio (HR) = 0,734, (95 % CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (se figur 6). Median opfølgningstiden var henholdsvis 48,6 og 47,2 måneder for enzalutamid og placebo-grupperne. 33 % af de enzalutamidbehandlede og 65 % af de placebobehandlede patienter fik mindst én efterfølgende antineoplastisk behandling, som kan forlænge samlet overlevelse.



Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i PROSPER-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

Enzalutamid viste en statistisk signifikant reduktion på 93 % i den relative risiko for PSA-progression sammenlignet med placebo [HR = 0,07 (95 % CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Median tid til PSA-progression var 37,2 måneder (95 % CI: 33,1; NR) i enzalutamidarmen mod 3,9 måneder (95 % CI: 3,8; 4,0) i placeboarmen.

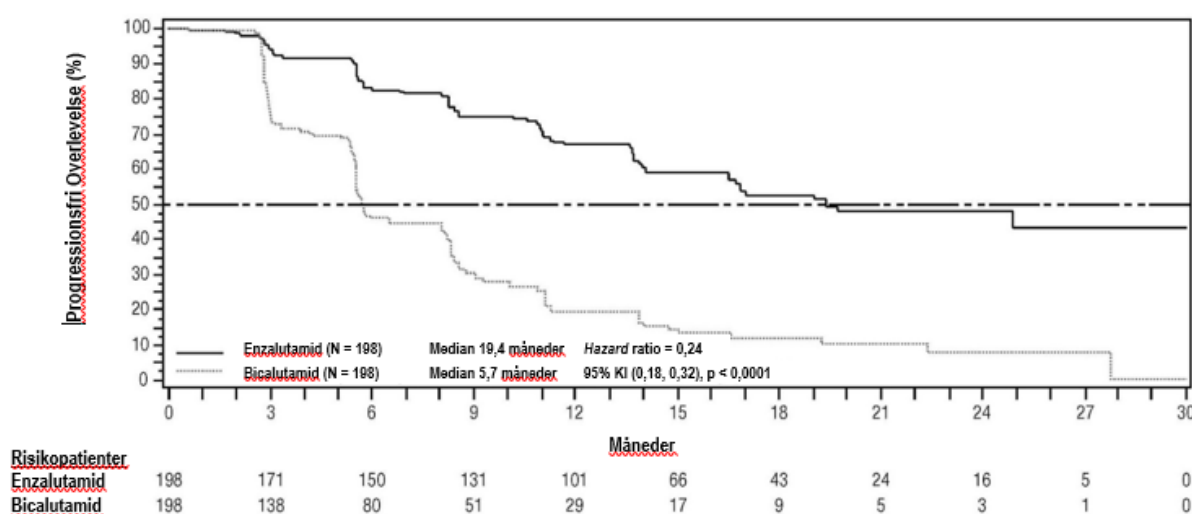
Enzalutamid viste en statistisk signifikant forsinkelse i tiden til første brug af ny antineoplastisk behandling sammenlignet med placebo [HR = 0,21 (95 % CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediantid til første brug af ny antineoplastisk behandling var 39,6 måneder (95 % CI: 37,7; NR) i enzalutamidarmen mod 17,7 måneder (95 % CI: 16,2; 19,7) i placeboarmen (se figur 7).



Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for tid til første brug af ny antineoplastisk behandling i PROSPER-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

MDV3100-09 (STRIVE)-studiet (kemoterapi-naive patienter med non-metastatisk/metastatisk CRPC)

STRIVE-studiet inkluderede 396 ikke-metastatiske eller metastatiske CRPC patienter, som havde serologisk eller radiografisk sygdomsprogression til trods for primær androgen deprivationsbehandling, som blev randomiseret til at modtage enten enzalutamid i en dosis på 160 mg én gang dagligt (N = 198) eller bicalutamid i en dosis på 50 mg én gang dagligt (N = 198). Det primære endepunkt var PFS, defineret som tiden fra randomisering til det tidligste objektive bevis på radiografisk progression, PSA-progression eller død under studiet. Median PFS var 19,4 måneder (95 % CI: 16,5; ikke nået) i enzalutamidgruppen mod 5,7 måneder (95 % CI: 5,6; 8,1) i bicalutamidgruppen [HR = 0,24 (95 % CI: 0,18; 0,32, $p < 0,0001$)]. Der blev observeret en konsistent fordel af enzalutamid over bicalutamid på PFS i alle forhåndsspecificerede patientundergrupper. I den ikke-metastatiske undergruppe (N = 139) havde i alt 19 ud af 70 (27,1 %) patienter behandlet med enzalutamid og 49 ud af 69 (71 %) patienter behandlet med bicalutamid, PFS-hændelser (til sammen 68 hændelser). Hazard ratio var 0,24 (95 % CI: 0,14; 0,42) og mediantiden til en PFS-hændelse blev ikke nået i enzalutamidgruppen, mod 8,6 måneder i bicalutamidgruppen (se figur 8).



Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i STRIVE-studiet (intent-to-treat-analyse)

9785-CL-0222 (TERRAIN)-studiet (kemoterapi-naive patienter med metastatisk CRPC)

TERRAIN studiet indrullerede 375 kemo- og antiandrogen-terapi-naive patienter med metastatisk CRPC, som blev randomiseret til at få enten 160 mg enzalutamid én gang dagligt (N = 184) eller bicalutamid 50 mg én gang dagligt (N = 191). Median PFS var 15,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid mod 5,8 måneder for patienter behandlet med bicalutamid [HR = 0,44 (95 % CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$].

Progressionsfri overlevelse blev defineret som objektiv evidens for radiografisk sygdomsprogression ved uafhængig central vurdering, skeletrelaterede hændelser, initiering af ny antineoplastisk behandling eller død uanset årsag, uafhængigt af hvad der indtraf først. Konsistent PFS-fordel blev observeret på tværs af alle forhåndsspecificerede patientundergrupper.

MDV3100-03 (PREVAIL)-studiet (kemoterapi-naive patienter med metastatisk CRPC)

I alt 1.717 kemoterapi-naive patienter, som var asymptomatiske eller havde lette symptomer, blev randomiseret 1:1 til at få enten 160 mg enzalutamid oralt én gang dagligt (N = 872) eller placebo oralt én gang dagligt (N = 845). Patienter med visceral sygdom, patienter med let til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen (NYHA-klasse I eller II), og patienter, der tog lægemidler, der er forbundet med sænkning af krampetærsklen, blev inkluderet. Patienter med en anamnese med krampeanfald eller en tilstand, der kan prædisponere for krampeanfald, og patienter med moderate eller kraftige smerter fra prostatacancer blev udelukket. Studiebehandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression (evidens for radiografisk progression, en skeletrelateret hændelse eller klinisk

progression) og initiering af cytotoxisk kemoterapi eller et forsøgsmiddel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Patientdemografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem de 2 arme. Medianalderen var 71 år (interval 42-93), og racefordelingen var 77 % kaukasiere, 10 % asiater, 2 % sorte og 11 % andre eller ukendt. 68 % af patienterne havde en ECOG-funktionsscore på 0, og 32 % af patienterne havde en ECOG-funktionsscore på 1. Smerte vurderet ved hjælp af *Brief Pain Inventory Short Form* (værste smerte i løbet af de seneste 24 timer på en skala fra 0 til 10) var ved *baseline* 0-1 (asymptomatisk) hos 67 % af patienterne og 2-3 (let symptomatisk) hos 32 % af patienterne. Ca. 45 % af patienterne havde målbar bløddelsygdom ved inklusion i studiet, og 12 % af patienterne havde viscerale metastaser (i lunge og/eller lever).

Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Foruden de co-primære endepunkter blev den gavnlige effekt af behandlingen vurderet ved anvendelse af tiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi, bedste samlede bløddelsrespons, tiden til første skeletrelaterede hændelse, PSA-respons (≥ 50 % fald fra *baseline*), tiden til PSA-progression og tiden til forringelse af FACT-P total score.

Radiografisk progression blev vurderet ved anvendelse af sekventielle billeddiagnostiske undersøgelser ifølge PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*)-kriterier (for knoglelæsioner) og/eller RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)-kriterier (for bløddelslæsioner). Analysen af rPFS benyttede centralt bedømte radiografiske vurderinger af progression.

Ved den forudspecificerede interimanalyse for samlet overlevelse, da 540 dødsfald var observeret, viste behandling med enzalutamid en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med placebo med en 29,4 % reduktion i risiko for død [HR = 0,706 (95 % CI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Der blev udført en opdateret analyse af overlevelse, da 784 dødsfald var observeret. Resultaterne fra denne analyse var i overensstemmelse med resultaterne fra interimanalysen (tabel 5). Ved den opdaterede analyse havde 52 % af patienterne i enzalutamidgruppen og 81 % i placebogruppen fået efterfølgende behandling for metastatisk CRPC, der kan forlænge den samlede overlevelse.

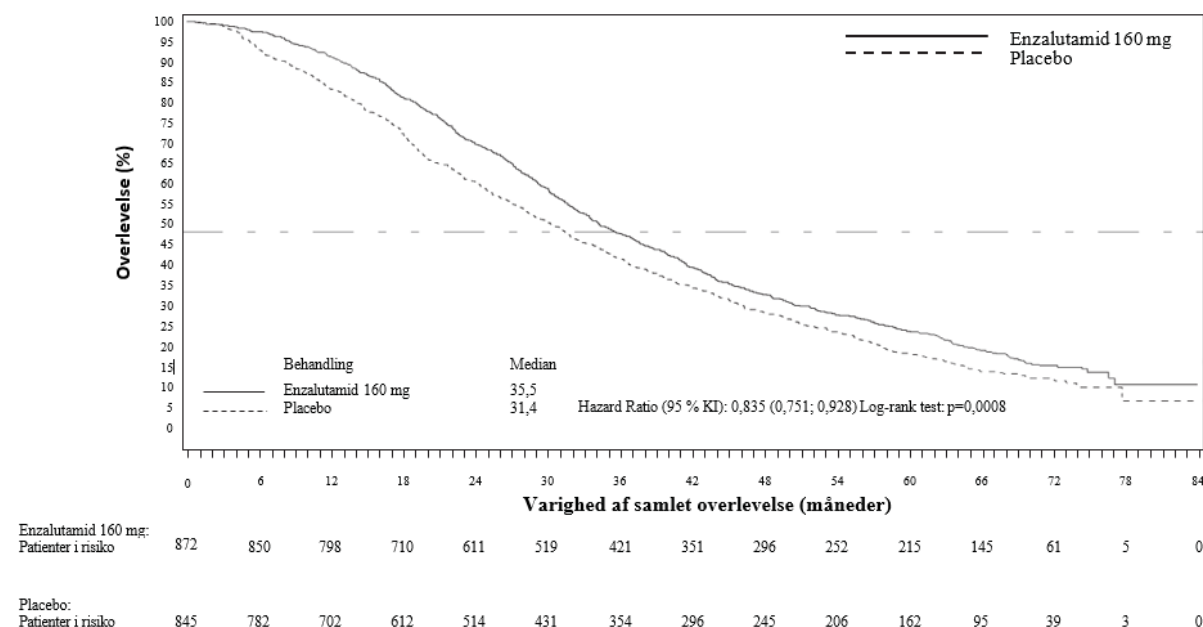
En endelig analyse af 5-års data fra PREVAIL viste, at der blev opretholdt en statistisk signifikant stigning i samlet overlevelse hos patienter, der blev behandlet med enzalutamid, sammenlignet med placebo [HR = 0,835 (95 % CI: 0,75; 0,93), p -værdi = 0,0008] på trods af, at 28 % af patienterne på placebo skiftede til enzalutamid. Den samlede overlevelseshastighed for 5 år var 26 % for enzalutamidarmen sammenlignet med 21 % for placeboarmen.

Tabel 5: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i PREVAIL-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

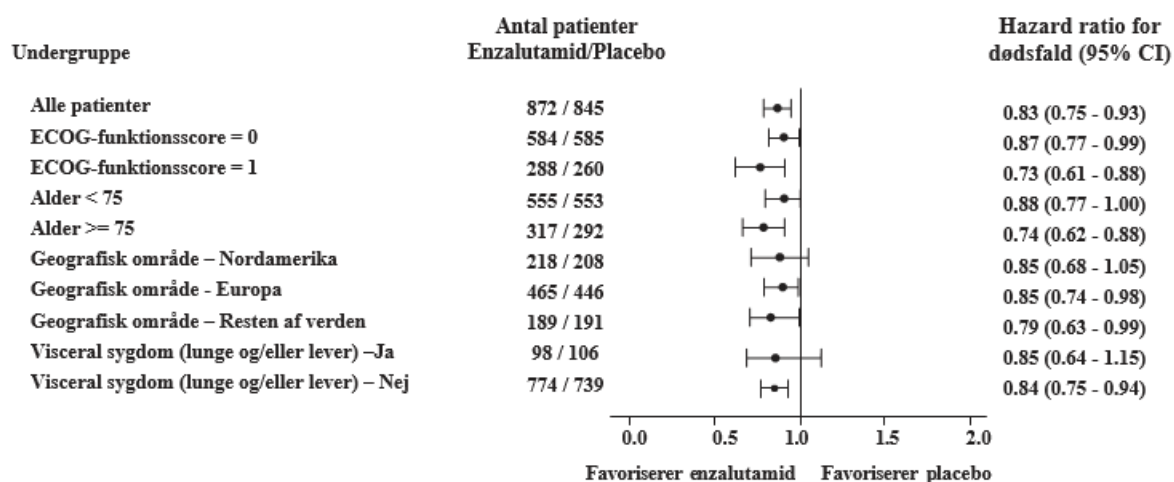
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Forudspecificeret interimanalyse		
Antal dødsfald (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-værdi ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Opdateret overlevelsesanalyse		
Antal dødsfald (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-værdi ¹	p = 0,0002	
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-års overlevelsesanalyse		
Antal dødsfald (%)	689 (79)	693 (82)
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	35,3 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-værdi ¹	p = 0,0008	
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR = Ikke nået.

