

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg pehmekapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks pehmekapsel sisaldab 57,8 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Valged kuni valkjad piklikud pehmekapslid (ligikaudu 20 mm × 9 mm), mille ühel küljel on musta tindiga kiri „ENZ“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xtandi on näidustatud:

- kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (CRPC) raviks täiskasvanud meestel, kes on pärast androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- metastaatilise CRPC raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelravi ajal või järgselt progresseerunud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ensalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravi kogemustega eriarst.

#### Annustamine

Soovitav annus on 160 mg ensalutamiidi (neli 40 mg pehmekapslit) üks kord ööpäevas suukaudu.

Patsientidel, keda ei ole kirurgiliselt kastrereitud, tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogiga.

Kui patsient unustab Xtandi võtta tavapärasel ajal, tuleks ettenähtud annus võtta tavapärasele ajale võimalikult lähedasel ajal. Kui patsient unustab annuse võtmise terveks päevaks, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase päevase annusega.

Kui patsiendil tekib  $\geq 3$ . taseme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb annuse võtmine katkestada üheks nädalaks või kuni sümptomid vähenevad kuni  $\leq 2$ . tasemeni ning seejärel vajadusel jätkata kas sama või vähendatud annusega (120 mg või 80 mg).

#### *Kasutamine koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega*

Kasutamist koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega tuleb võimalusel vältida. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui tugeva CYP2C8 inhibiitori samaaegne manustamine katkestatakse, tuleb ensalutamiidi annus tõsta uuesti selle väärtuseni, mida võeti enne tugeva CYP2C8 inhibiitori manustamise algust (vt lõik 4.5).

#### *Eakad*

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass vastavalt A, B või C) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski on raske maksakahjustusega patsientidel täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Ensalutamiid on näidustatud metastaatilise CRPC-ga täiskasvanud meestele ning sellel puudub raviotstarbeline näidustus kasutamiseks lastel.

#### Manustamisviis

Xtandi on suukaudseks kasutamiseks. Pehmekapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, vaid tuleks alla neelata tervelt koos veega ning neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Krambihoogude oht

Xtandi manustamisel patsientidele, kellel on varasemalt esinenud krambihood või teised soodustavad tegurid, muuhulgas olemasolev ajukahjustus, insult, primaarsed ajukasvajad või ajumetastaasid või alkoholism. Lisaks võib krambihoogude risk tõusta patsientidel, kes saavad samaaegselt krambiläve alandavaid ravimeid. Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad krambihood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

#### Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Xtandi-ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) teket (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib avalduda kiiresti arenevate sümptomitena, muuhulgas krambihood, peavalu, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES diagnoosi peab kinnitama aju pildiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav Xtandi-ravi lõpetada.

#### Kasutamine koos teiste ravimitega

Ensalutamiid on tugev ensüümide indutseerija ja võib põhjustada paljude levinud ravimite toime vähenemist (vt näiteid lõigus 4.5). Seetõttu on ensalutamiidi ravi alustamisel vajalik ülevaade teistest

samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Üldiselt tuleb vältida samaaegset ensalutamiidi kasutamist koos ravimitega, mis on paljude metabolismis osalevate ensüümide või transporterite suhtes tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning kui annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada.

Vältida tuleb kooskasutamist varfariini ja kumariinisarnaste antikoagulantidega. Kui Xtandi manustatakse koos antikoagulandiga, mis metaboliseerub CYP2C9 vahendusel (nt varfariin või atsenokumarool), tuleb läbi viia täiendav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) jälgimine (vt lõik 4.5).

#### Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, sest selles patsiendirühmas ei ole ensalutamiidi uuritud.

#### Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist, mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada. Siiski on püsikontsentratsiooni saavutamise, maksimaalse farmakoloogilise toime kui ka ensüüminduktsiooni tekke ja kahanemise aeg (vt lõik 4.5) pikenenud.

#### Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

III faasi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli hiljuti olnud müokardi infarkt (viimase 6 kuu jooksul) või ebastabiilne stenokardia (viimase 3 kuu jooksul), südamerike New Yorgi Südameeliidu klass (NYHA) III või IV, v.a juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF)  $\geq$  45%, bradükardia või ravi mittesaanud hüpertensioon. Xtandi't sellistele patsientidele välja kirjutades tuleb seda arvesse võtta.

#### Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientidel, kellel on esinenud või esinevad QT-intervalli pikendamise riskifaktorid ning patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5) tuleb arstidel hinnata kasu/riski suhet, sealhulgas võimalikku *torsade de pointes*'i esinemist enne Xtandi-ravi alustamist.

#### Kasutamine koos kemoterapiaga

Xtandi ja tsütotoksilise kemoterapia samaaegse kasutamise ohutus ja tõhusus pole tõestatud. Ensulutamiidi koosmanustamisel puudub kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatava dotsetakseeli farmakokineetikale (vt lõik 4.5); sellegipoolest ei saa välistada dotsetakseeli indutseeritud neutropeenia esinemissageduse suurenemist.

#### Abiained

Xtandi sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuslega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Ensulutamiidi kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis avalduvad selliste sümptomitena nagu (kuid mitte ainult) keele turse, huulte turse ja neelu turse (vt lõik 4.8).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite võimalik mõju ensalutamiidi toimele

#### *CYP2C8 inhibiitorid*

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas)

täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 326%,  $C_{max}$  aga alanes 18%. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja  $C_{max}$  vähenes 19%. Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidravi ajal vältida või kasutada ettevaatlikult. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.2).

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

CYP3A4 mängib ensalutamiidi metabolismis vähetähtsat rolli. Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli suukaudse manustamise järel (200 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 41%,  $C_{max}$  aga jäi samaks. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 27% ja  $C_{max}$  jäi taas samaks. Xtandi samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *CYP2C8 ja CYP3A4 indutseerijad*

Mõõduka CYP2C8 ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) suukaudse manustamise järel tervetele meestele vähenes ensalutamiidi ja aktiivse metaboliidi AUC 37%, samas kui  $C_{max}$  jäi muutumatuks. Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui Xtandi't manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

#### Ensalutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

##### *Ensüümide induksioon*

Ensalutamiid on tugev ensüümide indutseerija ning suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi; seetõttu on võimalik selle koostoime nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate paljude levinud ravimitega. Plasmakontsentratsioonide vähenemine võib olla märkimisväärne ning põhjustada kliinilise toime kadumist või vähenemist. Esineb ka aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni suurenemise risk. Ensüümid, mis võivad olla indutseeritud, on muuhulgas CYP3A maksas ja sooles, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiin-5'-disfosfo-glukuronosüültransferaas (UGT-d – glukuronidi konjugeerivad ensüümid). Indutseerida võidakse ka transportvalku P-gp ning arvatavasti ka teisi transportereid, nt multiresistentsusega seostatavat valku 2 (MRP2), rinnavähiresistentset valku (BCRP) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1).

*In vivo* uuringud on näidanud, et ensalutamiid on tugev CYP3A4 indutseerija ning CYP2C9 ja CYP2C19 mõõdukas indutseerija. Ensalutamiidi koosmanustamine (160 mg kord ööpäevas) sensitiivsete CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annustega eesnäärmevähiga patsientidele andis tulemuseks 86% vähenemise midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC-s, 56% vähenemise S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC-s ning 70% vähenemise omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC-s. Indutseerida võidakse ka UGT1A1. Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus puudus Xtandi'1 (160 mg üks kord ööpäevas) kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatud dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> infusioonina iga 3 nädala järel) farmakokineetikale. Dotsetakseeli AUC vähenes 12% [geomeetriliste keskmiste suhe (GMR) = 0,882 (90% usaldusvahemik: 0,767; 1,02)], samas kui  $C_{max}$  vähenes 4% [GMR = 0,963 (90% usaldusvahemik: 0,834; 1,11)].

Eeldatavasti tekivad koostoimed teatud ravimitega, mis elimineeritakse metaboolselt või aktiivse transpordi teel. Kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada, siis tuleb neid ravimeid vältida või kasutada ettevaatusega. Parasetamooli manustamise järel tekkiv maksakahjustuse risk on oletatavasti suurem patsientidel, keda samaaegselt ravitakse ensüüme indutseerivate ravimitega.

Ravimirühmad, mida see võib mõjutada, on teiste hulgas:

- valuvaigistid (nt fentanüül, tramadool)
- antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- vähivastased ained (nt kabasitakseel)

- antikoagulandid (nt atsenokumarool, varfariin)
- antiepileptikumid (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- antipsühhootikumid (nt haloperidool)
- beetablokaatorid (bisoprolool, propranolool)
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil)
- südameglükosiidid (nt digoksiin)
- kortikosteroidid (nt deksametasoon, prednisoloon)
- HIV-viirusevastased ained (nt indinaviir, ritonaviir)
- hüpnootikumid (diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin)

Ensalutamiidi täielik indutseeriv potentsiaal ei pruugi avalduda enne kui ligikaudu 1 kuu pärast ravi algust, kui saavutatakse ensalutamiidi stabiilne plasmakontsentratsioon, ehkki mõned indutseerivad toimed võivad avalduda ka varem. Patsiente, kes võtavad CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 substraadiks olevaid ravimeid, tuleb hinnata farmakoloogilise toime võimaliku kao (aktiivsete metaboliitide tekke korral ka suurenemise) osas esimese kuu jooksul alates ensalutamiidravi algusest ning vajadusel tuleb kaaluda annuse kohandamist. Ensalutamiidi pikka poolväärtusaega (5,8 päeva, vt lõik 5.2) arvestades võib toime ensüümidele kesta kuu aega või kauemgi pärast ensalutamiidi võtmise lõpetamist. Ensalutamiidravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks samaaegselt võetava ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

#### *CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid*

Ensalutamiid (160 mg üks kord ööpäevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulist toimet kofeiini (CYP1A2 substraat) ega pioglitasoni (CYP2C8 substraat) AUC ega  $C_{max}$  näitajates. Pioglitasoni AUC tõusis 20%,  $C_{max}$  vähenes 18%. Kofeiini AUC ja  $C_{max}$  vähenesid vastavalt 11 % ja 4 %. CYP1A2 või CYP2C8 substraadi samaaegsel manustamisel Xtandiga ei ole vajalik annuse kohandamine.

#### *P-gp substraadid*

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid võib olla väljavoolustransporteri P-gp inhibiitor. Ensalutamiidi toimet P-gp substraatidele ei ole *in vivo* hinnatud; kliinilisel kasutamisel võib ensalutamiid olla P-gp indutseerija, aktiveerides pregnaan X retseptori (PXR). Kitsa ravivahemikuga ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt kolhitsiin, dabigatraneteksilat, digoksiin), tuleb kasutada ettevaatlikult, kui neid manustatakse Xtandiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib vaja minna annuse kohandamist.

#### *BCRP, MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid*

*In vitro* andmete põhjal ei saa välistada BCRP ja MRP2 (sooles), samuti orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) ja orgaanilise katioonide transporteri 1 (OCT1) (süsteemset) inhibeerimist. Teoreetiliselt on võimalik ka nende transporterite induksioon ning kooldtoime on hetkel teadmata.

#### *Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli*

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, siis tuleb Xtandi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'t, näiteks nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4).

#### Toidu mõju ensalutamiidi toimele

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju ensalutamiidi toime ulatusele. Kliinilistes katsetes manustati Xtandi toiduga arvestamata.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed Xtandi kasutamisest rasedatel ning see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks fertiilses eas naistel. See ravim võib kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist rasedatel naistel (vt lõik 5.3).

### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Pole teada, kas ensalutamiid või selle metaboliidid esinevad seemnevedelikus. Kui patsient on seksuaalsuhtes raseda naisega, tuleb ensalutamiidravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi. Kui patsient astub seksuaalsuhtesse fertiilses eas naisega, tuleb ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi ja veel mõnd rasestumisvastast vahendit. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensalutamiid on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

### Imetamine

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ei ole teada, kas ensalutamiid eritub inimese rinnapiima. Ensalutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima (vt lõik 5.3).

### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud ensalutamiidi toimet isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemile (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ensalutamiidil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuna teatatud on psühhiaatrilistest ja neuroloogilistest juhtudest, sh krambihoogetest (vt lõik 4.8). Patsientidele, kellel on esinenud krambihooget või esineb muid soodustavaid tegureid (vt lõik 4.4), tuleb soovitada olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel. Uuringuid ensalutamiidi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on astenia/väsimus, kuumahood, peavalu ja hüpertensioon. Teised olulised kõrvaltoimed on kukkumised, mittepatoloogilised luumurrud, kognitiivsed häired ja neutropeenia.

Krambihooget esines 0,5% ensalutamiidravi saanud patsientidest, 0,1% platseeboga ravitud patsientidest ja 0,3% bikalutamiidravi saanud patsientidest.

Ensalutamiidiga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi juhtusid (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimed tabeli kujul

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on allpool toodud esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1: Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgelt tuvastatud kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: leukopeenia, neutropeenia teadmata*: trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*: keele turse, huulte turse, neelu turse
Psühhiaatrilised häired	Sage: ärevus Aeg-ajalt: nägemishallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Väga sage: peavalu Sage: mälu halvenemine, amneesia tähelepanuhäire, rahutute jalgade sündroom Aeg-ajalt: kognitiivne häire, krambihood Teadmata*: pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom
Südame häired	Teadmata*: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Seedetrakti häired	Teadmata*: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kuiv nahk, <i>pruritus</i> Teadmata*: lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage: luumurrud** Teadmata*: müalgia, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage: günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: astenia/väsimus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage: kukkumised

\* Turuletulekujärgsed spontaansed teatised

\*\* Kõik luumurrud, v.a patoloogilised luumurrud



## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Krambihood*

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 2051-st patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi ööpäevase annusega, esines krambihooge 11 patsiendil (0,5%); platseebot saavatest patsientidest esines krambihooge ühel patsiendil (< 0,1%) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest ühel patsiendil (0,3%). Annus näib olevat krambiriski puhul oluline näitaja, nagu näitavad prekliinilised andmed ja annuse suurendamise uuringu andmed. Patsiendid, kellel olid anamneesis krambihood või krambivalmidus, jäeti mõlemast kontrolliga kliinilisest uuringust välja.

Uuringus AFFIRM esines 800st kemoteraapiat saanud patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi annusega iga päev, krambihooge seitsmel patsiendil (0,9%); platseebot saavatel patsientidel krambihooge ei esinenud. Mitmel patsiendil esinesid potentsiaalselt võimendavad tegurid, mis võisid sõltumatult suurendada krambiohtu. Uuringus PREVAIL osalenud 871-st kemoteraapiat mittesaanud patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi ööpäevase annusega, esines krambihooge ühel (0,1%); platseebot saavatest patsientidest esines krambihooge ühel (0,1%) patsiendil. Bikalutamiidi kontrolliga uuringutes osalenud 380-st kemoteraapiat mittesaanud patsiendist, keda raviti ensalutamiidiga, esines krambihooge 3 patsiendil (0,8 %) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest 1 patsiendil (0,3%) 387-st.

Üheharulises uuringus, milles hinnati krambihooegade esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid krambihooegade tekkeks (1,6 % olid varasemalt esinenud krambihood), esinesid krambihood kaheksal patsiendil 366-st (2,2 %) ensalutamiidiga ravitud patsientidest. Keskmine ravi kestus oli 9,3 kuud.

Mehhanism, mille abil ensalutamiid krambiläve alandada võib, ei ole teada, aga see võib olla seotud *in vitro* uuringutest saadud andmetega, mis näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit seonduvad gammaaminovõihappe (GABA) poolt vahendatud kloriidikanaliga ja võivad selle tegevust inhibeerida.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ensalutamiidi jaoks puuduvad antidoodid. Üleannustamise korral tuleb ensalutamiidravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8 päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem krambihooegade tekkerisk.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, antiandrogeenid  
ATC kood: L02BB04

#### Toimemehhanism

Eesnäärmevähk on teadaolevalt androgeentundlik ning reageerib androgeeniretseptorite signaalide inhibeerimisele. Hoolimata madalast või isegi tuvastamatust seerumi androgeenisaldusest jätkab androgeeniretseptori signaal haiguse progresseerimist. Kasvajarakkude kasvu stimuleerimine androgeeniretseptori kaudu nõuab tuumalokalisatsiooni ja DNA sidumist. Ensalutamiid on androgeeniretseptori signaalide tugev inhibiitor, mis blokeerib mitu etappi androgeeniretseptori signaalteest. Ensalutamiid inhibeerib konkureerivalt androgeenide seondumise

androgenireseptoritega, inhibeerib aktiveeritud retseptorite tuumatranslokatsiooni ning inhibeerib aktiveeritud androgeenireseptori liitumist DNA-ga isegi androgeenireseptorite üleekspressiooni ning antiandrogeenidele resistentsete eesnäärmevähi rakkude korral. Ensalutamiidravi vähendab eesnäärmevähi rakkude kasvu ja võib indutseerida vähirakkude surma ja kasvaja regressiooni. Prekliinilistes uuringutes näitas ensalutamiid vähest androgeenireseptorite agonistide tegevust.

#### Farmakodünaamilised toimed

III faasi kliinilistes uuringutes (AFFIRM) patsientidega, kellel varasem dotsetakseeliga kemoterapia tulemusi ei andnud, vähenes 54%-dil ensalutamiidiga ravitud patsientidel eesnäärmepetsiifilise antigeeni (PSA) tase algtasemega võrreldes vähemalt 50%; platseebot saanud patsientidest esines see vaid 1,5%-l.

