

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg pehmeä kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi pehmeä kapseli sisältää 52,4 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Valkoinen tai lähes valkoinen pehmeä kapseli (noin 20 mm x 9 mm), johon on toiselle puolelle painettu mustalla musteella merkintä "ENZ".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xtandi on tarkoitettu:

- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää ja jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoido ei ole vielä kliinisesti tarpeellista (ks. kohta 5.1)
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää ja joiden tauti on edennyt dosetakselihoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Entsalutamidin suositeltu annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kapselia) kerran päivässä suun kautta.

Kemiallista kastreatiota jollakin LHRH-analogilla on jatkettava hoidon aikana sellaisilla potilailla, joita ei ole kastrotu kirurgisesti.

Jos potilas unohtaa ottaa Xtandi-annoksen normaaliin aikaan, hänen on otettava se niin pian kuin mahdollista. Jos potilaalta jää päiväannos kokonaan ottamatta, hoitoa tulee jatkaa seuraavana päivänä normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutus, joka vastaa toksisuus-kriteeristön astetta ≥ 3 tai haittavaikutus on sietämätön, hoito on keskeytettävä viikon ajaksi tai kunnes oireet lievittyvät asteelle ≤ 2 , ja jatkettava sitten hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella (120 mg tai 80 mg), mikäli se on perusteltua.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP2C8:n estäjää, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava käyttämään samaa entsalutamidiannosta kuin ennen CYP2C8:n estäjän käyttöä (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh-luokka A, B tai C). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin havaittu lääkkeen puoliintumisajan pidentymistä (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää entsalutamidia pediatrisille potilaille, sillä valmiste on tarkoitettu niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää.

Antotapa

Xtandi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kera joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epileptisen kohtauksen riski

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Xtandi-valmistetta potilaille, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia tai muita altistavia tekijöitä, joita ovat esimerkiksi – niihin kuitenkaan rajoittumatta – seuraavat: piilevä aivovamma, aivohalvaus, primääriset aivokasvaimet tai aivojen etäpesäkkeet tai alkoholismi. Epileptisen kohtauksen riski voi lisäksi kasvaa potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita. Päätös hoidon jatkamisesta epileptisiä kohtauksia saavilla potilailla on tehtävä tapauskohtaisesti.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Xtandi-valmistetta saaneilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES)(ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjautuva neurologinen häiriö, johon saattaa liittyä nopeasti eteneviä oireita, kuten kouristuksia, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä, joihin saattaa liittyä hypertensio. PRES-oireyhtymän diagnoosin varmistus edellyttää aivojen kuvantamista, mieluiten magneettikuvauksella. Xtandi-valmisteen lopettamista suositellaan potilaille, joille kehittyy PRES.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Entsalutamidi on voimakas entsyymi-indusori ja saattaa heikentää useiden yleisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet on tästä syystä tarkistettava entsalutamidihoitoa aloitettaessa. Entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat monien metaboloivien entsyymien herkkiä substraatteja tai kuljettajia (ks. kohta 4.5), tulee yleisesti välttää, jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella.

Samanaikaista käyttöä varfariinin ja kumariinin kaltaisten antikoagulanttien kanssa on vältettävä. Jos Xtandi-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin metaboloiman antikoagulantin (esimerkiksi varfariinin tai asenokumarolin) kanssa, INR (*International Normalised Ratio*)-arvon lisäseuranta on tarpeen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, sillä entsalutamidin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu puoliintumisajan pidentymistä, joka mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa. Tämän havainnon kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. On kuitenkin odotettavissa, että vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen kestää kauemmin, ja maksimaalisen farmakologisen vaikutuksen saavuttamiseen sekä entsyymi-induktion käynnistymiseen ja estoon kuluva aika (ks. kohta 4.5) saattaa lisääntyä.

Äskettäin todettu sydän- ja verisuonisairaus

Vaiheen 3 tutkimuksista jätettiin pois potilaat, joilla oli hiljattain (6 kuukauden sisällä) ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris (3 kuukauden sisällä), NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei vasemman kammion ejektiofraktio LVEF ollut $\geq 45\%$), bradykardia tai huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine. Tämä on otettava huomioon, jos Xtandi-valmistetta annetaan näille potilaille.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa

Niillä potilailla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on tähän altistavia riskitekijöitä ja jotka käyttävät samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkäreiden tulee ennen Xtandi-hoidon aloittamista arvioida käytön hyöty-riskisuhdetta, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta.

Käyttö kemoterapian kanssa

Xtandi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole todettu. Samanaikaisesti annetulla entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5): dosetakselin aiheuttaman neutropenian lisääntymistä ei voida silti sulkea pois.