1. P-værdien er afledt fra en ikke-stratificeret log-rank-test
2. Hazard ratio er afledt fra en ikke-stratificeret, proportional *hazards*-model. Hazard ratio < 1 favoriserer enzalutamid

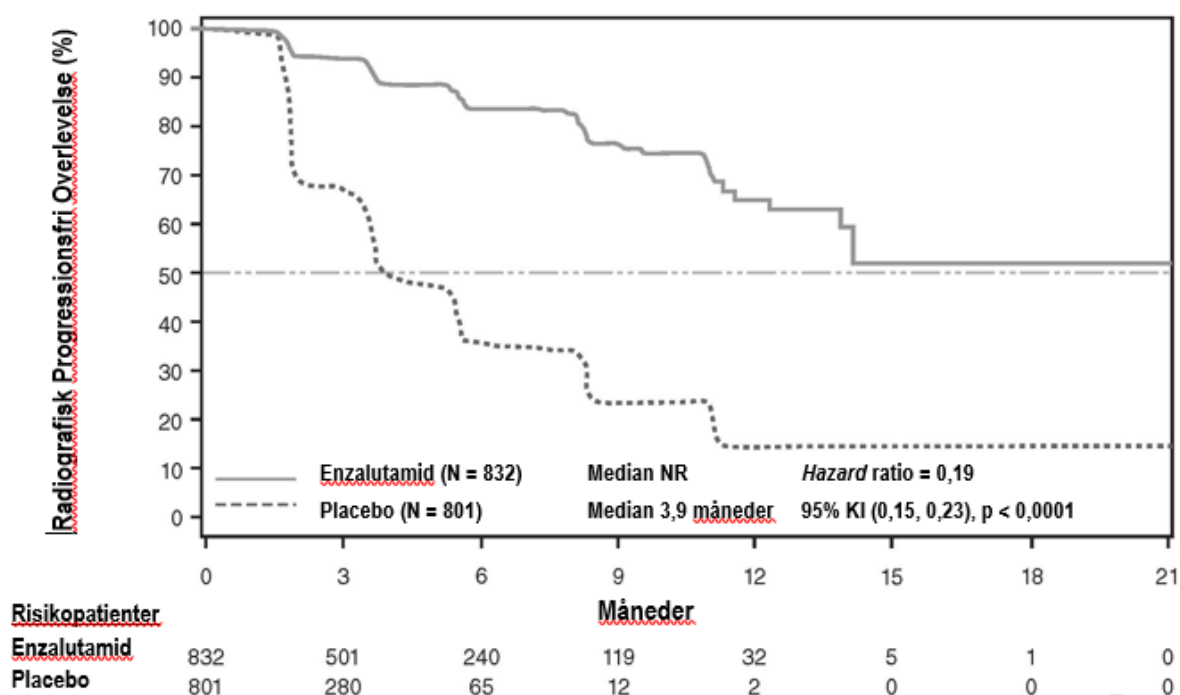


Figur 9: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse baseret på 5-års overlevelsesanalyse i PREVAIL-studiet (*intent-to-treat*-analyse)



Figur 10: 5-års analyse af samlet overlevelse baseret på undergruppe: Hazard ratio og 95 % konfidensinterval i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)

Den forudspecificerede rPFS-analyse viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med en 81,4 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,19 (95 % CI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. 118 (14 %) af de enzalutamidbehandlede patienter og 321 (40 %) af patienterne i placebogruppen oplevede en hændelse. Den mediane rPFS blev ikke nået (95 % CI: 13,8; ikke nået) i enzalutamidgruppen og var 3,9 måneder (95 % CI: 3,7; 5,4) i placebogruppen (figur 11). Der blev observeret en ensartet gavnlig effekt på rPFS i alle forudspecificerede patientundergrupper (f.eks. alder, ECOG-funktion ved *baseline*, PSA og LDH ved *baseline*, Gleason-score ved diagnosticering og visceral sygdom ved screening). En forudspecificeret rPFS-opfølgingsanalyse baseret på investigators vurdering af radiografisk progression viste en statistisk signifikant forbedring mellem behandlingsgrupperne med 69,3 % reduktion i risiko for radiografisk progression eller død [HR = 0,31 (95 % CI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Den mediane rPFS var 19,7 måneder i enzalutamidgruppen og 5,4 måneder i placebogruppen.



På tidspunktet for den primære analyse var der 1.633 randomiserede patienter.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurver over radiografisk progressionsfri overlevelse i PREVAIL-studiet (intent-to-treat-analyse)

Foruden de co-primære effektendepunkter blev der endvidere påvist statistisk signifikante forbedringer i følgende prospektivt definerede endepunkter:

Mediantiden til initiering af cytotoxisk kemoterapi var 28,0 måneder for patienter, der fik enzalutamid, og 10,8 måneder for patienter, der fik placebo [HR = 0,35 (95 % CI: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Andelen af enzalutamidbehandlede patienter med registrerbar sygdom ved *baseline*, der havde en objektiv bløddelsrespons, var 58,8 % (95 % CI: 53,8; 63,7) sammenlignet med 5,0 % (95 % CI: 3,0; 7,7) af patienterne, der fik placebo. Den absolutte forskel i objektiv bløddelsrespons mellem enzalutamid- og placebogruppen var [53,9 % (95 % CI: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Komplet respons blev rapporteret hos 19,7 % af de enzalutamidbehandlede patienter sammenlignet med 1,0 % af patienterne i placebogruppen, og partiel respons blev rapporteret hos 39,1 % af de enzalutamidbehandlede patienter i forhold til 3,9 % af patienterne i placebogruppen.

Enzalutamid reducerede signifikant risikoen for første skeletrelaterede hændelse med 28 % [HR = 0,718 (95 % CI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. En skeletrelateret hændelse blev defineret som strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi som følge af prostatacancer, patologisk knoglefraktur, rygmærskompression eller ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter. Analysen inkluderede 587 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 389 hændelser (66,3 %) var strålebehandling af knogler, 79 hændelser (13,5 %) var rygmærskompression, 70 hændelser (11,9 %) var patologisk knoglefraktur, 45 hændelser (7,6 %) var ændring af antineoplastisk behandling for at behandle knoglesmerter, og 22 hændelser (3,7 %) var knoglekirurgi.

Patienter, der fik enzalutamid, viste en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) sammenlignet med patienter, der fik placebo, 78,0 % *versus* 3,5 % (forskelle = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediantiden til PSA-progression ifølge PCWG2-kriterier var 11,2 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,8 måneder for patienter, der fik placebo [HR = 0,17 (95 % CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Behandling med enzalutamid reducerede risikoen for forringelse af FACT-P med 37,5 % sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden til forringelse af FACT-P var 11,3 måneder i enzalutamidgruppen og 5,6 måneder i placebogruppen.

CRPC2 (AFFIRM)-studiet (patienter med metastatisk CRPC, der tidligere havde fået kemoterapi)
Virkingen og sikkerheden af enzalutamid hos patienter med metastatisk CRPC, som havde fået docetaxel, og som blev behandlet med en LHRH-analog eller havde fået foretaget orkiektomi, blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie. I alt 1.199 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage enten enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt (N = 800) eller placebo én gang dagligt (N = 399). Det var tilladt, men ikke påkrævet for patienterne at tage prednison (den maksimalt tilladte daglige dosis var 10 mg prednison eller ækvivalent). Efter randomisering skulle patienterne i begge behandlingsarme fortsætte med behandlingen indtil sygdomsprogression (defineret som bekræftet radiografisk progression eller forekomst af en skeletrelateret hændelse) og initiering af ny systemisk antineoplastisk behandling, uacceptabel toksicitet eller udtrædelse.

Følgende patientdemografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem behandlingsarmene. Medianalderen var 69 år (interval 41-92), og racefordelingen var 93 % kauasiere, 4 % sorte, 1 % asiater og 2 % andre. ECOG-funktionsscoren var 0-1 for 91,5 % af patienterne og 2 for 8,5 % af patienterne; 28 % havde en gennemsnitlig Brief Pain Inventory-score på ≥ 4 (gennemsnit af patientens rapporterede værste smerter inden for de forudgående 24 timer beregnet for syv dage forud for randomisering). De fleste patienter (91 %) havde knoglemetastaser, og 23 % havde viscerale lunge- og/eller levermetastaser. Ved indtrædelse i studiet havde 41 % af de

randomiserede patienter kun PSA-progression, mens 59 % af patienterne havde radiografisk progression. 51 % af patienterne var på biphosphonater ved *baseline*.