Teises III faasi kliinilises uuringus (PREVAIL) varem kemoterapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes platseebot saavate patsientidega 78,0 % *versus* 3,5 % (erinevus = 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

II faasi kliinilises uuringus (TERRAIN) varem kemoterapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes bikalutamiidi saavate patsientidega 82,1 % *versus* 20,9 % (erinevus = 61,2 %,  $p < 0,0001$ ).

Üheharulises uuringus (9785-CL-0410) oli eelnevalt vähemalt 24 nädalat abiraterooniga (pluss prednisooniga) ravitud patsientidel 22,4 %-l  $\geq 50\%$  PSA tasemete langus algnäitajatest. Vastavalt eelnevale kemoterapia anamneesile oli patsientide tulemuse osakaal  $\geq 50\%$  langus PSA tasemetes 22,1% ja 23,2% vastavalt eelnevalt kemoterapiat mittesaanud ja saanud patsientide rühmas.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ensalutamiidi efektiivsus tõestati kahes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], kus osalesid progressiivse metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel oli androgeen-deprivatsioonravi ebaõnnestunud [LHRH analoog või pärast bilateraalselt orhidektoomiat]. Uuringusse PREVAIL kaasati varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid, samas kui uuringusse AFFIRM kaasati patsiendid, kes olid varem dotsetakseeli saanud. Kõik patsiendid jätkasid LHRH analoogi saamist või neile tehti eelnevalt bilateraalne orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati Xtandi't suukaudselt annuses 160 mg ööpäevas. Mõlemas kliinilises uuringus anti kontrollrühma patsientidele platseebot ning patsientidel lubati, aga ei nõutud, võtta prednisooni (maksimaalne lubatav ööpäevane annus oli 10 mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit).

Ainuüksi PSA sisalduse muutus seerumis ei anna veel põhjust eeldada kliinilist kasu. Seetõttu soovitati mõlemas uuringus osalenud patsientidel jätkata uuringuravimi kasutamist kuni ravi katkestamise kriteeriumitele vastamiseni (üksikasjad mõlema uuringu kohta allpool).

#### *MDV3100-03 (PREVAIL) uuring (varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid)*

Kokku 1717 asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist varem kemoterapiat mittesaanud patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas suukaudset ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 872) või suukaudset platseebot üks kord ööpäevas (N = 845). Osaletud patsientidel, kellel oli siseelundite haigus, anamneesis kerge või mõõdukas südamepuudulikkus (NYHA klass I või II) ja neil, kes võtsid krambiläve alandamisega seotud ravimpreparaate. Patsiente, kellel oli anamneesis krambihoo või seisund, mille puhul esineb eelsoodumus krambihoo tekkeks ja patsiente, kellel eesnäärmevähk põhjustas mõõdukat või tugevat valu, uuringusse ei kaasatud. Uuringuravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni (tõendid radiograafilisest progresseerumisest, luustikuga seotud tüsistus

või kliiniline progressioon) ja kas tsütotoksilise kemoterapia või uuringuravimi kasutamise alustamiseni või lubamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Mõlema ravirühma patsientide demograafilised näitajad ning algsed haiguse tunnused olid tasakaalustatud. Vanuse mediaanväärtus oli 71 aastat (vahemikus 42...93) ja rassid jaotusid järgnevalt: valgenahalisi 77%, asiaate 10%, mustanahalisi 2% ning teisi või teadmata rasse 11%. Kuuekümmne kaheksal protsendil (68%) patsientidest oli ECOG jõudluskoor 0 ja 32% patsientidest oli ECOG jõudluskoor 1. Ravieelne valu oli 67% patsientidest hinnanguliselt 0...1 (asüptomaatiline) ning 32% patsientidest 2...3 (kergelt sümptomaatiline), defineeritud valu mõõteskaala kinnitatud lühivormi alusel (tugevaim valu viimase 24 tunni jooksul skaalal 0...10). Ligikaudu 45% patsientidest oli uuringu alguses mõõdetav pehmete kudede haigus ja 12% patsientidest olid vistseraalsed (kopsus ja/või maksas) metastaasid.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Lisaks esmastele tulemusnäitajatele vaadeldi kasu hindamisel ka aega tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni, pehmete kudede parimat üldist ravivastust, aega luustikuga seotud esimese tüsistuseeni, PSA ravivastust ( $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), aega PSA progresseerumiseni ning aega FACT-P koguskoori degradeerumiseni.

Radiograafilist progressiooni hinnati järjestikuste tomograafia uuringute abil lähtuvalt „Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute töörihm 2” [*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)*] ja/või „Ravivastuse hindamiskriteeriumid soliidtuumorites” [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)*] kriteeriumide (pehmete kudede haiguskollelele) definitsioonist. rPFS abil tsentraalselt ülevaadatud radiograafiline progressiooni hinnangu analüüs.

Eelnevalt kindlaksmääratud üldise elulemuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi pärast 540 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidiga platseeboraviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 29,4% [riskitiheduste suhe (HR, *hazard ratio*) = 0,706 (95% usaldusintervall: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Uuendatud elulemusanalüüs viidi läbi siis, kui täheldatud oli 784 surmajuhtumit. Selle analüüsi tulemused olid kooskõlas vaheanalüüsi tulemustega (tabel 2, joonis 1). Uuendatud analüüsi ajaks olid 52% ensalutamiidiga ravitud ja 81% platseebot saanud patsientidest saanud järgnevat metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.

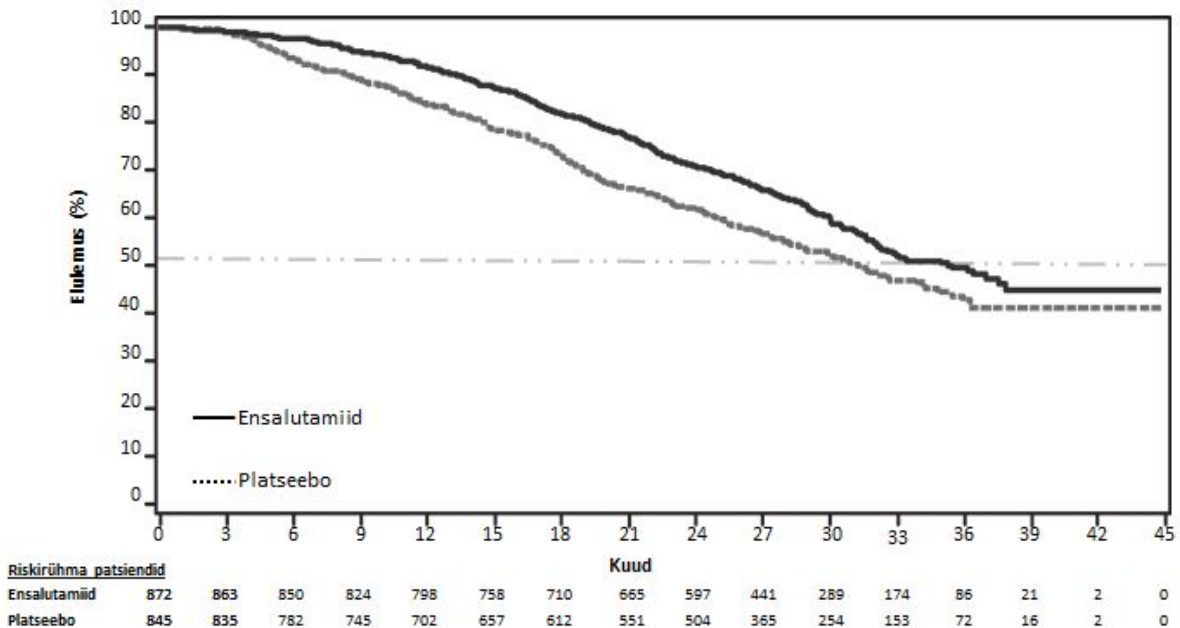
**Tabel 2: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus PREVAIL ensalutamiidi või platseeboga (ravikavatsuse alusel)**

	<b>Ensalutamiid (N = 872)</b>	<b>Platseebo (N = 845)</b>
<b>Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs</b>		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
<b>Uuendatud elulemusanalüüs</b>		
Surmajuhtumite arv (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-väärtus <sup>a</sup>	0,0002	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

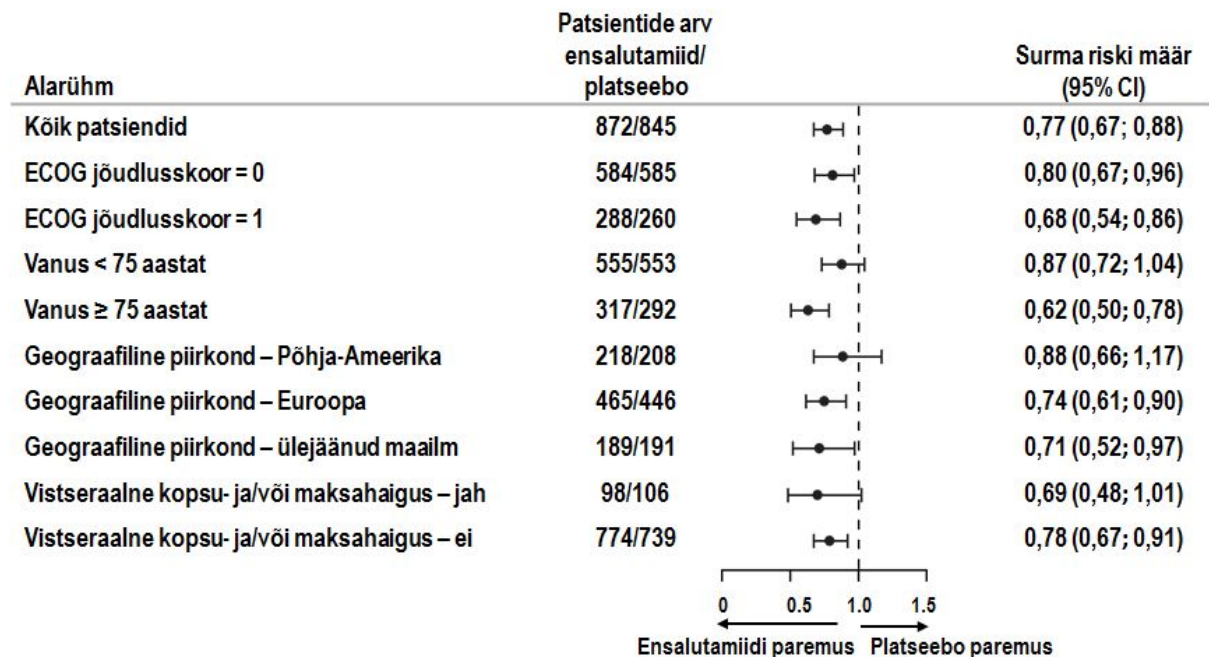
<sup>a</sup>) P- väärtus tuletatakse *log-ranki* stratifitseerimata analüüsist

<sup>b</sup>) Riskitiheduste suhe tuletatakse stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust  
NR, saavutamata.

**Joonis 1: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad uuringus PREVAIL uuendatud elulemusanalüüsi alusel (analüüs ravikavatsuse alusel)**



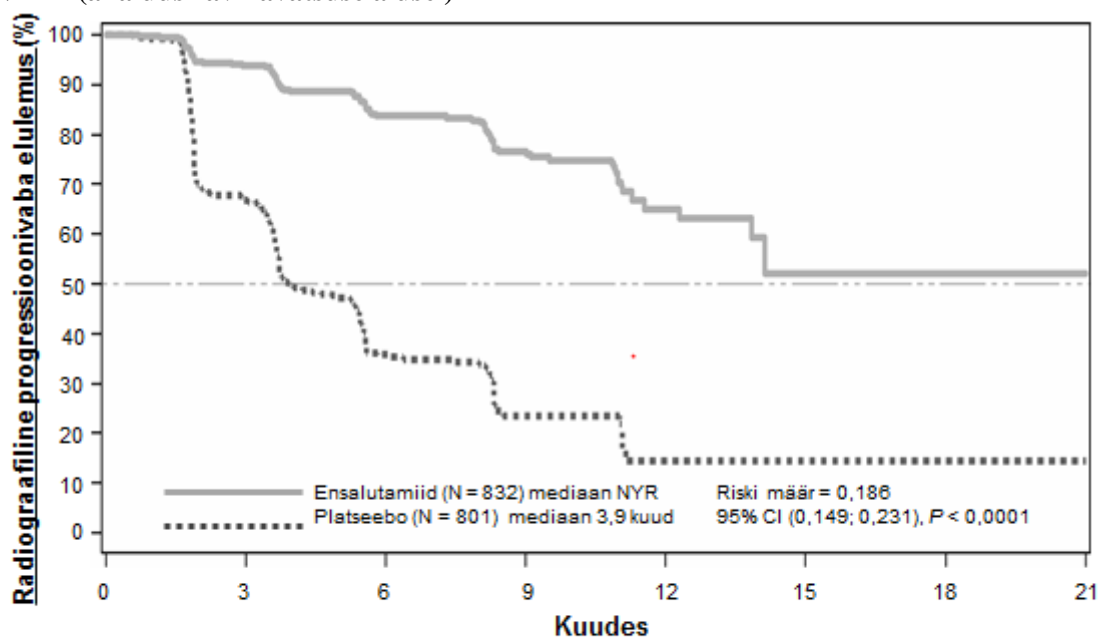
**Joonis 2: Uuendatud üldise elulemuse analüüs alarühmade lõikes: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall uuringus PREVAIL (analüüs ravikavatsuse alusel)**



Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS analüüsis ilmnis ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremuse risk vähenes 81,4% võrra [HR = 0,186 (95% usaldusintervall: 0,149; 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümmel (14%) ensalutamiidravi saanud patsiendil ja 321 (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidravi saanud rühmas (95% usaldusintervall: 13,8; saavutamata) ning oli platseeboravi rühmas 3,9 kuud (95% usaldusintervall: 3,7; 5,4) (joonis 3). Kõigi eelnevalt

kindlaksmääratud patsientide alarühmade lõikes täheldati järjepidevat rPFS paranemist (nt vanus, ravieelne ECOG jõudluskoor, ravieelne PSA ja LDH, Gleasoni näit diagnoosimisel ning siseelundite haigus sõeluuringul). Eelnevalt kindlaksmääratud, uurija radiograafilise progressiooni hinnangul tuginevas järelkontrolli rPFS analüüsis ilmnis ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremise risk vähenes 69,3% võrra [HR = 0,307 (95% usaldusintervall: 0,267; 0,353),  $p < 0,0001$ ]. Ensulutamiidi rühmas oli rPFS mediaanväärtus 19,7 kuud ja platseebo rühmas 5,4 kuud.

**Joonis 3: Kaplan-Meieri radiograafilise progressioonivaba elulemuse kõverad uuringus PREVAIL (analüüs ravikavatsuse alusel)**



**Riskirühma patsiendid**

Ensulutamiid	832	514	256	128	34	5	1	0
Platseebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Esmase analüüsi ajaks oli randomiseeritud 1633 patsienti.

Lisaks esmastele tulemusnäitajatele ilmnis statistiliselt olulist paranemist ka järgmistes eeldatavalt defineeritud tulemusnäitajates.

Ensulutamiidi saavatel patsientidel oli tsütotoksilise kemoteraapia alustamiseni kulunud aja mediaanväärtus 28,0 kuud ja platseebot saavatel patsientidel 10,8 kuud [HR = 0,350; 95% usaldusintervall: (0,303; 0,403),  $p < 0,0001$ ].

Mõõdetava haigusega, ensulutamiidravi saanud patsientide osakaal, kellel tekkis pehmete kudede objektiivne ravivastus, oli 58,8% (95% usaldusintervall: 53,8; 63,7) võrreldes 5,0%-ga (95% usaldusintervall: 3,0; 7,7) platseebot saanud patsientidest. Absoluutne erinevus pehmete kudede objektiivses ravivastuses ensulutamiidi ja platseebo rühmade vahel oli 53,9% (95% usaldusintervall: 48,5%; 59,1%;  $p < 0,0001$ ). Täielikust ravivastusest teatati 19,7% ensulutamiidravi saanud patsientidel võrreldes 1,0%-ga platseeboravi saanud patsientidel ning osalisest ravivastusest teatati 39,1% ensulutamiidravi saanud patsientidel vs 3,9%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

Ensulutamiid vähendas oluliselt (28%) luustikuga seotud esimese tüsistuse tekkeriski [HR = 0,718 (95% usaldusintervall: 0,610; 0,844)  $p$ -väärtus  $< 0,0001$ ]. Luustikuga seotud tüsistust määratleti kui eesnäärmevähi ravimise eesmärgil tehtud kiiritusravi või luuoperatsiooni, patoloogilist luumurdu, selgroo kompressiooni või muutust luuvaluvalvastes antineoplastilises ravis. Analüüs hõlmas

587 luustikuga seotud tüsistust, millest 389 tüsistust (66,3%) olid seotud luu kiiritusega, 79 tüsistust (13,5%) selgroo kompressioonid, 70 tüsistust (11,9%) patoloogilised luumurrud, 45 tüsistust (7,6%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ja 22 tüsistust (3,7%) seotud luuoperatsiooniga.

Ensalutamiidi saavatel patsientidel esines oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega) kui platseeboravi saanud patsientidel – 78,0% vs 3,5% (erinevus = 74,5%;  $p < 0,0001$ ).