Patienter med sygdomstilstande, der kan prædisponere dem for krampeanfald, (se pkt. 4.8) og anvendelse af lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen, samt klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, såsom ukontrolleret hypertension, nyligt overstået myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens i New York Heart Association-klasse III eller IV (medmindre ejektionsfraktionen var ≥ 45 %), klinisk signifikante ventrikulære arytmier eller AV-blok (uden permanent pacemaker), blev udelukket fra AFFIRM-studiet.

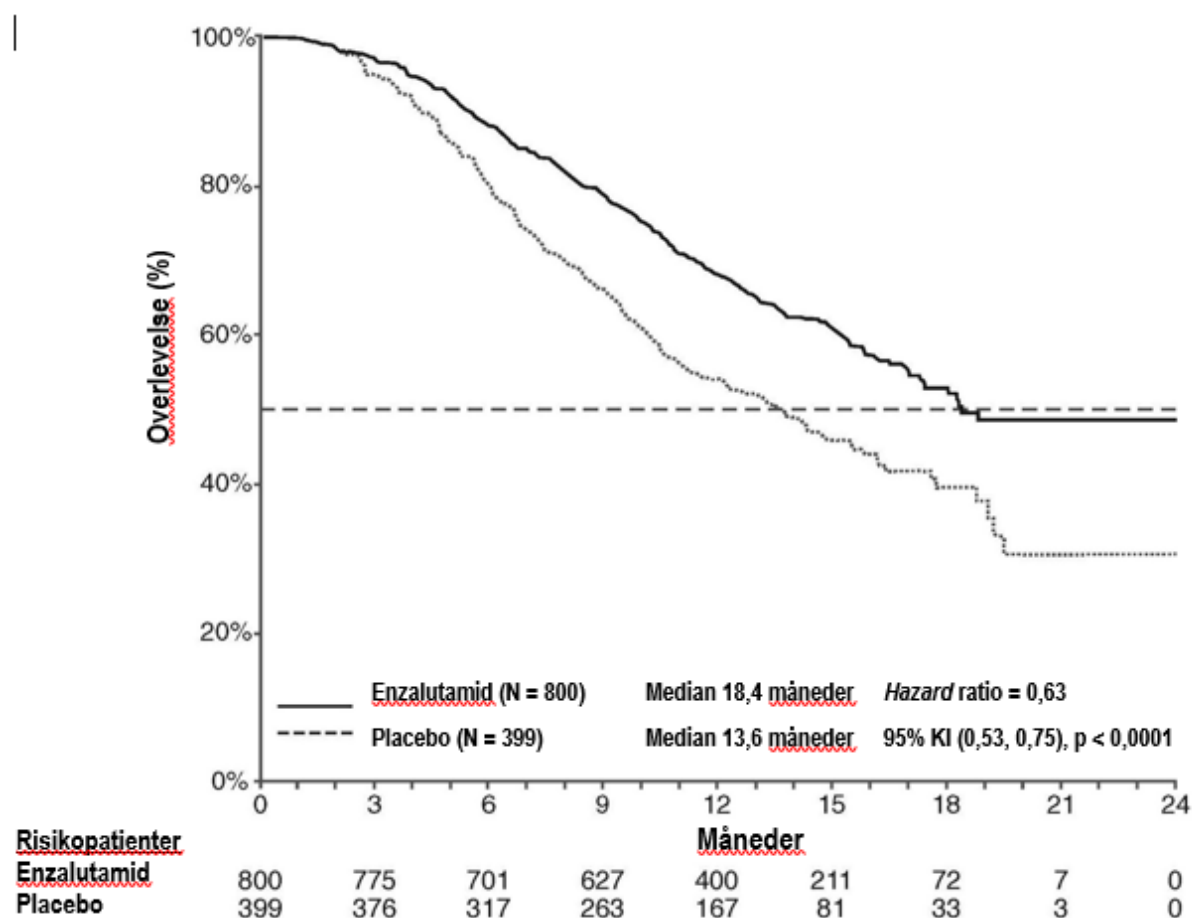
Den i protokollen forudspecificerede interimanalyse efter 520 dødsfald påviste en statistisk signifikant superioritet i samlet overlevelse for patienter behandlet med enzalutamid sammenlignet med placebo (tabel 6 og figur 12 og 13).

Tabel 6: Samlet overlevelse for patienter behandlet med enten enzalutamid eller placebo i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat*-analyse)

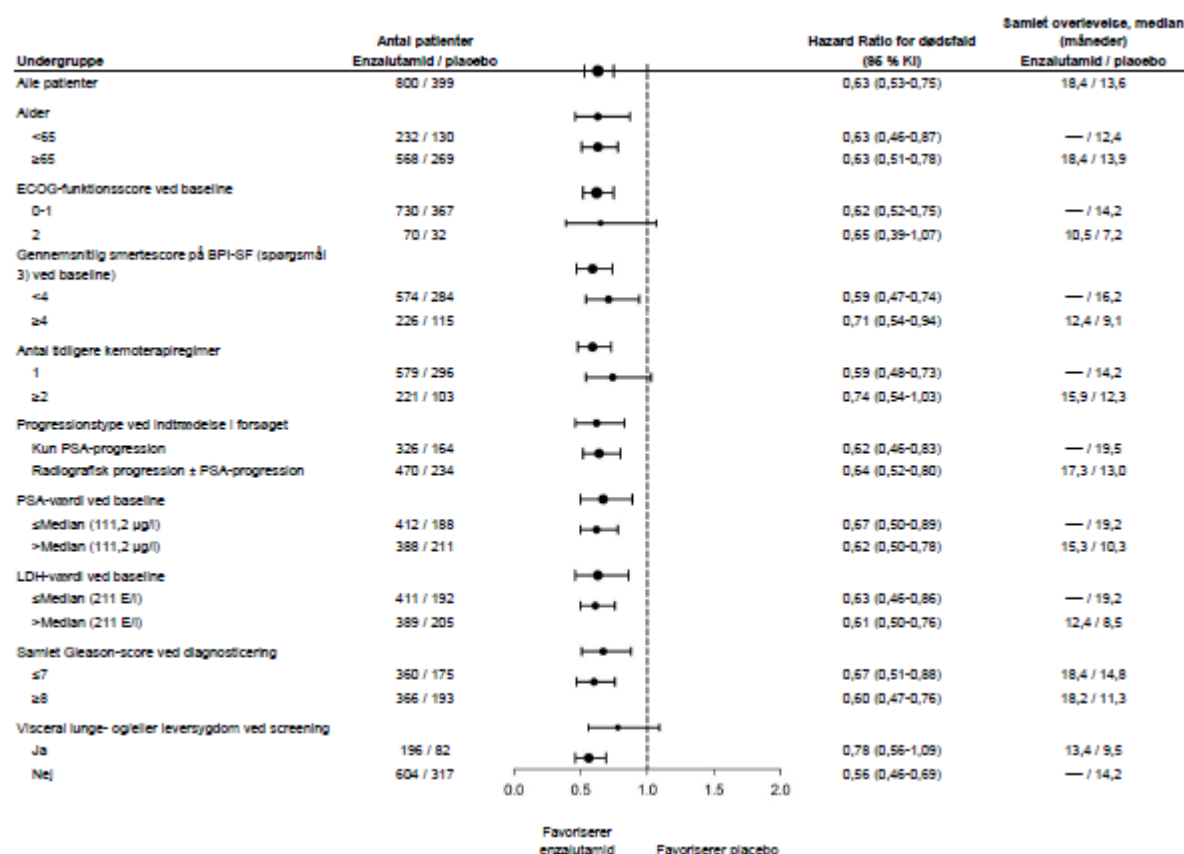
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Dødsfald (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
P-værdi ¹	p < 0,0001	
Hazard ratio (95 % CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = Ikke nået.

1. P-værdien er baseret på en log-rank-test stratificeret efter ECOG-funktionsscore (0-1 ift. 2) og gennemsnitlig smertescore (< 4 ift. ≥ 4).
2. Hazard ratio er baseret på en stratificeret proportional hazards-model. En Hazard ratio < 1 favoriserer enzalutamid.



Figur 12: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i AFFIRM-studiet (*intent-to-treat*-analyse)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form, PSA: Prostataspecifikt antigen

Figur 13: Samlet overlevelse baseret på undergruppe i AFFIRM-studiet – Hazard ratio og 95 % konfidensinterval

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse favoriserede centrale sekundære endepunkter (PSA-progression, radiografisk progressionsfri overlevelse og tid indtil første skeletrelaterede hændelse) enzalutamid, og de var desuden statistisk signifikante efter justering for multipel testning.

Radiografisk progressionsfri overlevelse som vurderet af investigatoren ved anvendelse af RECIST v1.1 for bløddel og forekomst af 2 eller flere knoglelæsioner ved knoglescanning var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 2,9 måneder for patienter, som modtog placebo [HR = 0,40 (95 % CI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Analysen omfattede 216 dødsfald uden dokumenteret progression og 645 dokumenterede progressionshændelser, hvoraf 303 (47 %) skyldtes bløddelsprogression, 268 (42 %) skyldtes knoglelæsningsprogression og 74 (11 %) skyldtes både bløddels- og knoglelæsioner.

Bekræftet PSA-fald på 50 % eller 90 % var henholdsvis 54,0 % og 24,8 % for patienter behandlet med enzalutamid og henholdsvis 1,5 % og 0,9 % for patienter, som modtog placebo ($p < 0,0001$). Mediantiden indtil PSA-progression var 8,3 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 3,0 måneder for patienter, som modtog placebo [HR = 0,25 (95 % CI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Mediantiden indtil første skeletrelaterede hændelse var 16,7 måneder for patienter behandlet med enzalutamid og 13,3 måneder for patienter, som modtog placebo [HR = 0,69 (95 % CI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. En skeletrelateret hændelse blev defineret som strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi, patologisk knoglefraktur, rygmærskompression eller ændring af antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter. Analysen omfattede 448 skeletrelaterede hændelser, hvoraf 277 (62 %) var strålebehandling af knogler, 95 (21 %) var rygmærskompression, 47 (10 %) var patologisk knoglefraktur, 36 (8 %) var ændring i antineoplastisk behandling med henblik på behandling af knoglesmerter og 7 (2 %) var knoglekirurgi.

9785-CL-0410 studie (enzalutamid post abirateron hos patienter med metastatisk CRPC)

Studiet var et enkeltarmet studie med 214 patienter med progressiv metastatisk CRPC, der fik enzalutamid (160 mg en gang daglig) efter mindst 24 ugers behandling med abirateronacetat plus prednison. Median rPFS (radiologisk progressionsfri overlevelse, studiets primære endepunkt) var 8,1 måneder (95 % CI: 6,1; 8,3). Median samlet overlevelse (OS) blev ikke nået. PSA respons (defineret som ≥ 50 % reduktion fra *baseline*) var 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6).

For de 69 patienter, der tidligere modtog kemoterapi, var median rPFS 7,9 måneder (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA respons var 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9).

For de 145 patienter, der ikke tidligere havde modtaget kemoterapi, var median rPFS 8,1 måneder (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA respons var 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Selv om der hos nogle patienter var et begrænset respons fra behandling med enzalutamid efter abirateron, er årsagen til dette fund på nuværende tidspunkt ukendt. Studiedesignet kunne hverken identificere hvilke patienter, behandlingen sandsynligvis vil gavne, eller den rækkefølge, hvori enzalutamid og abirateron optimalt bør administreres.

Ældre

Af de 5.110 patienter i de klinisk kontrollerede studier, der fik enzalutamid, var 3.988 patienter (78 %) 65 år og derover, og 1.703 patienter (33 %) var 75 år og derover. Der observeredes ingen forskelle i sikkerhed eller effekt mellem ældre og yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med enzalutamid i alle undergrupper af den pædiatriske population ved prostatakarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enzalutamid opløses ikke nemt i vand. Opløseligheden af enzalutamid øges af caprylocapryolmacroglglycerider som emulgator/overfladeaktivt stof. I prækliniske studier blev absorptionen af enzalutamid øget, når det blev opløst i caprylocapryolmacroglglycerider.

Enzalutamids farmakokinetik er evalueret hos prostatacancerpatienter og hos raske mandlige forsøgspersoner. Den gennemsnitlige terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 5,8 dage (interval 2,8 til 10,2 dage), og *steady state* opnås inden for ca. en måned. Ved daglig oral administration akkumuleres enzalutamid med en faktor ca. 8,3 i forhold til en enkeltdosis. De daglige udsving i plasmakoncentrationerne er små (variationerne mellem laveste og højeste koncentration (peak/trough-ratio) er 1,25). Clearance af enzalutamid sker primært via hepatisk metabolisme, hvorved der produceres en aktiv metabolit, der er lige så aktiv som enzalutamid og cirkulerer i ca. samme plasmakoncentration som enzalutamid.

Absorption

Oral absorption af enzalutamid filmovertrukne tabletter blev vurderet hos raske mandlige forsøgspersoner efter en enkelt 160 mg dosis enzalutamid filmovertrukne tabletter, og farmakokinetisk modellering og simulering blev anvendt til at forudsige den farmakokinetiske profil ved *steady state*. Baseret på disse forudsigelser samt andre understøttende data er mediantiden for at opnå maksimal plasmakoncentration af enzalutamid (C_{max}) 2 timer (i intervallet 0,5 til 6 timer), og de farmakokinetiske profiler for enzalutamid og dens aktive metabolit ved *steady state* er ens for de filmovertrukne tabletter og enzalutamid bløde kapsler. Efter oral administration af den bløde kapselformulering (enzalutamid 160 mg dagligt) til patienter med metastatisk CRPC er de gennemsnitlige C_{max} -værdier i plasma for enzalutamid og dens aktive metabolit ved *steady state* henholdsvis 16,6 µg/ml (23 % CV) og 12,7 µg/ml (30 % CV).

Baseret på et massebalancestudie hos mennesker vurderes den orale absorption af enzalutamid at være mindst 84,2 %. Enzalutamid er ikke substrat for effluxtransportørerne P-gp eller BCRP.

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på graden af absorption. I kliniske studier blev enzalutamid administreret uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen (V/F) for enzalutamid hos patienter efter en oral enkeltdosis er 110 l (29 % CV). Distributionsvolumenet for enzalutamid er større end kroppens totale vandvolumen, hvilket indikerer omfattende ekstravaskulær distribution. Studier hos gnavere indikerer, at enzalutamid og den aktive metabolit deraf kan krydse blod-hjerne-barrieren.

Enzalutamid bindes 97 % til 98 % til plasmaproteiner, primært albumin. Den aktive metabolit bindes 95 % til plasmaproteiner. Der var ingen proteinbindingsfortrængning mellem enzalutamid og andre stærkt bundne lægemidler (warfarin, ibuprofen og salicylsyre) *in vitro*.