PCWG2 kriteeriumide alusel oli ensalutamiidravi saanud patsientidel PSA progressioonini kulunud aja mediaanväärtus 11,2 kuud ja platseebot saanud patsientidel 2,8 kuud [HR = 0,169; (95% usaldusintervall: 0,147; 0,195),  $p < 0,0001$ ].

Võrreldes platseeboga vähendas ensalutamiidravi FACT-P degradeerumise riski 37,5% võrra. Ensalutamiidi rühmas oli FACT-P degradeerumiseni kulunud aja mediaanväärtus 11,3 kuud ja platseeborühmas 5,6 kuud.

#### *9785-CL-0222 (TERRAIN) uuring (kemoterapiat mittesaanud patsiendid)*

TERRAIN uuringusse kaasati 375 kemoterapiat ja antiandrogeenravi mittesaanud patsienti, kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N=184) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord ööpäevas (N = 191). Ensalutamiidi saavate patsientide keskmine PFS oli 15,7 kuud versus bikalutamiidi saavatel patsientidel 5,8 kuud [HR = 0,44 (95 % usaldusintervall:0,34; 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Progressioonivaba elulemust defineeriti sõltumatus keskses ülevaates kui radiograafilise progressiooni haigustunnuste, luuliste juhtumite, uue antineoplastilise ravi alustamist või surma mistahes põhjusel tulemust, mis ilmnes esimesena. PFS-i püsivat kasu täheldati kõigis eelnevalt määratletud patsientide alagruppides.

#### *CRPC2 (AFFIRM) uuring (patsiendid, kes said eelnevalt kemoterapiat)*

Ensalutamiidi tõhusust ja ohutust metastaatilise CRPC-ga patsientidel, kes olid varem saanud dotsetakseeli ja kasutasid LHRH analoogi või läbinud orhidektoomia, hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus. 1199 patsienti randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas ensalutamiidi suukaudselt annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 800) või platseebot üks kord ööpäevas (N = 399). Patsientidel lubati võtta prednisooni, aga see ei olnud nõutav (maksimaalne lubatud päevane annus oli 10 mg prednisooni või selle ekvivalenti). Kumbassegi harusse randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini (määratletud kui kinnitatud radiograafiline progressioon või luuline juhtum) ning uue süsteemse antineoplastilise ravi alguseni, talumatu toksilisuse või uuringust eemaldamiseni.

Raviharud olid sarnased patsientide demograafiliste andmete ja algtaseme haigusnäitajate osas. Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik 41...92) ning rassiline jaotumine 93% valge rass, 4% must rass, 1% asiaadid ning 2% muu. ECOG jõudluskoor oli 91,5% patsientide puhul 0...1 ning 8,5% patsientide puhul 2; 28% patsientidest näitas lühiajalise valu skoori  $\geq 4$  (patsiendi poolt teatatud viimase 24 tunni tugevaima valu keskmine, arvatud seitse päeva enne randomiseerimist). Suuremal osal patsientidest (91%) olid luumetastaasid ning 23% patsientidest hõlmatud kopsud ja/või maks. Uuringusse sisenemisel oli 41% patsientidest vaid PSA progressioon, 59% patsientidest radiograafiline progressioon. Viiskümmend üks protsenti (51%) patsientidest sai algtasemel bisfosfonaate.

Uuringusse AFFIRM ei kaasatud patsiente, kelle meditsiiniline seisund soodustas krampide teket (vt lõik 4.8) ning kes võtsid ravimeid, mis teadaolevalt alandavad krambiläve, samuti patsiente, kellel oli kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, nt ravimata hüpertensioon, hiljutine müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia, New Yorgi Südameleidi III või IV klassi südamepuudulikkus (v.a

väljutusfraktsiooniga  $\geq 45\%$ ), kliiniliselt olulised ventrikulaarsed arütmiaid või AV-blokaad (ilma püsiva südamerütmurita).

Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 3 ja joonised 4 ja 5).

**Tabel 3: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus AFFIRM ensalutamiidi või platseeboga (analüüs ravikavatsuse alusel)**

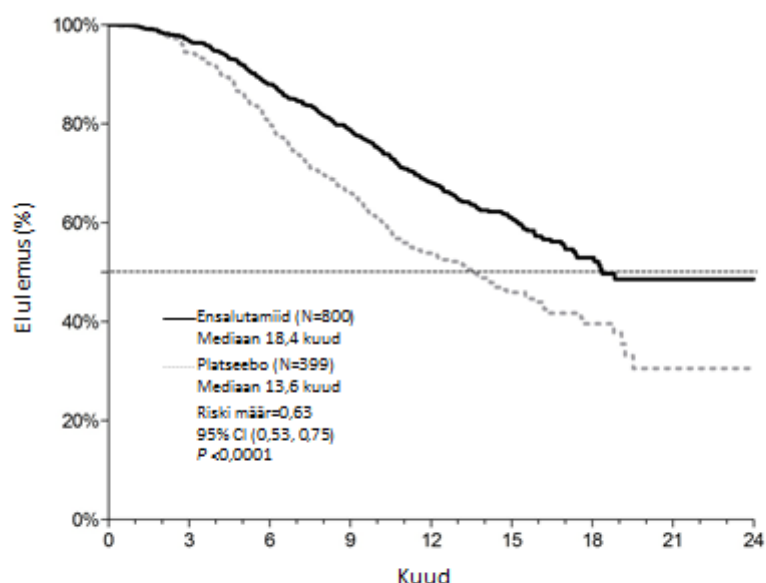
	<b>Ensalutamiid (N = 800)</b>	<b>Platseebo (N = 399)</b>
Surmajuhtumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,631 (0,529, 0,752)	

<sup>a</sup> P-väärtus tuletatakse *log-ranki* stratifitseeritud analüüsist vastavalt ECOG jõudluskoorile (0...1 vs. 2) ja keskmisest valuskoorist (< 4 vs.  $\geq 4$ )

<sup>b</sup> Riskitiheduste suhe tuletatakse stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.

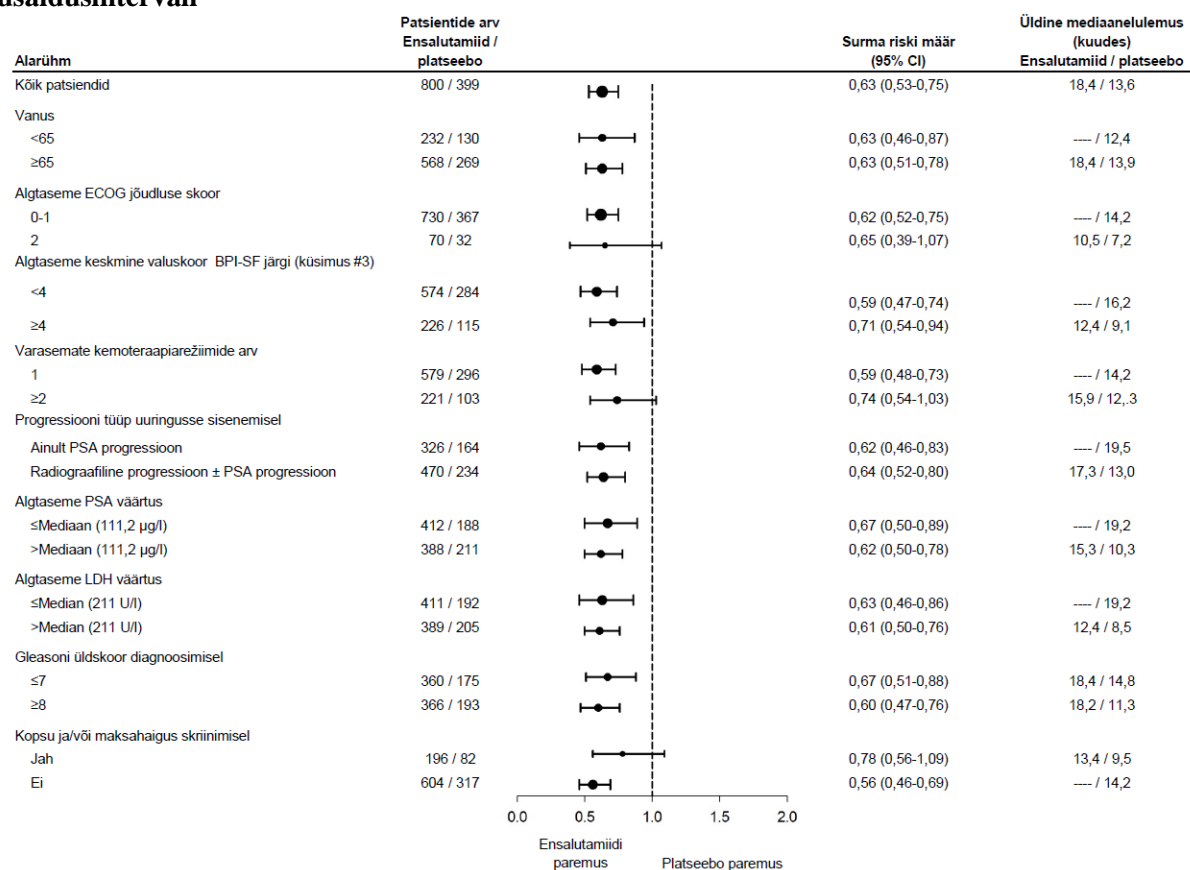
NR, saavutamata

**Joonis 4: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad uuringus AFFIRM (analüüs ravikavatsuse alusel)**



Ensalutamiid	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Platseebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

**Joonis 5: üldine elulemus alarühmiti uuringus AFFIRM – riskitiheduste suhe ning 95% usaldusintervall**





ECOG: Ida Onkoloogia Koostöögrupp (*Eastern Cooperative Oncology Group*); BPS-SF: lühiajalise valu lühiküsimustik (*Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: eesnäärmespetsiifiline antigeen (*Prostate Specific Antigen*)

Lisaks täheldatud paranemisele üldistes elulemusnäitajates oli ensalutamiid parem ka oluliste teiseste tulemusnäitajate osas (PSA progressioon, radiograafilise progressioonita elulemus, aeg esimese luulise juhtumini) ning näitajad olid statistiliselt olulised ka pärast kohandamist mitmekordsele analüüsile.

Radiograafilise progressioonita elulemus (hinnatuna uurija poolt RECIST v1.1 alusel kui ilmumine pehmekoes ning 2 või mitme luukahjustuse esinemine luuskaneerimisel) oli 8,3 kuud ensalutamiidiga ravitud patsientide puhul ning 2,9 kuud platseebot saanud patsientide puhul (HR = 0,404, 95% usaldusintervall: [0,350, 0,466];  $p < 0,0001$ ). Analüüsi kaasati 216 surmajuhtumit ilma dokumenteeritud progressioonita ning 645 dokumenteeritud progressioonijuhtu, millest 303 (47%) tekkis pehmekoes, 268 (42%) luukahjustustena ning 74 (11%) nii pehmekoes kui ka luukahjustustena.

Kinnitatud PSA vähenemine 50% või 90% esines vastavalt 54,0% või 24,8% neil patsientidest, kes said ensalutamiidi, ja 1,5% või 0,9% neil patsientidest, kes said platseebot ( $p < 0,0001$ ). PSA progressioonini kulunud aja mediaan oli 8,3 kuud ensalutamiidi saavatel patsientidel ja 3,0 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,248, 95% usaldusintervall: [0,204, 0,303];  $p < 0,0001$ ).

Esimese luulise juhtumini kulunud aja mediaan oli 16,7 kuud ensalutamiidi saavatel patsientidel ja 13,3 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,688, 95% usaldusintervall: [0,566, 0,835];  $p < 0,0001$ ). Luuline juhtum määratleti kui luu kiiritusravi või kirurgia, patoloogiline luumurd, lülisamba kompressioon või luuvalu ravimiseks kasutatava antineoplastilise ravi muutus. Analüüsi kaasati 488 luulist juhtumit, millest 277 juhtu (62%) tähendasid luu kiiritusravi, 95 juhtu (21%) lülisamba kompressiooni, 47 juhtu (10%) olid patoloogilised murrud, 36 juhtu (8%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ning 7 juhtu (2%) olid luukirurgia.

*9785-CL-0410 uuring (ensalutamiid pärast abiraterooni metastaatilise CRPC-ga patsientidel)*

Üheharuline uuring hõlmas 214 patsienti progresseeruva metastaatilise CRPC-ga, kes said ensalutamiidi (160 mg üks kord ööpäevas) pärast vähemalt 24 nädalat kestnud ravi abirateroonatsetaadi ja prednisooniga. Uuringu esmane tulemusnäitaja, rPFS'i (radioloogiline progressioonivaba elulemus) mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 6,1; 8,3). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud. PSA ravivastus (defineeritud kui  $\geq 50\%$  langus algnäitajatest) oli 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Varem kemoterapiat saanud 145 patsiendi rPFS'i mediaan oli 7,9 kuud (95% CI: 5,45; 10,84). PSA ravivastus oli 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9).

69 kemoterapiat mittesaanud patsiendi rPFS'i mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 5,7; 8,3). PSA ravivastus oli 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Kuigi mõnede patsientide ravivastus ensalutamiidile pärast abirateroonravi oli piiratud, on selle põhjus praegu teadmata. Uuringu ülesehitus ei võimalda tuvastada tõenäoliselt kasu saanud patsiente ega ka ensalutamiidi ja abiraterooni optimaalse kasutamise järjestust.

### Eakad

III faasi uuringutes osalenud 1671-st patsiendist, kes said ensalutamiidi, 1261 patsienti (75%) olid 65-aastased ja vanemad ning 516 patsienti (31%) olid 75-aastased ja vanemad. Nende eakate patsientide ja nooremate patsientide ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi ei täheldatud.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärmevähi ravi kohta (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ensalutamiid on vees halvasti lahustuv. Ensalutamiidi lahustuvust on tõstetud emulgeerijate/pindaktiivsete ainetena kasutatavate kaprülokaproüül-makrogoolglütseriididega. Prekliinilistes uuringutes suurenes ensalutamiidi imendumine, kui see oli lahustatud kaprülokaproüülmakrogoolglütseriidides.

Ensalutamiidi farmakokineetikat on hinnatud eesnäärmevähiga patsientidel ja tervetel meessoost patsientidel. Ensalutamiidi keskmine lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) pärast ühekordset suukaudset annust on 5,8 päeva (vahemik 2,8...10,2 päeva) ning tasakaalukontsentratsioon saavutatakse umbes ühe kuuga. Igapäevase suukaudse manustamise korral akumulereib ensalutamiid ühekordse annusega võrreldes umbes 8,3-kordselt. Igapäevased kõikumised plasmakontsentratsioonis on madalad (maksimaalse-minimaalse suhe 1,25). Ensalutamiidi eritumine toimub peamiselt maksa kaudu, selle käigus tekib aktiivne metaboliit, mis on sama aktiivne kui ensalutamiid ning esineb umbes samasugusel plasmakontsentratsioonil kui ensalutamiidki.

### Imendumine

Ensalutamiidi maksimaalseid plasmakontsentratsioone ( $C_{max}$ ) patsientidel on täheldatud 1...2 tundi pärast manustamist. Inimestel läbi viidud massi-tasakaalu uuringutes hinnati ensalutamiidi imendumine olevat vähemalt 84,2%. Ensalutamiid ei ole väljavoolutransporterite P-gp või BCRP substraat. Püsikontsentratsioonide puhul on ensalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi keskmised  $C_{max}$  väärtused vastavalt 16,6 µg/ml (23% variatsioonikoefitsient [CV]) ja 12,7 µg/ml (30% CV).

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati Xtandi't toiduga arvestamata.

### Jaotumine

Ensalutamiidi keskmine näiv jaotusmaht (V/F) patsientidel pärast ühekordset suukaudset annust on 110 l (29% CV). Ensalutamiidi jaotusruumala on suurem kui keha veesisaldus, osutades laiaulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Närilistega läbi viidud uuringud näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit läbivad hematoentsefaalbarjääri.

Ensalutamiid on u 97...98% seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Aktiivne metaboliit on 95% seotud plasmavalkudega. *In vitro* andmetel valguseonduvusest tingitud väljatõrjumist ensalutamiidi ja teiste kõrge valguseonduvusega ravimite (varfariin, ibuprofeen ja salitsüülhape) vahel ei esinenud.

### Biotransformatsioon

Ensalutamiid metaboliseeritakse laiaulatuslikult. Inimplasmas on kaks peamist metaboliiti: N-desmetüül-ensalutamiid (aktiivne) ja karboksüülhappe derivaat (inaktiivne). Ensalutamiidi metaboliseerib CYP2C8 ja vähemal määral ka CYP3A4/5 (vt lõik 4.5), millest mõlemad mängivad rolli aktiivse metaboliidi tekkel. *In vitro* metaboliseeritakse N-desmetüül-ensalutamiid karboksüülesteras 1 abil karboksüülhappe metaboliidiks; karboksüülesteras 1 mängib väheolulist rolli ka ensalutamiidi metaboliseerumisel karboksüülhappe metaboliidiks. *In vitro* andmetel N-desmetüül-ensalutamiid CYP-de vahendusel ei metaboliseerunud.

Kliinilistes kasutustingimustes on ensalutamiid CYP3A4 tugev indutseerija, keskpärane CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija ning ei oma kliiniliselt olulist toimet CYP2C8-le (vt lõik 4.5).

### Eritumine

Ensalutamiidi keskmine näiv kliirens (CL/F) patsientidel jääb vahemikku 0,520...0,564 l/h.

Pärast <sup>14</sup>C-ensalutamiidi suukaudset manustamist eritub 84,6% radioaktiivsusest 77 päeva jooksul pärast annustamist: 71,0% eritub uriini teel (peamiselt inaktiivse metaboliidina, sisaldades väga

väikeses koguses ensalutamiidi ja selle aktiivset metaboliiti) ning 13,6% roojaga (0,39% annusest muutumata kujul ensalutamiidina).

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid ei ole OATP1B1, OATP1B3 ega OCT1 substraat ja N-desmetüülensalutamiid ei ole P-gp ega BCRP substraat.

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid ja selle peamised metaboliidid ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides järgmisi transportereid: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1.

#### Lineaarsus

Annusevahemikus 40...160 mg ei ole täheldatud suuri hälbeid annuse proportsionaalsusest. Ensulutamiidi ja aktiivse metaboliidi stabiilse oleku  $C_{min}$  väärtused individuaalsetes patsientides jäid püsivaks enam kui ühe aasta pikkuse kroonilise ravi vältel, näidates aeglineaarset farmakokineetikat pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist.

#### Neerukahjustus

Ensulutamiidiga ei ole läbi viidud ametlikke neerukahjustuse uuringuid. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle seerumi kreatiniin oli  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei ole vajalik annuse kohandamine patsientidel, kelle arvestuslik kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtus on  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (vastavalt Cockcrofti ja Gaulti valemile). Ensulutamiidi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega (CrCl  $< 30 \text{ ml/min}$ ) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ning nende patsientide ravimisel on soovitatav olla ettevaatlik. Ei ole tõenäoline, et ensalutamiidi saaks suuremahuliselt eemaldada regulaarse hemodialüüsiga või pideva ambulatoorse peritoneaalse dialüüsiga.

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusel puudus märgatav mõju ensalutamiidi või selle aktiivse metaboliidi kogu ekspositsioonile. Ensulutamiidi poolväärtusaeg kahekordistus raske maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervete kontrollisikutega (10,4 päeva võrreldes 4,7 päevaga), mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes.

Ensulutamiidi farmakokineetikat uuriti isikutel, kellel oli uuringu alguses kerge (N = 6), keskmine (N = 8) või raske (N=8) maksakahjustus (Child-Pugh' klass A, B või C) ning 22 sobitatud kontrollisikul, kelle maksafunktsioon oli normaalne. Pärast ensalutamiidi ühekordset suukaudset 160 mg annust tõusis kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi AUC 5% ja  $C_{max}$  24%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt tõusis 29% ja vähenes 11% ja ensalutamiidi AUC ja  $C_{max}$  suurenes vastavalt 5 % ja vähenes 41 % raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega. Sidumata ensalutamiidi pluss sidumata aktiivse metaboliidi koondarvestuses suurenes kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi AUC 14% ja  $C_{max}$  19%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt suurenes 14% ja vähenes 17% AUC ja  $C_{max}$  suurenes vastavalt 34 % ja vähenes 27 % raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega.

#### Rass

Suurem osa kliinilistes uuringutes osalenud patsiente ( $> 84\%$ ) olid valgest rassist. Eesnäärmevähiga jaapani päritolu patsientidega läbi viidud uuringu farmakokineetika andmetel puudusid kliiniliselt olulised erinevused jaapanlaste ja valgest rassist patsientide ekspositsioonis. Ensulutamiidi farmakokineetika võimalike erinevuste hindamiseks teistel rassidel on andmed puudulikud.

#### Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud ea kliiniliselt olulist toimet ensalutamiidi farmakokineetikale.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ensalutamiidiga ravitud tiinetel hiirtel suurenes embrüofetaalse surma ning väliste ja luustiku muutuste esinemissagedus. Ensalutamiidiga ei ole läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuringuid, aga uuringutes, mis viidi läbi rottidega (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) täheldati reproduktiivsüsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat ning hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele. Hiirte (4 nädalat), rottide (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) läbi viidud uuringutes täheldati ensalutamiidiga seoses reproduktiivorganite muutusi, milleks olid organi massi vähenemine, eesnäärme ning munandite atroofia. Hiirtel (4 nädalat) ja koertel (39 nädalat) täheldati Leydigi rakkude hüpertroofiat ja/või hüperplaasiat. Teised muutused reproduktiivorganite koes olid muu hulgas hüpofüüsi hüpertroofia/hüperplaasia ning seemnepõiekeste atroofia rottidel ning munandite hüpospermia ja seemnejuhade degeneratsioon koertel. Soolisi erinevusi täheldati rottide piimanäärmetes (isastel atroofia ja emastel sagarike hüperplaasia). Reproduktiivorganite muutused mõlemal liigil vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele ning olid pöörduvad või osaliselt kaduvad pärast 8-nädalast taastusperioodi. Teistes organsüsteemides, sh maksas, ei leitud kummalgi liigil teisi olulisi muutusi ei kliinilises patoloogias ega histopatoloogias.

Uuringud tiinete rottidega näitasid ensalutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud  $^{14}\text{C}$  ensalutamiidi manustamist rottidele tiinuse 14 päeval annuses 30 mg/kg ( $\sim 1,9$ -kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase lootes 4 tundi pärast manustamist ja oli madalam kui ema vereplasmas (suhe kude/vereplasma on 0,27). 72 tundi pärast manustamist vähenes radioaktiivsuse tase lootes 0,08 korda maksimaalsest kontsentratsioonist.

Uuringud imetavatel rottidel näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima. Pärast radioaktiivselt märgistatud  $^{14}\text{C}$  ensalutamiidi manustamist imetavatele rottidele annuses 30 mg/kg ( $\sim 1,9$ -kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase piimas 4 tundi pärast manustamist ja oli kuni 3,54 korda kõrgem kui ema vereplasmas. Uuringu tulemused näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid liiguvad roti järglaste kudedesse piima kaudu ja eemaldatakse hiljem.

Ensalutamiid ei indutseerinud mutatsioone mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) analüüsil ega olnud klastogeenne ei *in vitro* tsütogeneetilises analüüsis (hiire lümfoomirakkudega) ega *in vivo* hiire mikrotoumaanalüüsis. Ensalutamiidi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud. *In vitro* ei olnud ensalutamiid fototoksiline.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Kaprülökaproüülmakrogoolglütseriidid

Butüülhüdrosüanisool (E320)

Butüülhüdrosütolueen (E321)

#### Kapsli kest

Želatiin

Sorbitooli-sorbitani lahus

Glütserool

Titaandioksiid (E171)

Puhastatud vesi

### Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)

Polüvinüülatsetaatftalaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 28 pehmekapslit. Iga karp sisaldab 4 voldikpakendit (112 pehmekapslit).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/846/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 40“.

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 80“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xtandi on näidustatud:

- kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (CRPC) raviks täiskasvanud meestel, kes on pärast androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- metastaatilise CRPC raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelravi ajal või järgselt progresseerunud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ensalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravi kogemustega eriarst.

Annustamine

Soovitav annus on 160 mg ensalutamiidi (neli 40 mg õhukese polümeerikattega tabletti või kaks 80 mg õhukese polümeerikattega tabletti) üks kord ööpäevas suukaudu.

Patsientidel, keda ei ole kirurgiliselt kastreeritud, tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogiga.

Kui patsient unustab Xtandi võtta tavapärasel ajal, tuleks ettenähtud annus võtta tavapärasele ajale võimalikult lähedasel ajal. Kui patsient unustab annuse võtmise terveks päevaks, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase päevase annusega.

Kui patsiendil tekib  $\geq 3$ . taseme toksilisus või talumatu kõrvaltoime, tuleb annuse võtmine katkestada üheks nädalaks või kuni sümptomid vähenevad kuni  $\leq 2$ . tasemeni ning seejärel vajadusel jätkata kas sama või vähendatud annusega (120 mg või 80 mg).

#### *Kasutamine koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega*

Kasutamist koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega tuleb võimalusel vältida. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui tugeva CYP2C8 inhibiitori samaaegne manustamine katkestatakse, tuleb ensalutamiidi annus tõsta uuesti selle väärtuseni, mida võeti enne tugeva CYP2C8 inhibiitori manustamise algust (vt lõik 4.5).

#### *Eakad*

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass vastavalt A, B või C) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski on raske maksakahjustusega patsientidel täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Ensalutamiid on näidustatud metastaatilise CRPC-ga täiskasvanud meestele ning sellel puudub raviotstarbeline näidustus kasutamiseks lastel.

#### Manustamisviis

Xtandi on suukaudseks kasutamiseks. Õhuke si polümeerikattega tablette ei tohi närida ega lahustada, vaid tuleb alla neelata tervelt koos veega ning neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Krambihoogude oht

Xtandi manustamisel patsientidele, kellel on varasemalt esinenud krambihood või teised soodustavad tegurid, muu hulgas olemasolev ajukahjustus, insult, primaarsed ajukasvajad või ajumetastaasid või alkoholism. Lisaks võib krambihoogude risk tõusta patsientidel, kes saavad samaaegselt krambiläve alandavaid ravimeid. Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad krambihood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

#### Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Xtandi-ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) teket (vt lõik 4.8). PRES on harvaesinev pöörduv neuroloogiline häire, mis võib avalduda kiiresti arenevate sümptomitena, muuhulgas krambihood, peavalu, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES diagnoosi peab kinnitama aju piltidiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav Xtandi-ravi lõpetada.

### Kasutamine koos teiste ravimitega

Ensalutamiid on tugev ensüümide indutseerija ja võib põhjustada paljude levinud ravimite toime vähenemist (vt näiteid lõigus 4.5). Seetõttu on ensalutamiidi ravi alustamisel vajalik ülevaade teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Üldiselt tuleb vältida samaaegset ensalutamiidi kasutamist koos ravimitega, mis on paljude metabolismis osalevate ensüümide või transporterite suhtes tundlikud substraadid (vt lõik 4.5), kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning kui annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada.

Vältida tuleb kooskasutamist varfariini ja kumariinisarnaste antikoagulantidega. Kui Xtandi manustatakse koos antikoagulandiga, mis metaboliseerub CYP2C9 vahendusel (nt varfariin või atsenokumarool), tuleb läbi viia täiendav rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) jälgimine (vt lõik 4.5).

### Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, sest selles patsiendirühmas ei ole ensalutamiidi uuritud.

### Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel on täheldatud ensalutamiidi poolväärtusaja suurenemist, mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes. Selle nähtuse kliiniline olulisus ei ole teada. Siiski on püsikontsentratsiooni saavutamise, maksimaalse farmakoloogilise toime kui ka ensüüminduktsiooni tekke ja kahanemise aeg (vt lõik 4.5) pikenenud.

### Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

III faasi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli hiljuti olnud müokardi infarkt (viimase 6 kuu jooksul) või ebastabiilne stenokardia (viimase 3 kuu jooksul), südamerike New Yorgi Südameeliidu klass (NYHA) III või IV, v.a juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF)  $\geq$  45%, bradükardia või ravi mittesaanud hüpertensioon. Xtandi't sellistele patsientidele välja kirjutades tuleb seda arvesse võtta.

### Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientidel, kellel on esinenud või esinevad QT-intervalli pikendamise riskifaktorid ning patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5) tuleb arstidel hinnata kasu/riski suhet, sealhulgas võimalikku *torsade de pointes*'i esinemist enne Xtandi-ravi alustamist.

### Kasutamine koos kemoteeraapiaga

Xtandi ja tsütotoksilise kemoteeraapia samaaegse kasutamise ohutus ja tõhusus pole tõestatud. Ensalutamiidi koosmanustamisel puudub kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatava dotsetakseeli farmakokineetikale (vt lõik 4.5); sellegipoolest ei saa välistada dotsetakseeli indutseeritud neutropeenia esinemissageduse suurenemist.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Ensalutamiidi kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis avalduvad selliste sümptomitena nagu (kuid mitte ainult) keele turse, huulte turse ja neelu turse (vt lõik 4.8).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite võimalik mõju ensalutamiidi toimele

#### *CYP2C8 inhibiitorid*

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensalutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas)



täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 326%,  $C_{max}$  aga alanes 18%. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja  $C_{max}$  vähenes 19%. Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidravi ajal vältida või kasutada ettevaatlikult. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.2).

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

CYP3A4 mängib ensalutamiidi metabolismis vähetähtsat rolli. Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli suukaudse manustamise järel (200 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 41%,  $C_{max}$  aga jäi samaks. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 27% ja  $C_{max}$  jäi taas samaks. Xtandi samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *CYP2C8 ja CYP3A4 indutseerijad*

Mõõduka CYP2C8 ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) suukaudse manustamise järel tervetele meestele vähenes ensalutamiidi ja aktiivse metaboliidi AUC 37%, samas kui  $C_{max}$  jäi muutumatuks. Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui Xtandi't manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

#### Ensalutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

##### *Ensüümide induksioon*

Ensalutamiid on tugev ensüümide indutseerija ning suurendab paljude ensüümide ja transporterite sünteesi; seetõttu on võimalik selle koostoime nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate paljude levinud ravimitega. Plasmakontsentratsioonide vähenemine võib olla märkimisväärne ning põhjustada kliinilise toime kadumist või vähenemist. Esineb ka aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni suurenemise risk. Ensüümid, mis võivad olla indutseeritud, on muu hulgas CYP3A maksas ja sooles, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiin-5'-disfosfo-glukuronosüültransferaas (UGT-d – glükuroniidi konjugeerivad ensüümid). Indutseerida võidakse ka transportvalku P-gp ning arvatavasti ka teisi transportereid, nt multiresistentsusega seostatavat valku 2 (MRP2), rinnavähiresistentset valku (BCRP) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1).

*In vivo* uuringud on näidanud, et ensalutamiid on tugev CYP3A4 indutseerija ning CYP2C9 ja CYP2C19 mõõdukas indutseerija. Ensalutamiidi koosmanustamine (160 mg kord ööpäevas) sensitiivsete CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annustega eesnäärmevähiga patsientidele andis tulemuseks 86% vähenemise midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC-s, 56% vähenemise S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC-s ning 70% vähenemise omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC-s. Indutseerida võidakse ka UGT1A1. Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus puudus Xtandi'1 (160 mg üks kord ööpäevas) kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatud dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> infusioonina iga 3 nädala järel) farmakokineetikale. Dotsetakseeli AUC vähenes 12% [geomeetriliste keskmiste suhe (GMR) = 0,882 (90% usaldusvahemik: 0,767; 1,02)], samas kui  $C_{max}$  vähenes 4% [GMR = 0,963 (90% usaldusvahemik: 0,834; 1,11)].

Eeldatavasti tekivad koostoimed teatud ravimitega, mis elimineeritakse metaboolselt või aktiivse transpordi teel. Kui nende ravitoime on patsiendi jaoks väga oluline ning annust ei saa kas tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada, siis tuleb neid ravimeid vältida või kasutada ettevaatusega. Parasetamooli manustamise järel tekkiv maksakahjustuse risk on oletatavasti suurem patsientidel, keda samaaegselt ravitakse ensüüme indutseerivate ravimitega.

Ravimirühmad, mida see võib mõjutada, on teiste hulgas:

- valuvaigistid (nt fentanüül, tramadool)
- antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- vähivastased ained (nt kabasitakseel)

- antikoagulandid (nt atsenokumarool, varfariin)
- antiepileptikumid (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoin, primidoon, valproehape)
- antipsühhootikumid (nt haloperidool)
- beetablokaatorid (bisoprolool, propranolool)
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil)
- südameglükosiidid (nt digoksiin)
- kortikosteroidid (nt deksametasoon, prednisoloon)
- HIV-viirusevastased ained (nt indinaviir, ritonaviir)
- hüpnootikumid (diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin)

Ensalutamiidi täielik indutseeriv potentsiaal ei pruugi avalduda enne kui ligikaudu 1 kuu pärast ravi algust, kui saavutatakse ensalutamiidi stabiilne plasmakontsentratsioon, ehkki mõned indutseerivad toimed võivad avalduda ka varem. Patsiente, kes võtavad CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 substraadiks olevaid ravimeid, tuleb hinnata farmakoloogilise toime võimaliku kao (aktiivsete metaboliitide tekke korral ka suurenemise) osas esimese kuu jooksul alates ensalutamiidravi algusest ning vajadusel tuleb kaaluda annuse kohandamist. Ensalutamiidi pikka poolväärtusaega (5,8 päeva, vt lõik 5.2) arvestades võib toime ensüümidele kesta kuu aega või kauemgi pärast ensalutamiidi võtmise lõpetamist. Ensalutamiidravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks samaaegselt võetava ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

#### *CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid*

Ensalutamiid (160 mg üks kord ööpäevas) ei põhjustanud kliiniliselt olulist toimet kofeiini (CYP1A2 substraat) ega pioglitasoni (CYP2C8 substraat) AUC ega  $C_{max}$  näitajates. Pioglitasoni AUC tõusis 20%,  $C_{max}$  vähenes 18%. Kofeiini AUC ja  $C_{max}$  vähenesid vastavalt 11% ja 4%. CYP1A2 või CYP2C8 substraadi samaaegsel manustamisel Xtandiga ei ole vajalik annuse kohandamine.

#### *P-gp substraadid*

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid võib olla väljavoolustransporteri P-gp inhibiitor. Ensalutamiidi toimet P-gp substraatidele ei ole *in vivo* hinnatud; kliinilisel kasutamisel võib ensalutamiid olla P-gp indutseerija, aktiveerides pregnaan X retseptori (PXR). Kitsa ravivahemikuga ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt kolhitsiin, dabigatraan-eteksilaat, digoksiin), tuleb kasutada ettevaatlikult, kui neid manustatakse Xtandiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib vaja minna annuse kohandamist.