Biotransformation

Enzalutamid metaboliseres i stor udstrækning. Der er to væsentlige metabolitter i humant plasma: N-desmethyl-enzalutamid (aktivt) og et carboxylsyrederivat (inaktivt). Enzalutamid metaboliseres af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4/5 (se pkt. 4.5), som begge spiller en rolle i dannelsen af den aktive metabolit. *In vitro* metaboliseres N-desmethyl-enzalutamid til carboxylsyremetabolitten af carboxylesterase 1, som også spiller en mindre rolle i metaboliseringen af enzalutamid til carboxylsyremetabolitten. N-desmethyl-enzalutamid blev ikke metaboliseret af CYP-isoenzymer *in vitro*.

Under betingelser svarende til klinisk brug er enzalutamid en potent CYP3A4-induktor, en moderat induktor af CYP2C9 og CYP2C19, og stoffet har ingen klinisk relevant virkning på CYP2C8 (se pkt. 4.5).

Elimination

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance (CL/F) af enzalutamid hos patienter er fra 0,520 til 0,564 l/h.

Efter oral administration af ¹⁴C-enzalutamid genfindes 84,6 % af radioaktiviteten 77 dage efter dosering: Der genfindes 71,0 % i urinen (primært som den inaktive metabolit, med spormængder af enzalutamid og den aktive metabolit), og 13,6 % genfindes i fæces (0,39 % af dosis som uændret enzalutamid).

In vitro-data indikerer, at enzalutamid ikke er substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1, og N-desmethyl-enzalutamid er ikke substrat for P-gp eller BCRP.

In vitro-data indikerer, at enzalutamid og dets væsentlige metabolitter ikke hæmmer følgende transportører ved klinisk relevante koncentrationer: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 eller OAT1.

Linearitet

Der er ikke observeret væsentlige afvigelser fra dosisproportionalitet over dosisintervallet 40 til 160 mg. C_{min}-værdierne for enzalutamid og dets aktive metabolit hos individuelle patienter ved *steady state* forblev konstante gennem mere end et års kronisk behandling, hvilket viser, at der er tidslinær farmakokinetik, når *steady state* er opnået.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført et formelt studie af nedsat nyrefunktion for enzalutamid. Patienter med serumkreatinin > 177 µmol/l (2 mg/dl) blev udelukket fra kliniske studier. Baseret på en

populationsfarmakokinetisk analyse er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med beregnede kreatininclearance (CrCL)-værdier ≥ 30 ml/min (beregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen). Enzalutamid er ikke evalueret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet, og der tilrådes forsigtighed ved behandling af disse patienter. Det er usandsynligt, at enzalutamid vil blive fjernet i væsentlig grad ved intermitterende hæmodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion havde ikke nogen udtalt effekt på den samlede eksponering for enzalutamid eller dets aktive metabolit. Halveringstiden for enzalutamid blev imidlertid fordoblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion i sammenligning med raske forsøgspersoner (10,4 dage sammenlignet med 4,7 dage), hvilket muligvis har sammenhæng med en øget vævsdistribution.

Enzalutamids farmakokinetik blev undersøgt hos personer, der ved *baseline* havde let (N = 6), moderat (N = 8) eller svært (N = 8) nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C), og hos 22 matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion. Efter en oral enkeltdosis på 160 mg enzalutamid steg AUC og C_{\max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 5 % og 24 %, AUC for enzalutamid hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg med 29 % og C_{\max} faldt med 11 %, og AUC og C_{\max} for enzalutamid hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 5 % og faldt med 41 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner. For summen af ubundet enzalutamid plus den ubundne aktive metabolit steg AUC og C_{\max} hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion med henholdsvis 14 % og 19 %, og AUC hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion steg med 14 %, mens C_{\max} faldt med 17 %. AUC og C_{\max} hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion henholdsvis øgedes med 34 % og faldt med 27 %, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Race

De fleste patienter i de kontrollerede kliniske studier (> 75 %) var kauasiere. Farmakokinetiske data fra studier med japanske og kinesiske patienter med prostatacancer viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem populationerne. Der var utilstrækkelige data til at evaluere potentielle forskelle i enzalutamids farmakokinetik hos andre racer.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant virkning af alder på enzalutamids farmakokinetik i den farmakokinetiske analyse af den ældre population.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Enzalutamidbehandling af drægtige mus resulterede i en øget forekomst af enbryoføtal død og ydre og skeletale forandringer. Der er ikke udført fertilitetsstudier for enzalutamid, men i studier med rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) blev der observeret atrofi, aspermi/hypospermi og hypertrofi/hyperplasi i det reproduktive system, hvilket er i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid. I studier med mus (4 uger), rotter (4 og 26 uger) og hunde (4, 13 og 39 uger) var ændringer i de reproduktive organer associeret med enzalutamid fald i organvægt med atrofi af prostata og epididymis. Leydigcellehypertrofi og/eller -hyperplasi blev observeret hos mus (4 uger) og hunde (39 uger). Yderligere ændringer af reproduktivt væv omfattede hypertrofi/hyperplasi af hypofysen og atrofi i sædblærer hos rotter og testikelhypospermi og degeneration af sædkanaler hos hunde. Der blev observeret kønsforskelle i brystkirtler hos rotter (atrofi hos hanner og lobulær hyperplasi hos hunner). Ændringer i de reproduktive organer hos begge arter var i overensstemmelse med den farmakologiske aktivitet af enzalutamid og var reverseret eller delvist forsvundet efter en 8-ugers restitutionsperiode. Der var ingen andre væsentlige ændringer i den kliniske patologi eller histopatologi for noget andet organsystem, herunder leveren, hos nogen af arterne.

Studier med drægtige rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til fostre. Efter oral administration af radioaktivt mærket ^{14}C -enzalutamid til rotter på dag 14 af drægtigheden, i en dosis på 30 mg/kg (~1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i fosteret nået 4 timer efter administration og var lavere end i moderens plasma med et væv/plasma-forhold på 0,27. Radioaktiviteten i fosteret faldt til 0,08 gange maksimumkoncentrationen 72 timer efter administration.

Studier med diegivende rotter har vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter. Efter oral administration af radioaktivt mærket ^{14}C -enzalutamid til diegivende rotter, i en dosis på 30 mg/kg (~1,9 gange den maksimale dosis rekommanderet til mennesker), blev den maksimale radioaktivitet i mælken nået 4 timer efter administration og var op til 3,54 gange højere end i moderens plasma. Studieresultater har også vist, at enzalutamid og/eller dets metabolitter overføres til væv hos nyfødte rotter via mælk og efterfølgende elimineres.

Enzalutamid var negativ for genotoksicitet i et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-tests. I et 6-måneders studie på transgene rasH2-mus viste enzalutamid ikke karsinogent potentiale (fravær af neoplastiske fund) ved doser op til 20 mg/kg/dag ($\text{AUC}_{24\text{t}} \sim 317 \mu\text{g t/ml}$, hvilket resulterede i eksponeringsniveauer i plasma svarende til den kliniske eksponering ($\text{AUC}_{24\text{t}} \sim 322 \mu\text{g t/ml}$) hos mCRPC-patienter, der fik 160 mg daglig.

Daglig dosering med enzalutamid hos rotter i 2 år førte til øget forekomst af neoplastiske fund. Disse inkluderede benign thymom, fibroadenom i brystkirtlerne, benigne Leydigs celle-tumorer i testiklerne og uroteliale papillom og karcinom i urinblæren hos hankøn, benigne granulocelletumorer i ovarierne hos hunkøn og adenom i pars distalis i hypofysen hos begge køn. Relevansen for mennesker af benign thymom, hypofyse adenom, fibroadenom i brystkirtlerne såvel som uroteliale papillomer og urinblære karcinom kan ikke udelukkes.