#### *BCRP, MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid*

*In vitro* andmete põhjal ei saa välistada BCRP ja MRP2 (sooles), samuti orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) ja orgaanilise katioonide transporteri 1 (OCT1) (süsteemset) inhibeerimist. Teoreetiliselt on võimalik ka nende transporterite induksioon ning kooldtoime on hetkel teadmata.

#### *Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli*

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, siis tuleb Xtandi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'t, näiteks nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4).

#### Toidu mõju ensalutamiidi toimele

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju ensalutamiidi toime ulatusele. Kliinilistes katsetes manustati Xtandi toiduga arvestamata.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed Xtandi kasutamisest rasedatel ning see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks fertiilses eas naistel. See ravim võib kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist rasedatel naistel (vt lõik 5.3).

### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Pole teada, kas ensalutamiid või selle metaboliidid esinevad seemnevedelikus. Kui patsient on seksuaalsuhtes raseda naisega, tuleb ensalutamiidravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi. Kui patsient astub seksuaalsuhtesse fertiilses eas naisega, tuleb ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi ja veel mõnd rasestumisvastast vahendit. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensalutamiid on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

### Imetamine

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ei ole teada, kas ensalutamiid eritub inimese rinnapiima. Ensalutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima (vt lõik 5.3).

### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud ensalutamiidi toimet isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemile (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ensalutamiidil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuna teatatud on psühhiaatrilistest ja neuroloogilistest juhtudest, sh krambihoogetest (vt lõik 4.8). Patsientidele, kellel on esinenud krambihooget või esineb muid soodustavaid tegureid (vt lõik 4.4), tuleb soovitada olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel. Uuringuid ensalutamiidi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on astenia/väsimus, kuumahood, peavalu ja hüpertensioon. Teised olulised kõrvaltoimed on kukkumised, mittepatoloogilised luumurrud, kognitiivsed häired ja neutropeenia.

Krambihooget esines 0,5% ensalutamiidravi saanud patsientidest, 0,1% platseeboga ravitud patsientidest ja 0,3% bikalutamiidravi saanud patsientidest.

Ensalutamiidiga ravitud patsientidel on harva kirjeldatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi juhtusid (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimed tabeli kujul

Kliiniliste uuringute käigus täheldatud kõrvaltoimed on allpool toodud esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1: Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgelt tuvastatud kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: leukopeenia, neutropeenia teadmata*: trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*: keele turse, huulte turse, neelu turse
Psühhiaatrilised häired	Sage: ärevus Aeg-ajalt: nägemis-hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Väga sage: peavalu Sage: mälu halvenemine, amneesia, tähelepanuhäire, rahutute jalgade sündroom Aeg-ajalt: kognitiivne häire, krambihood Teadmata*: pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom
Südame häired	Teadmata*: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Seedetrakti häired	Teadmata*: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kuiv nahk, pruritus Teadmata*: lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage: luumurrud** Teadmata*: müalgia, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage: günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: asteenia/väsimus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage: kukkumised

\* Turuletulekujärgsed spontaansed teatised

\*\* Kõik luumurrud, v.a patoloogilised luumurrud

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Krambihood*

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 2051-st patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi ööpäevase annusega, esines krambihooget 11 patsiendil (0,5%); platseebot saavatest patsientidest esines krambihooget ühel patsiendil (< 0,1%) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest ühel patsiendil (0,3%). Annus näib olevat krambiriski puhul oluline näitaja, nagu näitavad prekliinilised andmed ja annuse suurendamise uuringu andmed. Patsiendid, kellel olid anamneesis krambihood või krambivalmidus, jäeti mõlemast kontrolliga kliinilisest uuringust välja.

Uuringus AFFIRM esines 800st kemoterapiat saanud patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi annusega iga päev, krambihooget seitsmel patsiendil (0,9%); platseebot saavatel patsientidel krambihooget ei esinenud. Mitmel patsiendil esinesid potentsiaalselt võimendavad tegurid, mis võisid sõltumatult suurendada krambiohtu. Uuringus PREVAIL osalenud 871-st kemoterapiat mittesaanud patsiendist, keda raviti 160 mg ensalutamiidi ööpäevase annusega, esines krambihooget ühel (0,1%); platseebot saavatest patsientidest esines krambihooget ühel (0,1%) patsiendil. Bikalutamiidi kontrolliga uuringutes osalenud 380-st kemoterapiat mittesaanud patsiendist, keda raviti ensalutamiidiga, esines krambihooget 3 patsiendil (0,8%) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest 1 patsiendil (0,3%) 387-st.

Üheharulises uuringus, milles hinnati krambihoogete esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid krambihoogete tekkeks (1,6% olid varasemalt esinenud krambihood), esinesid krambihood kaheksal patsiendil 366-st (2,2%) ensalutamiidiga ravitud patsientidest. Keskmine ravi kestus oli 9,3 kuud.

Mehhanism, mille abil ensalutamiid krambiläve alandada võib, ei ole teada, aga see võib olla seotud *in vitro* uuringutest saadud andmetega, mis näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit seonduvad gamma-amino võihappe (GABA) poolt vahendatud kloriidikanaliga ja võivad selle tegevust inhibeerida.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Ensalutamiidi jaoks puuduvad antidoodid. Üleannustamise korral tuleb ensalutamiidravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8-päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem krambihoogude tekkerisk.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, antiandrogeenid  
ATC kood: L02BB04

#### Toimemehhanism

Eesnäärmevähk on teadaolevalt androgeentundlik ning reageerib androgeeniretseptorite signaalide inhibeerimisele. Hoolimata madalast või isegi tuvastamatust seerumi androgeenisaldusest jätkab androgeenireseptori signaal haiguse progresseerimist. Kasvajarakkude kasvu stimuleerimine androgeenireseptori kaudu nõuab tuumalokalisatsiooni ja DNA sidumist. Ensalutamiid on androgeenireseptori signaalide tugev inhibiitor, mis blokeerib mitu etappi androgeenireseptori signaalteest. Ensalutamiid inhibeerib konkureerivalt androgeenide seondumise androgeenireseptoritega, inhibeerib aktiveeritud retseptorite tuumatranslokatsiooni ning inhibeerib aktiveeritud androgeenireseptori liitumist DNA-ga isegi androgeenireseptorite üleekspressiooni ning antiandrogeenidele resistentsete eesnäärmevähi rakkude korral. Ensalutamiidravi vähendab eesnäärmevähi rakkude kasvu ja võib indutseerida vähirakkude surma ja kasvaja regressiooni. Prekliinilistes uuringutes näitas ensalutamiid vähest androgeenireseptorite agonistide tegevust.

#### Farmakodünaamilised toimed

III faasi kliinilistes uuringutes (AFFIRM) patsientidega, kellel varasem dotsetakseeliga kemoterapia tulemusi ei andnud, vähenes 54%-l ensalutamiidiga ravitud patsientidel eesnäarmepetsiifilise antigeeni (PSA) tase algtasemega võrreldes vähemalt 50%; platseebot saanud patsientidest esines see vaid 1,5%-l.

Teises III faasi kliinilises uuringus (PREVAIL) varem kemoterapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes platseebot saavate patsientidega 78,0% versus 3,5% (erinevus = 74,5%,  $p < 0,0001$ ).

II faasi kliinilises uuringus (TERRAIN) varem kemoterapiat mittesaanud patsientidel esines ensalutamiidi saavatel patsientidel oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), võrreldes bikalutamiidi saavate patsientidega 82,1% versus 20,9% (erinevus = 61,2%,  $p < 0,0001$ ).

Üheharulises uuringus (9785-CL-0410) oli eelnevalt vähemalt 24 nädalat abiraterooniga (pluss prednisooniga) ravitud patsientidel 22,4%-l  $\geq 50\%$  PSA tasemete langus algnäitajatest. Vastavalt

eelnevale kemoterapia anamneesile oli patsientide tulemuse osakaal  $\geq 50\%$  langus PSA tasemetes 22,1% ja 23,2% vastavalt eelnevalt kemoterapiat mittesaanud ja saanud patsientide rühmas.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ensalutamiidi efektiivsus tõestati kahes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], kus osalesid progressiivse metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel oli androgeen-deprivatsioonravi ebaõnnestunud [LHRH analoog või pärast bilateraalset orhidektoomiat]. Uuringusse PREVAIL kaasati varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid, samas kui uuringusse AFFIRM kaasati patsiendid, kes olid varem dotsetakseeli saanud. Kõik patsiendid jätkasid LHRH analoogi saamist või neile tehti eelnevalt bilateraalne orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati Xtandi't suukaudselt annuses 160 mg ööpäevas. Mõlemas kliinilises uuringus anti kontrollrühma patsientidele platseebot ning patsientidel lubati, aga ei nõutud, võtta prednisooni (maksimaalne lubatav ööpäevane annus oli 10 mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit).

Ainuüksi PSA sisalduse muutus seerumis ei anna veel põhjust eeldada kliinilist kasu. Seetõttu soovitati mõlemas uuringus osalenud patsientidel jätkata uuringuravimi kasutamist kuni ravi katkestamise kriteeriumitele vastamiseni (üksikasjad mõlema uuringu kohta allpool).

#### *MDV3100-03 (PREVAIL) uuring (varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid)*

Kokku 1717 asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist varem kemoterapiat mittesaanud patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas suukaudset ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 872) või suukaudset platseebot üks kord ööpäevas (N = 845). Osaletajatel lubati patsientidel, kellel oli siseelundite haigus, anamneesis kerge või mõõdukas südamepuudulikkus (NYHA klass I või II) ja neil, kes võtsid krambiläve alandamisega seotud ravimpreparaate. Patsiente, kellel oli anamneesis krambihoog või seisund, mille puhul esineb eelsoodumus krambihoogude tekkeks ja patsiente, kellel eesnäärmevähk põhjustas mõõdukat või tugevat valu, uuringusse ei kaasatud. Uuringuravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni (tõendid radiograafilisest progresseerumisest, luustikuga seotud tüsistus või kliiniline progressioon) ja kas tsütotoksilise kemoterapia või uuringuravimi kasutamise alustamiseni või lubamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Mõlema ravirühma patsientide demograafilised näitajad ning algsed haiguse tunnused olid tasakaalustatud. Vanuse mediaanväärtus oli 71 aastat (vahemikus 42...93) ja rassid jaotusid järgnevalt: valgenahalisi 77%, asiaate 10%, mustanahalisi 2% ning teisi või teadmata rasse 11%. Kuuekümmet kaheksal protsendil (68%) patsientidest oli ECOG jõudluskoor 0 ja 32% patsientidest oli ECOG jõudluskoor 1. Ravieelne valu oli 67% patsientidest hinnanguliselt 0...1 (asümptomaatiline) ning 32% patsientidest 2...3 (kergelt sümptomaatiline), defineeritud valu mõõteskaala kinnitatud lühivormi alusel (tugevaim valu viimase 24 tunni jooksul skaalal 0...10). Ligikaudu 45% patsientidest oli uuringu alguses mõõdetav pehmete kudede haigus ja 12% patsientidest olid vistseraalsed (kopsus ja/või maksas) metastaasid.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Lisaks esmastele tulemusnäitajatele vaadeldi kasu hindamisel ka aega tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni, pehmete kudede parimat üldist ravivastust, aega luustikuga seotud esimese tüsistuse, PSA ravivastust ( $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega), aega PSA progresseerumiseni ning aega FACT-P koguskoori degradeerumiseni.

Radiograafilist progressiooni hinnati järjestikuste tomograafia uuringute abil lähtuvalt „Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute töörihm 2” [Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2)] ja/või „Ravivastuse hindamiskriteeriumid soliidtuumorites” [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1)] kriteeriumide (pehmete kudede haiguskolletele) definitsioonist. rPFS abil tsentraalselt ülevaadatud radiograafiline progressiooni hinnangu analüüs.

Eelnevalt kindlaksmääratud üldise elulemuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi pärast 540 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidiga platseeboraviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 29,4% [riskitiheduste suhe (HR, *hazard ratio*) = 0,706 (95% usaldusintervall: 0,596; 0,837),  $p < 0,0001$ ]. Uuendatud elulemusanalüüs viidi läbi siis, kui täheldatud oli 784 surmajuhtumit. Selle analüüsi tulemused olid kooskõlas vaheanalüüsi tulemustega (tabel 2, joonis 1). Uuendatud analüüsi ajaks olid 52% ensalutamiidiga ravitud ja 81% platseebot saanud patsientidest saanud järgnevat metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.

**Tabel 2: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus PREVAIL ensalutamiidi või platseeboga (ravikavatsuse alusel)**

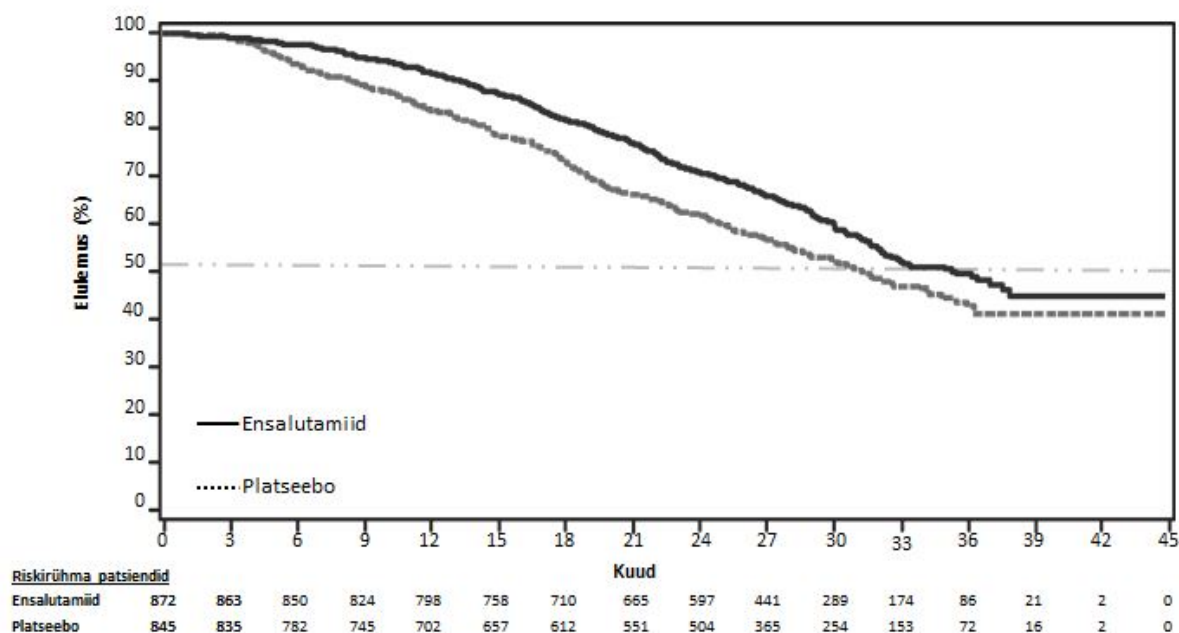
	<b>Ensalutamiid (N = 872)</b>	<b>Platseebo (N = 845)</b>
<b>Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs</b>		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
<b>Uuendatud elulemusanalüüs</b>		
Surmajuhtumite arv (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-väärtus <sup>a</sup>	0,0002	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,77 (0,67; 0,88)	

<sup>a</sup>) P- väärtus tuletatakse *log-ranki* stratifitseerimata analüüsist

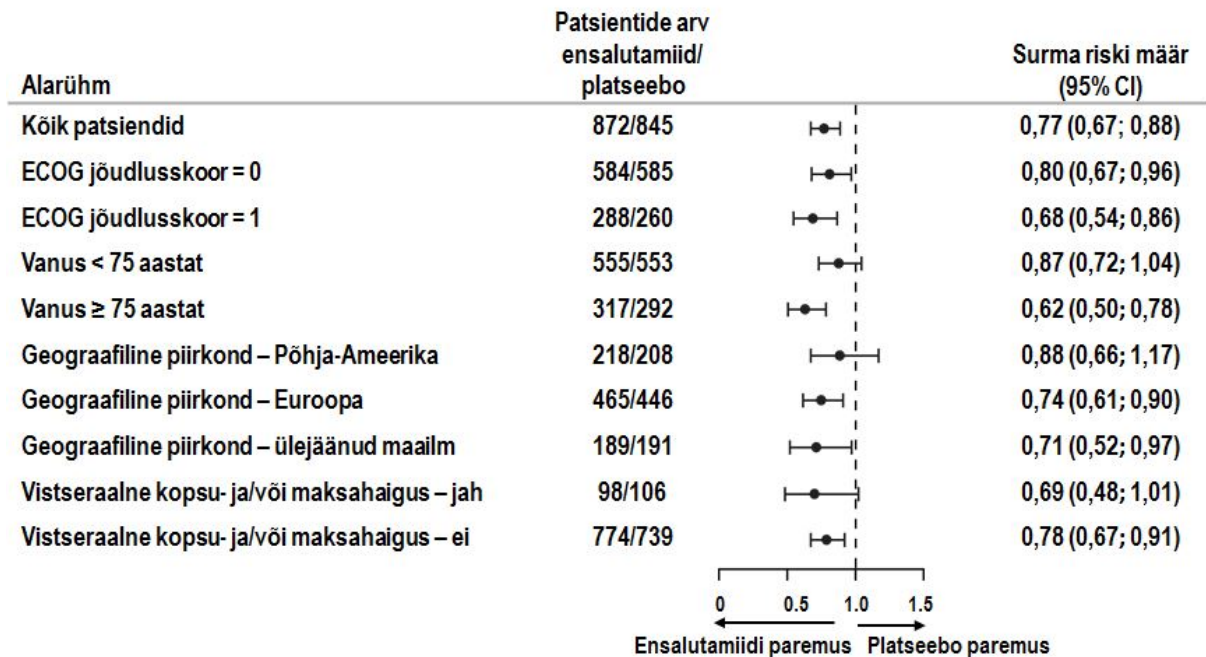
<sup>b</sup>) Riskitiheduste suhe tuletatakse stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust

NR, saavutamata.