Enzalutamid var ikke fototoksisk *in vitro*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1) type A (indeholder desuden natriumlaurilsulfat og polysorbat 80)
Silica, kolloid vandfri
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

Filmovertrek

Hypromellose 2910
Macrogol MW 3350
Titandioxid (E 171)
Jernoxid gul (E 172)
Talkum

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

40 mg filmovertukne tabletter

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterpakning med 112 filmovertukne tabletter.

Aluminium-OPA-Alu/PVC-blisterkalenderpakning med 112 filmovertukne tabletter.

Aluminium-OPA-Alu/PVC-enkelt dosisblisterpakning med 1 × 112 filmovertukne tabletter.

80 mg filmovertukne tabletter

Aluminium-OPA/Alu/PVC-blisterpakning med 56 filmovertukne tabletter.

Aluminium-OPA-Alu/PVC-blisterkalenderpakning med 56 filmovertukne tabletter.

Aluminium-OPA-Alu/PVC-enkelt dosisblisterpakning med 1 × 56 filmovertukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Enzalutamide Viatris bør ikke håndteres af andre personer end patienten eller patientens omsorgspersoner. På baggrund af virkningsmekanismen og den embryoføtale toksicitet observeret hos mus kan Enzalutamide Viatris skade et voksende foster. Kvinder, der er eller kan blive gravide, må ikke håndtere knækkede eller beskadigede Enzalutamide Viatris tabletter uden beskyttelse, f.eks. handsker (se pkt. 5.3).

De filmovertukne tabletter må ikke tygges, deles eller knuses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2024

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

112 filmovertrukne tabletter

1 × 112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enzalutamide Viartis 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Kun på kalenderpakningen]

Man	Man	Man	Man
Tirs	Tirs	Tirs	Tirs
Ons	Ons	Ons	Ons
Tors	Tors	Tors	Tors
Fre	Fre	Fre	Fre
Lør	Lør	Lør	Lør
Søn	Søn	Søn	Søn

[Kun på enkeltdosisblisterpakningen]

Oral anvendelse

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enzalutamide Viatris 80 mg filmoovertrukne tabletter
enzalutamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 80 mg enzalutamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoovertrukne tableter

56 filmoovertrukne tabletter

1 × 56 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enzalutamide Viartis 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter
enzalutamid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Kun på kalenderpakningen]

Man	Man
Tirs	Tirs
Ons	Ons
Tors	Tors
Fre	Fre
Lør	Lør
Søn	Søn

[Kun på enkeltdosisblisterpakningen]

Oral anvendelse

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertrukne tabletter

Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter

enzalutamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enzalutamide Viatris
3. Sådan skal du tage Enzalutamide Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Enzalutamide Viatris indeholder det aktive stof enzalutamid. Enzalutamide Viatris anvendes til behandling af voksne mænd med prostatakraft:

- som ikke længere responderer på en hormonbehandling eller kirurgisk behandling for at nedsætte testosteron

eller

- som har spredt sig til andre dele af kroppen og responderer på en hormonbehandling eller kirurgisk behandling for at nedsætte testosteron

eller

- som tidligere har fået fjernet prostata eller har fået strålebehandling, og som har hurtigt stigende PSA, men hvor kræften ikke har spredt sig til andre dele af kroppen og responderer på en hormonbehandling for at nedsætte testosteron

Sådan virker Enzalutamide Viatris

Enzalutamide Viatris er et lægemiddel, som virker ved at blokere aktiviteten af de hormoner, som kaldes androgener (såsom testosteron). Ved at blokere androgener standser enzalutamid prostatakraftcellers vækst og deling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enzalutamide Viatris

Tag ikke Enzalutamide Viatris

- hvis du er allergisk over for enzalutamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enzalutamide Viatris (angivet i punkt 6).
- hvis du er gravid eller i den fødedygtige alder (se "Graviditet, amning og frugtbarhed").

Advarsler og forsigtighedsregler

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 6 ud af hver 1.000 personer, der har fået Enzalutamide Viatris, og hos færre end 3 ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo (inaktivt middel) (se "Brug af andre lægemidler sammen med Enzalutamide Viatris" i det følgende og punkt 4 "Bivirkninger").

Hvis du tager et lægemiddel, som kan forårsage krampeanfald eller som kan øge tilbøjeligheden til at få krampeanfald (se "Brug af andre lægemidler sammen med Enzalutamide Viatris" nedenfor).

Hvis du får et krampeanfald under behandlingen:

Kontakt lægen hurtigst muligt. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Enzalutamide Viatris.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter om patienter i behandling med Enzalutamide Viatris, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge. (Se også punkt 4 "Bivirkninger").

Risiko for nye kræftformer (anden primær malignitet)

Der har været rapporter om nye (andre) kræftformer inklusive kræft i blæren og tyktarmen hos patienter behandlet med Enzalutamide Viatris.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis du bemærker tegn på gastrointestinal blødning, blod i urinen eller ofte har et presserende behov for at urinere, når du tager Enzalutamide Viatris.

Tal med lægen, inden du tager Enzalutamide Viatris

- hvis du nogensinde har udviklet et svært hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår efter at have taget Enzalutamide Viatris eller andre lægemidler.
- hvis du tager lægemidler til forebyggelse af blodpropper (f.eks. warfarin, acenocoumarol, clopidogrel).
- hvis du får kemoterapi som f.eks. docetaxel.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har nyreproblemer.

Fortæl din læge, hvis du har noget af det følgende:

Hjerte- eller karsygdomme, inklusive problemer med hjerterytmen (arytmi), eller er i behandling med lægemidler for disse sygdomme. Risikoen for problemer med hjerterytmen kan blive større, hvis du tager Enzalutamide Viatris.

Hvis du er allergisk over for enzalutamid, kan det medføre udslæt eller hævelse af ansigtet, tungen, læberne eller svælget. Hvis du er allergisk over for enzalutamid eller nogle af indholdsstofferne, må du ikke tage Enzalutamide Viatris.

Der er rapporteret om alvorligt udslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår, herunder Stevens-Johnson syndrom, i forbindelse med behandling med Enzalutamide Viatris. Stop med at bruge Enzalutamide Viatris, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker nogen af disse symptomer, som er forbundet med disse alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er usikker.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug af børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Enzalutamide Viatris

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Du skal kende navnene på de lægemidler, du tager. Medbring en liste over de lægemidler, du tager, og vis den til lægen, når du får udskrevet nye lægemidler. Du bør ikke begynde på eller holde op med at tage andre lægemidler, før du har talt med lægen, der udskrev Enzalutamide Viatris til dig.

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler. Når de tages samtidig med Enzalutamide Viatris, kan disse lægemidler øge risikoen for et krampeanfald:

- visse lægemidler, som anvendes til behandling af astma og andre luftvejssygdomme (f.eks. aminophyllin, theophyllin).
- lægemidler, som anvendes til behandling af visse psykiatriske lidelser, som f.eks. depression og skizofreni (f.eks. clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- visse lægemidler til behandling af smerter (f.eks. pethidin).

Fortæl altid lægen, hvis du tager følgende lægemidler. Disse lægemidler kan påvirke virkningen af Enzalutamide Viatris, eller Enzalutamide Viatris kan påvirke virkningen af disse lægemidler.