**Joonis 1: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad uuringus PREVAIL uuendatud elulemusanalüüsi alusel (analüüs ravikavatsuse alusel)**



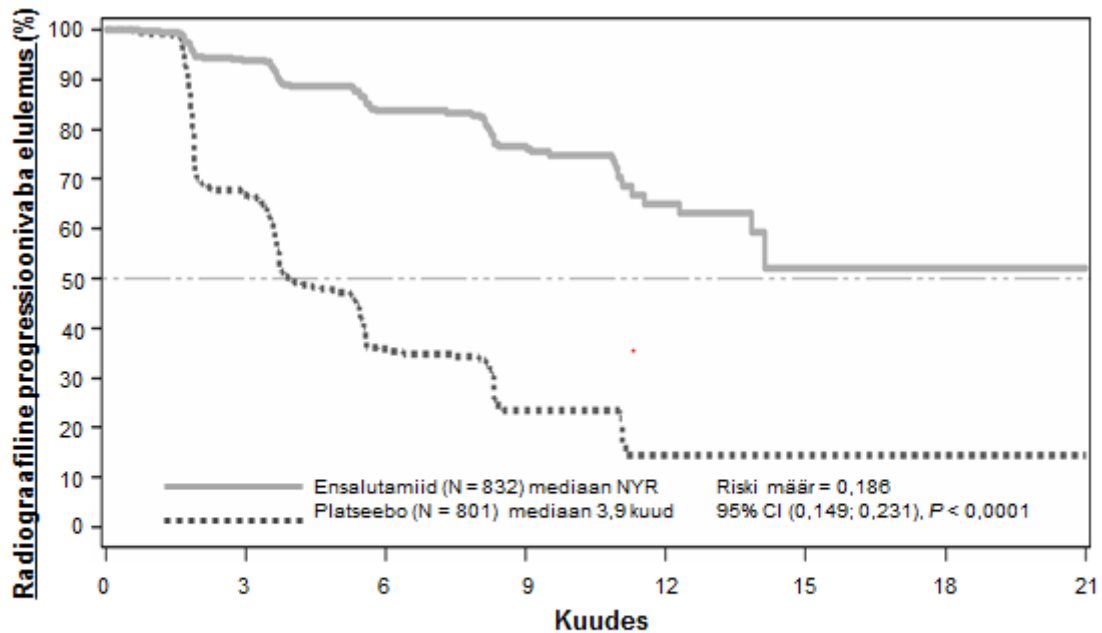
**Joonis 2: Uuendatud üldise elulemuse analüüs alarühmade lõikes: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall uuringus PREVAIL (analüüs ravikavatsuse alusel)**



Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS analüüsis ilmnis ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suremuse risk vähenes 81,4% võrra [HR = 0,186 (95% usaldusintervall: 0,149; 0,231),  $p < 0,0001$ ]. Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümnel (14%) ensalutamiidravi saanud patsiendil ja 321 (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidravi saanud rühmas (95% usaldusintervall: 13,8; saavutamata) ning oli platseeboravi rühmas 3,9 kuud (95% usaldusintervall: 3,7; 5,4) (joonis 3). Kõigi eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmade lõikes täheldati järjepidevat rPFS paranemist (nt vanus, ravieelne ECOG jõudluskoor, ravieelne PSA ja LDH, Gleasoni näit diagnoosimisel ning siseelundite haigus sõeluuringul). Eelnevalt kindlaksmääratud, uurija radiograafilise progressiooni hinnangul tuginevas järelkontrolli rPFS analüüsis ilmnis ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suremuse risk vähenes 69,3% võrra [HR = 0,307 (95% usaldusintervall: 0,267; 0,353),  $p < 0,0001$ ]. Ensalutamiidi rühmas oli rPFS mediaanväärtus 19,7 kuud ja platseebo rühmas 5,4 kuud.



**Joonis 3: Kaplan-Meieri radiograafilise progressioonivaba elulemuse kõverad uuringus PREVAIL (analüüs ravikavatsuse alusel)**



**Riskirühma patsiendid**

Ensalutamiid	832	514	256	128	34	5	1	0
Platseebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Esmase analüüsi ajaks oli randomiseeritud 1633 patsienti.

Lisaks esmastele tulemusnäitajatele ilmnis statistiliselt olulist paranemist ka järgmistes eeldatavalt defineeritud tulemusnäitajates.

Ensalutamiidi saavatel patsientidel oli tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni kulunud aja mediaanväärtus 28,0 kuud ja platseebot saavatel patsientidel 10,8 kuud [HR = 0,350; 95% usaldusintervall: (0,303; 0,403), p < 0,0001].

Mõõdetava haigusega, ensalutamiidravi saanud patsientide osakaal, kellel tekkis pehmete kudede objektiivne ravivastus, oli 58,8% (95% usaldusintervall: 53,8; 63,7) võrreldes 5,0%-ga (95% usaldusintervall: 3,0; 7,7) platseebot saanud patsientidest. Absoluutne erinevus pehmete kudede objektiivses ravivastuses ensalutamiidi ja platseebo rühmade vahel oli 53,9% (95% usaldusintervall: 48,5%; 59,1%; p < 0,0001). Täielikust ravivastusest teatati 19,7% ensalutamiidravi saanud patsientidel võrreldes 1,0%-ga platseeboravi saanud patsientidel ning osalisest ravivastusest teatati 39,1% ensalutamiidravi saanud patsientidel vs 3,9%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

Ensalutamiid vähendas oluliselt (28%) luustikuga seotud esimese tüsistuse tekkeriski [HR = 0,718 (95% usaldusintervall: 0,610; 0,844) p-väärtus < 0,0001]. Luustikuga seotud tüsistust määratleti kui eesnäärmevähi ravimise eesmärgil tehtud kiiritusravi või luuoperatsiooni, patoloogilist luumurdu, selgroo kompressiooni või muutust luuvaluvas tases antineoplastilises ravis. Analüüs hõlmas 587 luustikuga seotud tüsistust, millest 389 tüsistust (66,3%) olid seotud luu kiiritusega, 79 tüsistust (13,5%) selgroo kompressioonid, 70 tüsistust (11,9%) patoloogilised luumurrud, 45 tüsistust (7,6%) muutused luuvaluvas tases antineoplastilises ravis ja 22 tüsistust (3,7%) seotud luuoperatsiooniga.

Ensalutamiidi saavatel patsientidel esines oluliselt kõrgem PSA ravivastuse määr (määratletud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algnäitajatega) kui platseeboravi saanud patsientidel – 78,0% vs 3,5% (erinevus = 74,5%; p < 0,0001).

PCWG2 kriteeriumide alusel oli ensalutamiidravi saanud patsientidel PSA progressioonini kulunud aja mediaanväärtus 11,2 kuud ja platseebot saanud patsientidel 2,8 kuud [HR = 0,169; (95% usaldusintervall: 0,147; 0,195),  $p < 0,0001$ ].

Võrreldes platseeboga vähendas ensalutamiidravi FACT-P degradeerumise riski 37,5% võrra. Ensalutamiidi rühmas oli FACT-P degradeerumiseni kulunud aja mediaanväärtus 11,3 kuud ja platseebo rühmas 5,6 kuud.

#### *9785-CL-0222 (TERRAIN) uuring (kemoterapiat mittesaanud patsiendid)*

TERRAIN uuringusse kaasati 375 kemoterapiat ja antiandrogeenravi mittesaanud patsienti, kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 184) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord päevas (N = 191). Ensalutamiidi saavate patsientide keskmine PFS oli 15,7 kuud versus bikalutamiidi saavatel patsientidel 5,8 kuud [HR = 0,44 (95% usaldusintervall: 0,34; 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Progressioonivaba elulemust defineeriti sõltumatus keskses ülevaates kui radiograafilise progressiooni haigustunnuste, luuliste juhtumite, uue antineoplastilise ravi alustamist või surma mistahes põhjusel tulemust, mis ilmnis esimesena. PFS-i püsivat kasu täheldati kõigis eelnevalt määratletud patsientide alagruppides.

#### *CRPC2 (AFFIRM) uuring (patsiendid, kes said eelnevalt kemoterapiat)*

Ensalutamiidi tõhusust ja ohutust metastaatilise CRPC-ga patsientidel, kes olid varem saanud dotsetakseeli ja kasutasid LHRH analoogi või läbinud orhidektoomia, hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus. 1199 patsienti randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas ensalutamiidi suukaudselt annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 800) või platseebot üks kord ööpäevas (N = 399). Patsientidel lubati võtta prednisooni, aga see ei olnud nõutav (maksimaalne lubatud päevane annus oli 10 mg prednisooni või selle ekvivalenti). Kummassegi harusse randomiseeritud patsiendid pidid jätkama ravi kuni haiguse progressioonini (määratletud kui kinnitatud radiograafiline progressioon või luuline juhtum) ning uue süsteemse antineoplastilise ravi alguseni, talumatu toksilisuse või uuringust eemaldamiseni.

Raviharud olid sarnased patsientide demograafiliste andmete ja algtaaseme haigusnäitajate osas. Vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemik 41...92) ning rassiline jaotumine 93% valge rass, 4% must rass, 1% asiaadid ning 2% muu. ECOG jõudluskoor oli 91,5% patsientide puhul 0...1 ning 8,5% patsientide puhul 2; 28% patsientidest näitas lühiajalise valu skoori  $\geq 4$  (patsiendi poolt teatatud viimase 24 tunni tugevaima valu keskmine, arvatatud seitse päeva enne randomiseerimist). Suuremal osal patsientidest (91%) olid luumetastaasid ning 23% patsientidest hõlmatud kopsud ja/või maks. Uuringusse sisenemisel oli 41% patsientidest vaid PSA progressioon, 59% patsientidest radiograafiline progressioon. Viiskümmend üks protsenti (51%) patsientidest sai algtaasemel bisfosfonaate.

Uuringusse AFFIRM ei kaasatud patsiente, kelle meditsiiniline seisund soodustas krampide teket (vt lõik 4.8) ning kes võtsid ravimeid, mis teadaolevalt alandavad krambiläve, samuti patsiente, kellel oli kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, nt ravimata hüpertensioon, hiljutine müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia, New Yorgi Südameliidu III või IV klassi südamepuudulikkus (v.a väljutusfraktsiooniga  $\geq 45\%$ ), kliiniliselt olulised ventrikulaarsed arütmiaid või AV-blokaad (ilma püsiva südamerütmurita).

Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 3 ja joonised 4 ja 5).

**Tabel 3: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus AFFIRM ensalutamiidi või platseeboga (analüüs ravikavatsuse alusel)**

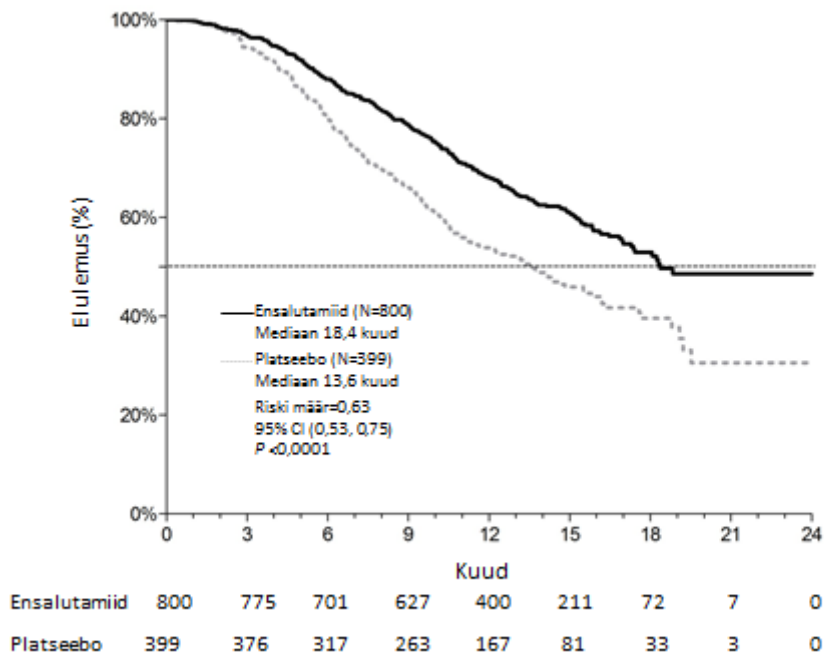
	<b>Ensalutamiid (N = 800)</b>	<b>Platseebo (N = 399)</b>
Surmajuhtumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,631 (0,529, 0,752)	

<sup>a</sup> P-väärtus tuletatakse *log-ranki* stratifitseeritud analüüsist vastavalt ECOG jõudluskoorile (0-1 vs. 2) ja keskmisest valuskoorist (< 4 vs. ≥ 4)

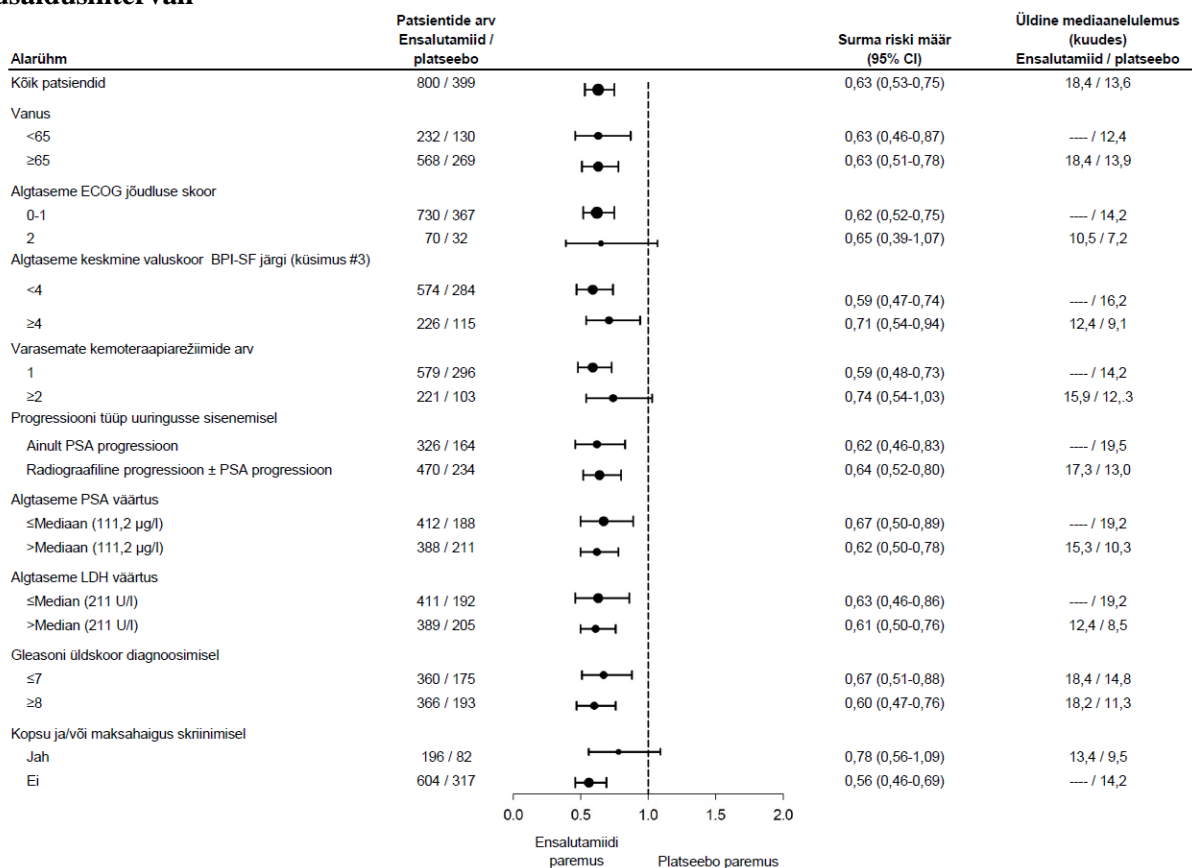
<sup>b</sup> Riskitiheduste suhe tuletatakse stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.

NR, saavutamata

**Joonis 4: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad uuringus AFFIRM (analüüs ravikavatsuse alusel)**



## Joonis 5: üldine elulemus alarühmiti uuringus AFFIRM – riskitiheduste suhe ning 95% usaldusintervall



ECOG: Ida Onkoloogia Koostöögrupp (*Eastern Cooperative Oncology Group*); BPS-SF: lühiajalise valu lühiküsimustik (*Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: eesnäärmespetsiifiline antigeen (*Prostate Specific Antigen*)

Lisaks täheldatud paranemisele üldistes elulemusnäitajates oli ensalutamiid parem ka oluliste teiseste tulemusnäitajate osas (PSA progressioon, radiograafilise progressioonita elulemus, aeg esimese luulise juhtumini) ning näitajad olid statistiliselt olulised ka pärast kohandamist mitmekordsele analüüsile.

Radiograafilise progressioonita elulemus (hinnatuna uurija poolt RECIST v1.1 alusel kui ilmumine pehmekoes ning 2 või mitme luukahjustuse esinemine luuskaneerimisel) oli 8,3 kuud ensalutamiidiga ravitud patsientide puhul ning 2,9 kuud platseebot saanud patsientide puhul (HR = 0,404, 95% usaldusintervall: [0,350, 0,466];  $p < 0,0001$ ). Analüüsi kaasati 216 surmajuhtumit ilma dokumenteeritud progressioonita ning 645 dokumenteeritud progressioonijuhtu, millest 303 (47%) tekkis pehmekoes, 268 (42%) luukahjustustena ning 74 (11%) nii pehmekoes kui ka luukahjustustena.

Kinnitatud PSA vähenemine 50% või 90% esines vastavalt 54,0% või 24,8% neil patsientidest, kes said ensalutamiidi, ja 1,5% või 0,9% neil patsientidest, kes said platseebot ( $p < 0,0001$ ). PSA progressioonini kulunud aja mediaan oli 8,3 kuud ensalutamiidi saavatel patsientidel ja 3,0 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,248, 95% usaldusintervall: [0,204, 0,303];  $p < 0,0001$ ).

Esimese luulise juhtumini kulunud aja mediaan oli 16,7 kuud ensalutamiidi saavatel patsientidel ja 13,3 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,688, 95% usaldusintervall: [0,566, 0,835];  $p < 0,0001$ ). Luuline juhtum määratleti kui luu kiiritusravi või kirurgia, patoloogiline luumurd, lülisamba kompressioon või luuvalu ravimiseks kasutatava antineoplastilise ravi muutus. Analüüsi kaasati 488 luulist juhtumit, millest 277 juhtu (62%) tähendasid luu kiiritusravi, 95 juhtu (21%)

lülisamba kompressiooni, 47 juhtu (10%) olid patoloogilised murrud, 36 juhtu (8%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ning 7 juhtu (2%) olid luukirurgia.

*9785-CL-0410 uuring (ensalutamiid pärast abiraterooni metastaatilise CRPC-ga patsientidel)*

Üheharuline uuring hõlmas 214 patsienti progresseeruva metastaatilise CRPC-ga, kes said ensalutamiidi (160 mg üks kord ööpäevas) pärast vähemalt 24 nädalat kestnud ravi abirateroonatsetaadi ja prednisooniga. Uuringu esmane tulemusnäitaja, rPFS'i (radioloogiline progressioonivaba elulemus) mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 6,1; 8,3). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud. PSA ravivastus (defineeritud kui  $\geq 50\%$  langus algnäitajatest) oli 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6).

Varem kemoterapiat saanud 145 patsiendi rPFS'i mediaan oli 7,9 kuud (95% CI: 5,45; 10,84). PSA ravivastus oli 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9).

69 kemoterapiat mittesaanud patsiendi rPFS'i mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 5,7; 8,3). PSA ravivastus oli 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

Kuigi mõnede patsientide ravivastus ensalutamiidile pärast abirateroonravi oli piiratud, on selle põhjus praegu teadmata. Uuringu ülesehitus ei võimalda tuvastada tõenäoliselt kasu saanud patsiente ega ka ensalutamiidi ja abiraterooni optimaalse kasutamise järjestust.

#### Eakad

III faasi uuringutes osalenud 1671-st patsiendist, kes said ensalutamiidi, 1261 patsienti (75%) olid 65-aastased ja vanemad ning 516 patsienti (31%) olid 75-aastased ja vanemad. Nende eakate patsientide ja nooremate patsientide ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi ei täheldatud.

#### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärmevähi ravi kohta (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ensalutamiid on vees halvasti lahustuv. Ensalutamiidi lahustuvust on tõstetud emulgeerijate/pindaktiivsete ainetena kasutatavate kaprülokaproüül-makrogoolglütseriididega. Prekliinilistes uuringutes suurenes ensalutamiidi imendumine, kui see oli lahustatud kaprülokaproüül-makrogoolglütseriidides.

Ensalutamiidi farmakokineetikat on hinnatud eesnäärmevähiga patsientidel ja tervetel meessoost patsientidel. Ensalutamiidi keskmine lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) pärast ühekordset suukaudset annust on 5,8 päeva (vahemik 2,8–10,2 päeva) ning tasakaalukontsentratsioon saavutatakse umbes ühe kuuga. Igapäevase suukaudse manustamise korral akumuleerib ensalutamiid ühekordse annusega võrreldes umbes 8,3-kordselt. Igapäevased kõikumised plasmakontsentratsioonil on madalad (maksimaalse-minimaalse suhe 1,25). Ensalutamiidi eritumine toimub peamiselt maksa kaudu, selle käigus tekib aktiivne metaboliit, mis on sama aktiivne kui ensalutamiid ning esineb umbes samasugusel plasmakontsentratsioonil kui ensalutamiidki.

### Imendumine

Ensalutamiidi õhukese polümeerikattega tablettide suukaudset imendumist hinnati tervetel meessoost vabatahtlikel pärast Xtandi õhukese polümeerikattega tablettide ühekordse 160 mg annuse manustamist ja farmakokineetilist modelleerimist ning simuleerimist kasutati farmakokineetilise profiili prognoosimiseks stabiilsel tasemel. Nende prognooside ja muude toetavate andmete alusel oli mediaanaeg ensalutamiidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) saabumiseni 2 tundi (vahemikus 0,5 kuni 6 tundi) ja ensalutamiidi ning selle aktiivse metaboliidi stabiilsed tasemed olid sarnased õhukese polümeerikattega tablettide ning Xtandi pehmekapslite korral. Pärast pehmekapslite (Xtandi igapäevane 160 mg annus) suukaudset manustamist metastaatilise CRPC-ga patsientidele olid ensalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi keskmised  $C_{max}$ -i väärtused stabiilsel tasemel plasmas vastavalt 16,6 µg/ml (23% CV) ja 12,7 µg/ml (30% CV).

Inimestel läbi viidud massi-tasakaalu uuringutes hinnati ensalutamiidi suukaudne imendumine olevat vähemalt 84,2%. Ensalutamiid ei ole väljavoolutransporterite P-gp või BCRP substraat.

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati Xtandi't toiduga arvestamata.

### Jaotumine

Ensalutamiidi keskmine näiv jaotusmaht (V/F) patsientidel pärast ühekordset suukaudset annust on 110 l (29% CV). Ensalutamiidi jaotusruumala on suurem kui keha veesisaldus, osutades laiaulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Närilistega läbi viidud uuringud näitavad, et ensalutamiid ja selle aktiivne metaboliit läbivad hematoentsefaalbarjääri.

Ensalutamiid on u 97...98% seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Aktiivne metaboliit on 95% seotud plasmavalkudega. *In vitro* andmetel valguseonduvusest tingitud väljatõrjumist ensalutamiidi ja teiste kõrge valguseonduvusega ravimite (varfariin, ibuprofeen ja salitsüülhape) vahel ei esinenud.

### Biotransformatsioon

Ensalutamiid metaboliseeritakse laiaulatuslikult. Inimplasmas on kaks peamist metaboliiti: N-desmetüül-ensalutamiid (aktiivne) ja karboksüülhappe derivaat (inaktiivne). Ensalutamiidi metaboliseerib CYP2C8 ja vähemal määral ka CYP3A4/5 (vt lõik 4.5), millest mõlemad mängivad rolli aktiivse metaboliidi tekkel. *In vitro* metaboliseeritakse N-desmetüül-ensalutamiid karboksüülesteras 1 abil karboksüülhappe metaboliidiks; karboksüülesteras 1 mängib väheolulist rolli ka ensalutamiidi metaboliseerumisel karboksüülhappe metaboliidiks. *In vitro* andmetel N-desmetüül-ensalutamiid CYP-de vahendusel ei metaboliseerunud.

Kliinilistes kasutustingimustes on ensalutamiid CYP3A4 tugev indutseerija, keskpärane CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija ning ei oma kliiniliselt olulist toimet CYP2C8-le (vt lõik 4.5).

### Eritumine

Ensalutamiidi keskmine näiv kliirens (CL/F) patsientidel jääb vahemikku 0,520...0,564 l/h.

Pärast <sup>14</sup>C-ensalutamiidi suukaudset manustamist eritub 84,6% radioaktiivsusest 77 päeva jooksul pärast annustamist: 71,0% eritub uriini teel (peamiselt inaktiivse metaboliidina, sisaldades väga väikeses koguses ensalutamiidi ja selle aktiivset metaboliiti) ning 13,6% roojaga (0,39% annusest muutumata kujul ensalutamiidina).

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid ei ole OATP1B1, OATP1B3 ega OCT1 substraat ja N-desmetüülensalutamiid ei ole P-gp ega BCRP substraat.

*In vitro* andmed näitavad, et ensalutamiid ja selle peamised metaboliidid ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides järgmisi transportereid: OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1.

### Lineaarsus

Annusevahemikus 40...160 mg ei ole täheldatud suuri hälbeid annuse proportsionaalsusest. Ensalutamiidi ja aktiivse metaboliidi stabiilse oleku  $C_{\min}$  väärtused individuaalsetes patsientides jäid püsivaks enam kui ühe aasta pikkuse kroonilise ravi vältel, näidates aeglineaarset farmakokineetikat pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist.

### Neerukahjustus

Ensalutamiidiga ei ole läbi viidud ametlikke neerukahjustuse uuringuid. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle seerumi kreatiniin oli  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl). Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei ole vajalik annuse kohandamine patsientidel, kelle arvestuslik kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtus on  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (vastavalt Cockcrofti ja Gaulti valemile). Ensalutamiidi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega (CrCl  $< 30 \text{ ml/min}$ ) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ning nende patsientide ravimisel on soovitatav olla ettevaatlik. Ei ole tõenäoline, et ensalutamiidi saaks suuremahuliselt eemaldada regulaarse hemodialüüsiga või pideva ambulatoorse peritoneaalse dialüüsiga.

### Maksakahjustus

Maksakahjustusel puudus märgatav mõju ensalutamiidi või selle aktiivse metaboliidi kogu eksoptsioonile. Ensalutamiidi poolväärtusaeg kahekordistus raske maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervete kontrollisikutega (10,4 päeva võrreldes 4,7 päevaga), mis võib olla seotud ravimi suurenenud jaotumisega kudedes.

Ensalutamiidi farmakokineetikat uuriti isikutel, kellel oli uuringu alguses kerge (N = 6), keskmine (N = 8) või raske (N = 8) maksakahjustus (Child-Pugh' klass A, B või C) ning 22 sobitatud kontrollisikul, kelle maksafunktsioon oli normaalne. Pärast ensalutamiidi ühekordset suukaudset 160 mg annust tõusis kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi AUC 5% ja  $C_{\max}$  24%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt tõusis 29% ja vähenes 11% ja ensalutamiidi AUC ja  $C_{\max}$  suurenes vastavalt 5% ja vähenes 41% raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega. Sidumata ensalutamiidi pluss sidumata aktiivse metaboliidi koondarvestuses suurenes kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi AUC 14% ja  $C_{\max}$  19%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt suurenes 14% ja vähenes 17% AUC ja  $C_{\max}$  suurenes vastavalt 34% ja vähenes 27% raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega.

### Rass

Suurem osa kliinilistes uuringutes osalenud patsiente ( $> 84\%$ ) olid valgest rassist. Eesnäärmevähiga jaapani päritolu patsientidega läbi viidud uuringu farmakokineetika andmetel puudusid kliiniliselt olulised erinevused jaapanlaste ja valgest rassist patsientide eksoptsioonis. Ensalutamiidi farmakokineetika võimalike erinevuste hindamiseks teistel rassidel on andmed puudulikud.

### Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei leitud ea kliiniliselt olulist toimet ensalutamiidi farmakokineetikale.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ensalutamiidiga ravitud tiinetel hiirtel suurenes embrüofetaalse surma ning väliste ja luustiku muutuste esinemissagedus. Ensalutamiidiga ei ole läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuringuid, aga uuringutes, mis viidi läbi rottidega (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) täheldati reproduktiivsüsteemi atroofiat, aspermiat/hüpospermiat ning hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele. Hiirte (4 nädalat), rottide (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) läbi viidud uuringutes täheldati ensalutamiidiga seoses reproduktiivorganite muutusi, milleks olid organi massi vähenemine, eesnäärme ning munandite atroofia. Hiirtel (4 nädalat) ja koertel (39 nädalat) täheldati Leydigi rakkude hüpertroofiat ja/või hüperplaasiat. Teised muutused reproduktiivorganite koes olid muu hulgas hüpofüüsi hüpertroofia/hüperplaasia ning seemnepõiekestest

atroofia rottidel ning munandite hüpospermia ja seemnejuhade degeneratsioon koertel. Soolisi erinevusi täheldati rottide piimanäärmetes (isastel atroofia ja emastel sagarike hüperplaasia). Reproduktiivorganite muutused mõlemal liigil vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele ning olid pöörduvad või osaliselt kaduvad pärast 8-nädalast taastusperioodi. Teistes organsüsteemides, sh maksas, ei leitud kummalgi liigil teisi olulisi muutusi ei kliinilises patoloogias ega histopatoloogias.

Uuringud tiinete rottidega näitasid ensalutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud  $^{14}\text{C}$  ensalutamiidi manustamist rottidele tiinuse 14 päeval annuses 30 mg/kg ( $\approx 1,9$ -kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase lootes 4 tundi pärast manustamist ja oli madalam kui ema vereplasmas (suhe kude/vereplasma on 0,27). 72 tundi pärast manustamist vähenes radioaktiivsuse tase lootes 0,08 korda maksimaalsest kontsentratsioonist.

Uuringud imetavatel rottidel näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid erituvad roti piima. Pärast radioaktiivselt märgistatud  $^{14}\text{C}$  ensalutamiidi manustamist imetavatele rottidele annuses 30 mg/kg ( $\approx 1,9$ -kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase piimas 4 tundi pärast manustamist ja oli kuni 3,54 korda kõrgem kui ema vereplasmas. Uuringu tulemused näitasid, et ensalutamiid ja/või selle metaboliidid liiguvad roti järglaste kudedesse piima kaudu ja eemaldatakse hiljem.

Ensalutamiid ei indutseerinud mutatsioone mikrobiaalse mutageneesi (Amesi) analüüsil ega olnud klastogeenne ei *in vitro* tsütogeneetilises analüüsis (hiire lümfoomirakkudega) ega *in vivo* hiire mikrotoomaanalüüsis. Ensalutamiidi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud. *In vitro* ei olnud ensalutamiid fototoksiline.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos  
Talk  
Makrogool (8000)  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga karp sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 ümbrist).

### 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 ümbrist).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/846/002 (40 mg õhukese polümeerikattega tablett)

EU/1/13/846/003 (80 mg õhukese polümeerikattega tablett)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP KOOS *BLUE BOX*'IGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg pehmekapslid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sorbitooli (E420).  
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

112 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/846/001 112 pehmekapslit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VOLDIK ILMA *BLUE BOX*'ITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg pehmekapslid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sorbitooli (E420).  
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev  
Teispäev  
Kolmapäev  
Neljapäev  
Reede  
Laupäev  
Pühapäev

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP KOOS *BLUE BOX*'IGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

112 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/846/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP KOOS *BLUE BOX*'IGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/846/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VOLDIK ILMA *BLUE BOX*'ITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev

Teispäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL**

**VOLDIK ILMA *BLUE BOX*'ITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ensalutamiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 80 mg

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Xtandi 40 mg pehmekapslid** ensalutamiid

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xtandi kasutamist
3. Kuidas Xtandi't võetakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xtandi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse**

Xtandi sisaldab toimeainena ensalutamiidi. Xtandi't kasutatakse täiskasvanud meestel, kelle eesnäärmevähk on levinud teistesse kehaosadesse.

#### **Kuidas Xtandi töötab**

Xtandi on ravim, mis blokeerib hormoonide, mida nimetatakse androgeenideks (nagu testosteroon), tegevuse. Blokeerides androgeenid, lõpetab ensalutamiid eesnäärme vähirakkude kasvamise ja jagunemise.

#### **2. Mida on vaja teada enne Xtandi kasutamist**

##### **Ärge võtke Xtandi't:**

- kui olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rase või plaanite rasedust (vt „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

##### **Krambihood**

5-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad Xtandi't ja vähem kui ühel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krambihoogudest (vt ka „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool ning lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teil võib olla suurem risk krambihoogude tekkeks:

- kui teil on varem esinenud krambihooge
- kui teil on olnud raske peavigastus või varasem peatrauma
- kui teil on olnud teatud tüüpi insult
- kui teil on olnud ajukasvaja või vähi siirded ajus
- kui te joote väga suurtes kogustes alkoholi, kas regulaarselt või aeg-ajalt
- kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada krambihooge või mis võib suurendada

krambihogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool)

Kui teil tekivad ravi ajal krambihood:

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

#### Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES. Kui teil tekib krambihoo, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage enne Xtandi võtmist nõu oma arstiga,

- kui võtate ravimeid, mis hoiavad ära trombide teket (nt varfariin, atsenokumarool)
- kui te võtate keemiaravi ravimeid nagu dotsetakseeli
- kui teil on probleeme maksaga
- kui teil on probleeme neerudega.