Dette omfatter visse lægemidler, som anvendes til:

- sænkning af kolesterol (f.eks. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- smertebehandling (f.eks. fentanyl, tramadol)
- kræftbehandling (f.eks. cabazitaxel)
- epilepsibehandling (f.eks. carbamazepin, clonazepam, phenytoin, primidon, valproinsyre)
- behandling af visse psykiske forstyrrelser, som f.eks. svær angst eller skizofreni (f.eks. diazepam, midazolam, haloperidol)
- behandling af søvnproblemer (f.eks. zolpidem)
- behandling af hjertesygdomme eller sænkning af blodtryk (f.eks. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- behandling af alvorlig sygdom relateret til betændelse (f.eks. dexamethason, prednisolon)
- behandling af HIV-infektion (f.eks. indinavir, ritonavir)
- behandling af bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, doxycyclin)
- behandling af skjoldbruskkirtelsygdomme (f.eks. levothyroxin)
- behandling af urinsyreigt (f.eks. colchicin)
- behandling af maveproblemer (f.eks. omeprazol)
- forebyggelse af hjertesygdomme eller slagtilfælde (f.eks. dabigatran-etexilat)
- forebyggelse af organafstødning (f.eks. tacrolimus)

Enzalutamide Viatris kan påvirke nogle lægemidler, som bruges til at behandle hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol), og kan øge risikoen for hjerterytmeproblemer, når det bruges sammen med visse andre lægemidler [f.eks. methadon (som anvendes til smertelindring og ved narkotika-afvænning), moxifloxacin (et antibiotikum), antipsykotika (som anvendes til alvorlige psykiske lidelser)].

Fortæl altid lægen, hvis du tager nogen af ovennævnte lægemidler. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af Enzalutamide Viatris eller andre lægemidler, du tager.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- **Enzalutamide Viatris er ikke beregnet til anvendelse hos kvinder.** Dette lægemiddel kan forårsage skade på det ufødte barn eller muligvis abort, hvis det tages af gravide kvinder. Det må ikke tages af gravide, kvinder i den fødedygtige alder eller kvinder, der ammer.
- Dette lægemiddel kan muligvis påvirke mænds frugtbarhed.
- Hvis du har samleje med en kvinde i den fødedygtige alder, skal du benytte kondom og en anden effektiv præventionsform under behandlingen og i 3 måneder efter behandling med dette lægemiddel. Hvis du har samleje med en gravid kvinde, skal du benytte kondom for at beskytte det ufødte barn.

- Kvindelige omsorgspersoner henvises til punkt 3 "Sådan skal du tage Enzalutamide Viatris" vedrørende håndtering og brug.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Enzalutamide Viatris kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er rapporteret om krampeanfald hos patienter, der tager Enzalutamide Viatris.

Hvis du har højere risiko for krampeanfald, bør du kontakte lægen.

Enzalutamide Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enzalutamide Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige dosis er 160 mg (fire 40 mg filmovertrukne tabletter eller to 80 mg filmovertrukne tabletter), som tages på samme tidspunkt én gang dagligt.

Sådan tages Enzalutamide Viatris

- Synk tabletterne hele med vand.
- Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges, før de synkes.
- Enzalutamide Viatris kan tages med eller uden mad.
- Enzalutamide Viatris bør ikke håndteres af andre personer end patienten eller hans omsorgspersoner. Kvinder, der er eller kan blive gravide, må ikke håndtere knækkede eller beskadigede Enzalutamide Viatris tabletter uden brug af beskyttelse såsom handsker.

Din læge kan også ordinere andre lægemidler samtidig med, at du tager Enzalutamide Viatris.

Hvis du har taget for meget Enzalutamide Viatris

Hvis du har taget flere tabletter end foreskrevet, skal du holde op med at tage Enzalutamide Viatris og kontakte lægen. Du kan have øget risiko for krampeanfald eller andre bivirkninger.

Hvis du har glemt at tage Enzalutamide Viatris

- Hvis du har glemt at tage Enzalutamide Viatris på det sædvanlige tidspunkt, skal du tage din sædvanlige dosis, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis du har glemt at tage Enzalutamide Viatris en hel dag, skal du tage din sædvanlige dosis den følgende dag.
- Hvis du har glemt at tage Enzalutamide Viatris i mere end en dag, skal du straks kontakte lægen.
- **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enzalutamide Viatris

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Krampeanfald

Der er rapporteret krampeanfald hos 6 ud af hver 1.000 personer, der har fået Enzalutamide Viatris, og hos færre end 3 ud af hver 1.000 personer, der har fået placebo.

Sandsynligheden for krampeanfald øges, hvis du tager mere end den anbefalede dosis af dette lægemiddel, hvis du tager visse andre lægemidler, eller hvis din risiko for krampeanfald er større end den sædvanlige risiko.

Hvis du får et krampeanfald, skal du kontakte lægen hurtigst muligt. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Enzalutamide Viatris.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Der har været sjældne rapporter (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer) om patienter i behandling med Enzalutamide Viatris, som har fået PRES, en sjælden, reversibel sygdom, der rammer hjernen. Hvis du får krampeanfald, hovedpine, der bliver værre, forvirring, blindhed eller andre synsproblemer, skal du hurtigst muligt kontakte din læge.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Træthed, fald, knoglebrud, hestigninger, højt blodtryk

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine, angstelse, tør hud, kløe, hukommelsesbesvær, blokering af arterierne i hjertet (iskæmisk hjertesygdom), brystforstørrelse hos mænd (gynækomasti), smerter i brystvorterne, ømhed i brysterne, symptomer på ”restless legs”-syndrom eller uro i benene (en ukontrollabel trang til at bevæge en del af kroppen, sædvanligvis et ben), koncentrationsbesvær, glemsomhed, smagsforstyrrelse, besvær med at tænke klart

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Hallucinationer, lavt antal hvide blodlegemer, stigning i niveauet af leverenzymen i blodprøver (et tegn på leverproblemer)

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Muskelsmerter, muskelkramper, muskelsvaghed, rygsmerter, ændringer i EKG (QT-forlængelse), maveproblemer herunder kvalme, en hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme), eller en anden alvorlig hudreaktion, der viser sig som rødlig, ikke-hævede, skydeskivelignende eller runde mærker på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne, der kan komme efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom), udslæt, opkastning, hævelse af ansigtet, læber, tunge og/eller svælg, nedsat antal blodplader (hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker), diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enzalutamide Viatris indeholder:

Aktivt stof: Enzalutamid.

Hver Enzalutamide Viatris 40 mg filmoverttrukket tablet indeholder 40 mg enzalutamid.

Hver Enzalutamide Viatris 80 mg filmoverttrukket tablet indeholder 80 mg enzalutamid.

Øvrige indholdsstoffer i de filmovertrukne tabletter:

- Tabletterne: Methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1) type A (indeholder desuden natriumlaurylsulfat og polysorbat 80), silica, kolloid vandfri, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se punkt 2 "Enzalutamid Viatris indeholder natrium") og magnesiumstearat.
- Filmovertrek: Hypromellose 2910, macrogol MW 3350, titandioxid (E 171), jernoxid gul (E 172) og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Enzalutamide Viatris 40 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde og præget med "40" på den ene side og har en diameter på ca. 10 mm. De fås i kartoner med blisterpakninger med 112 tabletter, kalenderblisterpakninger med 112 tabletter eller i enkelt dosis blisterpakninger med 1 × 112 tabletter.

Enzalutamide Viatris 80 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale og præget med "80" på den ene side og har en størrelse på ca. 17 mm × 9 mm. De fås i kartoner med blisterpakninger med 56 tabletter, kalenderblisterpakninger med 56 tabletter eller i enkelt dosis blisterpakninger med 1 × 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatris Limited

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

Fremstiller

PharOS MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Malta

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France*

ViatriS Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

ViatriS Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

ViatriS 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.