Palun öelge oma arstile, kui teil on mõni järgmine haigus:

Südame või veresoonte haigus, sealhulgas südame rütmihäire (arütmia), või kui te kasutate ravimeid nende haiguste raviks. Xtandi kasutamine võib suurendada südame rütmihäirete tekke riski.

Kui te olete ensalutamiidi suhtes allergiline, võib see põhjustada keele, huulte ja kõri turset. Kui te olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline, ärge Xtandit kasutage.

**Kui midagi ülalloeletust kehtib teie kohta või te kahtlustate seda, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.**

#### **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

#### **Muud ravimid ja Xtandi**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Te peate teadma võetavate ravimite nimesid. Kandke kaasas nende nimekirja, et saaksite seda arstile näidata, kui teile määratakse uus ravim. Ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi võtmist, enne kui olete rääkinud arstiga, kes kirjutab teile välja Xtandi.

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Xtandiga koos võtmisel võivad need ravimid tõsta krambihogude riski:

- teatud astma- ja muude hingamisteede haiguste ravimid (nt aminofülliin, teofülliin)
- teatud psühhiaatriliste häirete, nt depressiooni ja skisofreenia ravimid (nt klosapiin, olansapiin, risperidoon, tsiprasidoon, bupropioon, liitium, kloorpromasiin, mesoridasiin, tioridasiin, amitriptülliin, desipramiin, doksepiin, imipramiin, maprotiliin, mirtasapiin)
- teatud valuvastased ravimid (nt petidiin).

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Need ravimid võivad mõjutada Xtandi toimet või võib Xtandi mõjutada nende ravimite toimet.

Need ravimid:

- alandavad kolesteroolitaset (nt gemfibrosiil, atorvastatiin, simvastatiin)
- vaigistavad valu (nt fentanüül, tramadool)
- ravivad vähki (nt kabasitakseel)
- ravivad epilepsiat (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- ravivad teatud psühhiaatrilisi häireid, nt rasket ärevushäiret või skisofreeniat (nt diasepaam, midasolaam, haloperidool)

- ravivad unehäireid (nt zolpideem)
- ravivad südamehaigusi või alandavad vererõhku (nt bisoprolol, digoksiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, propranolol, verapamiil)
- ravivad tõsiseid põletikulisi haigusi (nt deksametasoon, prednisoloon)
- ravivad HIV-nakkust (nt indinaviir, ritonaviir)
- ravivad bakteriaalseid nakkusi (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- ravivad kilpnäärme häireid (nt levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nt kolhitsiin)
- hoiavad ära südamehaigusi või insulte (dabigatraan-eteksilaat).

Xtandi võib muuta teatud ravimite toimet, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool), või võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski, kui seda kasutatakse koos mõnede teiste ravimitega, (nt metadoon (kasutatakse valu leevendamiseks ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiin (antibiootikum), antipsühhootikumid (kasutatakse raskete psüühiliste häirete raviks)).

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Xtandi või teiste teie poolt võetavate ravimite annust võib olla vaja muuta.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

- **Xtandi ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.** Kui seda ravimit kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist. Seda ravimit ei tohi kasutada naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või imetavad.
- See ravim võib mõjutada meeste viljakust.
- Kui olete seksuaalsuhtes rasestuda võiva naisega, kasutage selle ravimi kuuri ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kondoomi ja veel mõnd tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sellel ravimil on mõõdukas toime teie võimele juhtida autot või kasutada tööriistu ja masinaid, sest üks Xtandi kõrvaltoimetest on krambihood. Kui teil on kõrgem risk krambihooegade tekkeks (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), pidage nõu oma arstiga.

### **Xtandi sisaldab sorbitooli**

See toode sisaldab ühe pehmekapsli kohta 57,8 mg sorbitooli (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

## **3. Kuidas Xtandi't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Tavaline annus on 160 mg (neli pehmekapslit), võtta üks kord päevas iga päev samal ajal.

### **Xtandi võtmine**

- Neelake pehmekapslid tervelt veega alla.
- Ärge närige, lahustage ega avage pehmekapsleid enne neelamist.
- Xtandi võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma.

Teie arst võib teile samaaegselt Xtandi'ga määrata ka teisi ravimeid.

### **Kui te võtate Xtandi't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate ettenähtust rohkem pehmekapsleid, lõpetage Xtandi võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud krambihooegade ja teiste kõrvaltoimete tekke risk.



### **Kui te unustate Xtandi't võtta**

- Kui te unustate võtta Xtandi tavalisel ajal, võtke oma tavaline annus niipea, kui see teile meenub.
- Kui te unustate Xtandi võtta terve päeva jooksul, võtke oma tavaline annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate Xtandi võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, rääkige kohe oma arstiga.
- **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Xtandi võtmise**

Ärge katkestage Xtandi võtmist enne, kui arst teile seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Krambihood**

5-l igast 1000-st Xtandi't võtvast inimesest ja vähem kui ühel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud krambihoogudest.

Krambihood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem krambihoogude tekkerisk (vt lõik 2).

**Kui teil tekivad krambihood**, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

### **Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)**

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib krambihoog, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed on:

### **Väga sagedad** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Väsimus, peavalu, kuumahood, kõrge vererõhk

### **Sagedad** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kukkumised, luumurrud, ärevustunne, kuiv nahk, sügelus, mäluprobleemid, rinnanäärmete suurenemine meestel (günekomastia), rahutute jalgade sündroom (kontrollimatu tung ühte kehaosa, tavaliselt jalga, liigutada), vähene keskendumisvõime, unustamine

### **Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Hallutsinatsioonid, raske selgelt mõelda, vähe valgeid vererakke

### **Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lihavalu, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu, muutused EKG-s (QT-intervalli pikenemine), seedehäire (sh iiveldus), lööve, oksendamine, huulte, keele ja/või kurgu paistetud, vereliistakute sisalduse vähenemine veres (mis suurendab verejooksu ja veritsuse riski), kõhulahtisus.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Xtandi't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud papist voldikul ja väliskarbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge võtke pehmekapsleid, mis lekivad, on kahjustatud või millel on märke võltsimisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Xtandi sisaldab**

- Toimeaine on ensalutamiid. Üks pehmekapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.
- Teised pehmekapsli koostisained on kaprülokaproüülmakrogoolglütseriidid, butüülhüdrosüanisoos (E320) ja butüülhüdrosütolueen (E321).
- Kapsli kesta koostisained on želatiin, sorbitooli-sorbitani lahus (vt lõik 2), glütserool, titaandioksiid (E171) ja puhastatud vesi.
- Tindi koostisosad on must raudoksiid (E172) ja polüvinüülakrylaat.

#### **Kuidas Xtandi välja näeb ja pakendi sisu**

- Xtandi pehmekapslid on valged kuni valkjad piklikud pehmekapslid (ligikaudu 20 mm × 9 mm), mille ühel küljel on musta tindiga kiri „ENZ“.
- Iga karp sisaldab 112 pehmekapslit 4 blistriga voldikpakendis, millest igauks sisaldab 28 pehmekapslit.

#### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

#### **Lietuva**

Astellas Pharma a/s  
Danija  
Tel: +45 4343 0355

**България**  
Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 862 53 72

**Česká republika**  
Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

**Danmark**  
Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**  
Astellas Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)89 454401

**Eesti**  
Astellas Pharma a/s  
Taani  
Tel: +45 4343 0355

**Ελλάδα**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**  
Astellas Pharma S.A.  
Tel: + 34 91 4952700

**France**  
Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Hrvatska**  
Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1 670 01 02

**Ireland**  
Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**  
Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 02 921381

**Κύπρος**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Luxembourg/Luxemburg**  
Astellas Pharma B.V.Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

**Magyarország**  
Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 577 8200

**Malta**  
E.J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 447184

**Nederland**  
Astellas Pharma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5455745

**Norge**  
Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**  
Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 8772668

**Polska**  
Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 225451 111

**Portugal**  
Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**  
S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

**Slovenija**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 14011 400

**Slovenská republika**  
Astellas Pharma s.r.o.,  
Tel: + 421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**  
Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

**Sverige**  
Astellas Pharma AB  
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**Latvija**

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

**Infoleht on viimati koostõlastatud KK/AAAA.**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid ensalutamiid

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xtandi kasutamist
3. Kuidas Xtandi't võetakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xtandi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse

Xtandi sisaldab toimeainena ensalutamiidi. Xtandi't kasutatakse täiskasvanud meestel, kelle eesnäärmevähk on levinud teistesse kehaosadesse.

#### Kuidas Xtandi töötab

Xtandi on ravim, mis blokeerib hormoonide, mida nimetatakse androgeenideks (nagu testosteroon), tegevuse. Blokeerides androgeenid, lõpetab ensalutamiid eesnäärme vähirakkude kasvamise ja jagunemise.

#### 2. Mida on vaja teada enne Xtandi kasutamist

##### Ärge võtke Xtandi't:

- kui olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rase või plaanite rasedust (vt „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

##### Krambihood

5-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad Xtandi't, ja vähem kui ühel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krambihoogudest (vt ka „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool ning lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Teil võib olla suurem risk krambihoogude tekkeks:

- kui teil on varem esinenud krambihooge
- kui teil on olnud raske peavigastus või varasem peatrauma
- kui teil on olnud teatud tüüpi insult
- kui teil on olnud ajukasvaja või vähi siirded ajus
- kui te joote väga suurtes kogustes alkoholi, kas regulaarselt või aeg-ajalt

- kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada krampihooge või mis võib suurendada krampihoogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool)

Kui teil tekivad ravi ajal krampihood:

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

#### Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES. Kui teil tekib krampihoog, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage enne Xtandi võtmist nõu oma arstiga,

- kui võtate ravimeid, mis hoiavad ära trombide teket (nt varfariin, atsenokumarool)
- kui te võtate keemiaravi ravimeid nagu dotsetakseeli
- kui teil on probleeme maksaga
- kui teil on probleeme neerudega

Palun öelge oma arstile, kui teil on mõni järgmine haigus:

Südame või veresoonte haigus, sealhulgas südame rütmihäire (arütmia), või kui te kasutate ravimeid nende haiguste raviks. Xtandi kasutamine võib suurendada südame rütmihäirete tekke riski.

Kui te olete ensalutamiidi suhtes allergiline, võib see põhjustada keele, huulte või kõri turset. Kui te olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline, ärge Xtandit kasutage.

**Kui midagi ülalloeletust kehtib teie kohta või te kahtlustate seda, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.**

#### **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

#### **Muud ravimid ja Xtandi**

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Te peate teadma võetavate ravimite nimesid. Kandke kaasas nende nimekirja, et saaksite seda arstile näidata, kui teile määratakse uus ravim. Ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi võtmist, enne kui olete rääkinud arstiga, kes kirjutab teile välja Xtandi.

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Xtandiga koos võtmisel võivad need ravimid tõsta krampihoogude riski:

- teatud astma- ja muude hingamisteede haiguste ravimid (nt aminofülliin, teofülliin)
- teatud psühhiaatriliste häirete, nt depressiooni ja skisofreenia ravimid (nt klosapiin, olansapiin, risperidoon, tsiprasidoon, bupropioon, liitium, kloorpromasiin, mesoridasiin, tioridasiin, amitriptülliin, desipramiin, doksepiin, imipramiin, maprotiilin, mirtasapiin)
- teatud valuvastased ravimid (nt petidiin)

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Need ravimid võivad mõjutada Xtandi toimet või võib Xtandi mõjutada nende ravimite toimet.

Need ravimid:

- alandavad kolesteroolitaset (nt gemfibrosiil, atorvastatiin, simvastatiin)
- vaigistavad valu (nt fentanüül, tramadool)
- ravivad vähki (nt kabasitakseel)
- ravivad epilepsiat (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- ravivad teatud psühhiaatrilisi häireid, nt rasket ärevushäiret või skisofreeniat (nt diasepaam,

- midasolaam, haloperidool)
- ravivad unehäireid (nt zolpideem)
- ravivad südamehaigusi või alandavad vererõhku (nt bisoprolool, digoksiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, propranolool, verapamiil)
- ravivad tõsiseid põletikulisi haigusi (nt deksametasoon, prednisoloon)
- ravivad HIV-nakkust (nt indinaviir, ritonaviir)
- ravivad bakteriaalseid nakkusi (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- ravivad kilpnäärme häireid (nt levotüroksiin)
- ravivad podagrat (nt kolhitsiin)
- hoiavad ära südamehaigusi või insulite (dabigatraan-eteksilaat)

Xtandi võib muuta teatud ravimite toimet, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool), või võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski, kui seda kasutatakse koos mõnede teiste ravimitega, (nt metadoon (kasutatakse valu leevendamiseks ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiin (antibiootikum), antipsühhootikumid (kasutatakse raskete psüühiliste häirete raviks)).

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda ülal nimetatud ravimitest. Xtandi või teiste teie poolt võetavate ravimite annust võib olla vaja muuta.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

- **Xtandi ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.** Kui seda ravimit kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist. Seda ravimit ei tohi kasutada naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või imetavad.
- See ravim võib mõjutada meeste viljakust.
- Kui olete seksuaalsuhtes rasestuda võiva naisega, kasutage selle ravimi kuuri ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kondoomi ja veel mõnd tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sellel ravimil on mõõdukas toime teie võimele juhtida autot või kasutada tööriistu ja masinaid, sest üks Xtandi kõrvaltoimetest on krambihood. Kui teil on kõrgem risk krambihooegade tekkeks (vt lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“), pidage nõu oma arstiga.

## **3. Kuidas Xtandi't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Tavaline annus on 160 mg (neli 40 mg õhukese polümeerikattega tabletti või kaks 80 mg õhukese polümeerikattega tabletti), võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal.

### **Xtandi võtmine**

- Neelake tabletid tervelt veega alla.
- Ärge närige ega lahustage tablette enne neelamist.
- Xtandi võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma.

Teie arst võib teile samaaegselt Xtandi'ga määrata ka teisi ravimeid.

### **Kui te võtate Xtandi't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette, lõpetage Xtandi võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud krambihooegade ja teiste kõrvaltoimete tekke risk.

### **Kui te unustate Xtandi't võtta**

- Kui te unustate võtta Xtandi tavalisel ajal, võtke oma tavaline annus niipea, kui see teile meenub.
- Kui te unustate Xtandi võtta terve päeva jooksul, võtke oma tavaline annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate Xtandi võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, rääkige kohe oma arstiga.
- **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Xtandi võtmise**

Ärge katkestage Xtandi võtmist enne, kui arst teile seda ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Krambihood**

5-l igast 1000-st Xtandi't võtvast inimesest ja vähem kui ühel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud krambihoogudest.

Krambihood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem krambihoogude tekkerisk (vt lõik 2).

**Kui teil tekivad krambihood**, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

### **Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)**

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib krambihoog, süvenev peavalu, segasus, pimedus või muud nägemisprobleemid, palun võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.

### **Teised võimalikud kõrvaltoimed on:**

**Väga sagedad** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Väsimus, peavalu, kuumahood, kõrge vererõhk

**Sagedad** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kukkumised, luumurrud, ärevustunne, kuiv nahk, sügelus, mäluprobleemid, rinnanäärmete suurenemine meestel (günekomastia), rahutute jalgade sündroom (kontrollimatu tung ühte kehaosa, tavaliselt jalga liigutada), vähene keskendumisvõime, unustamine

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Hallutsinatsioonid, raske selgelt mõelda, vähe valgeid vererakke

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lihavalu, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu, muutused EKG-s (QT-intervalli pikenemine), seedehäire (sh iiveldus), lööve, oksendamine, huulte, keele ja/või kurgu paistetuse, vereliistakute sisalduse vähenemine veres (mis suurendab verejooksu ja veritsuse riski), kõhulahtisus.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.



## 5. Kuidas Xtandi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud papist voldikul ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Xtandi sisaldab

Toimeaine on ensalutamiid.

Üks Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Üks Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Teised õhukese polümeerikattega tablettide koostisosad on:

- Tableti sisu: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.
- Tableti kate: hüpromelloos, talk, makrogool 8000, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

See ravim sisaldab ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (vähem kui 23 mg), seega võib öelda, et see on põhiliselt „naatriumivaba“.

### Kuidas Xtandi välja näeb ja pakendi sisu

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 40“. Iga karp sisaldab 112 tabletti 4 blistriga voldikus, millest igaüks sisaldab 28 tabletti.

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 80“.

Iga karp sisaldab 56 tabletti 4 blistriga voldikus, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

### Lietuva

Astellas Pharma a/s  
Danija  
Tel: +45 4343 0355

**България**  
Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 862 53 72

**Česká republika**  
Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

**Danmark**  
Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**  
Astellas Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)89 454401

**Eesti**  
Astellas Pharma a/s  
Taani  
Tel: +45 4343 0355

**Ελλάδα**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**  
Astellas Pharma S.A.  
Tel: + 34 91 4952700

**France**  
Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Hrvatska**  
Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1 670 01 02

**Ireland**  
Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**  
Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 02 921381

**Κύπρος**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Luxembourg/Luxemburg**  
Astellas Pharma B.V.Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

**Magyarország**  
Astellas Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 577 8200

**Malta**  
E.J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 447184

**Nederland**  
Astellas Pharma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5455745

**Norge**  
Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**  
Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 8772668

**Polska**  
Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 225451 111

**Portugal**  
Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**  
S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

**Slovenija**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 14011 400

**Slovenská republika**  
Astellas Pharma s.r.o.,  
Tel: + 421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**  
Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

**Sverige**  
Astellas Pharma AB  
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**Latvija**

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

**Infoleht on viimati koostõlastatud KK/AAAA.**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.