Apuaineet

Xtandi sisältää sorbitolia (E420). Harvinaista perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastavien ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita, jotka voivat ilmetä esimerkiksi - niihin kuitenkaan rajoittumatta – kielen, huulien tai nielun turvotuksena, on todettu entsalutamidin yhteydessä (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat entsalutamidiin

CYP2C8-entsyymin estäjät

CYP2C8-entsyymillä on tärkeä merkitys entsalutamidin eliminaatiossa ja entsalutamidin aktiivisen metaboliitin muodostumisessa. Kun voimakasta CYP2C8:n estäjää, gemfibrotsiiliä, annettiin suun kautta (600 mg kahdesti vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 326 %, kun taas entsalutamidin C_{\max} -arvo laski 18 %. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 77 % ja C_{\max} -arvot laskivat 19 %. Voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esimerkiksi gemfibrotsiili) käyttöä on vältettävä tai noudatettava varovaisuutta niiden käytössä entsalutamidihoidon aikana. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymin merkitys entsalutamidin metaboliassa ei ole erityisen keskeinen. Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää, itrakonatsolia, annettiin suun kautta (200 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 41 %, mutta C_{\max} -arvo ei muuttunut. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 27 %, kun taas C_{\max} -arvot pysyivät samana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien induorit

Kun keskivoimakasta CYP2C8:n ja voimakasta CYP3A4:n induoria, rifampisiinia, annettiin suun kautta (600 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo laski 37 %, mutta C_{\max} -arvo ei muuttunut. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP2C8:n tai CYP3A4:n induorien kanssa.

Mahdollisuus, että entsalutamidi vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Entsyymi-induktio

Entsalutamidi on voimakas induori ja lisää monien entsyymien ja kuljettajien synteesiä; tämän vuoksi yhteisvaikutus monien yleisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja tai kuljettajia, on odotettavissa. Plasmapitoisuuksien lasku saattaa olla huomattava ja johtaa kliinisen tehon häviämiseen tai alentumiseen. On myös olemassa riski, että aktiivisten metaboliittien muodostuminen lisääntyy. Entsyymeihin, joihin saattaa liittyä induktiota, lukeutuvat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasientsyymi (UGT - glukuronidi konjugaattientsyymi). Kuljettajaproteiini P-gp saattaa myös induktoitua, kuten luultavasti myös muut kuljettajat, esim. monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2), rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas induori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n induori. Kun entsalutamidia (160 mg kerran vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti kerta-annoksena suun kautta annettujen sensitiivisten CYP-substraattiannosten kanssa eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa, midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) AUC-arvo laski 86 %, S-varfariinin (CYP2C9-substraatti) AUC-arvo laski 56 % ja omepratsolin (CYP2C19-substraatti) AUC-arvo laski 70 %. UGT1A1-induktiota on saattanut myös esiintyä. Metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Xtandi-valmisteella (160 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin (75 mg/m² infuusiona joka 3. viikko) farmakokinetiikkaan. Dosetakselin AUC-arvo pieneni 12 % [geometristen keskiarvojen suhde (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)] ja C_{\max} -arvo pieneni 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Yhteisvaikutuksia on odotettavissa tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka eliminoituvat metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta. Jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta

merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella, näitä lääkevalmisteita tulee välttää tai käyttää varoen. Parasetamolien käytön jälkeen ilmenevän maksavaurion riskin epäillään olevan suurempi potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet entsyymi-induktoreita.

Lääkevalmisteryhmiin, joihin saattaa olla vaikutusta, sisältyvät seuraavat - näihin kuitenkin rajoittumatta:

- Kipulääkkeet (esimerkiksi fentanyyli, tramadoli)
- Antibiootit (esimerkiksi klaritromysiini, doksisykliini)
- Syöpälääkkeet (esimerkiksi kabatsitakseli)
- Antikoagulantit (esimerkiksi asenokumaroli, varfariini)
- Epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- Antipsykootit (esimerkiksi haloperidoli)
- Beetasalpaajat (esimerkiksi bisoprololi, propranololi)
- Kalsiumkanavan salpaajat (esimerkiksi diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- Sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini)
- Kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-viruslääkkeet (esimerkiksi indinaviiri, ritonaviiri)
- Unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- CYP3A4-entsyymien metaboloimat statiinit (esimerkiksi atorvastatiini, simvastatiini)
- Kilpirauhaslääkkeet (esimerkiksi levotyroksiini)

Entsalutamidin täysi induktiopotentiali saatetaan saavuttaa vasta noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, kun entsalutamidin vakaa pitoisuus plasmassa on saavutettu. Indusoivaa vaikutusta saattaa tosin esiintyä jo aiemminkin. Mikäli potilaat käyttävät lääkkeitä, jotka ovat CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-substraatteja, entsalutamidihoidon ensimmäisen kuukauden aikana on arvioitava, onko farmakologinen teho vähentynyt (tai kasvanut tapauksissa, joissa lääke muodostaa aktiivisia metaboliitteja), ja annoksen muuttamista on tarvittaessa harkittava. Entsalutamidin pitkän puoliintumisajan (5,8 vrk, ks. kohta 5.2) vuoksi entsyymeihin kohdistuvat vaikutukset voivat jatkua jopa yli kuukauden ajan entsalutamidihoidon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla tarpeen entsalutamidihoitoa lopetettaessa.

CYP1A2- ja CYP2C8-substraattit

Entsalutamidi (160 mg kerran vuorokaudessa) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää kofeiinin (CYP1A2-substraatti) tai pioglitatsonin (CYP2C8-substraatti) AUC- tai C_{max} -arvon muutosta. Pioglitatsonin AUC-arvo nousi 20 % ja C_{max} -arvo laski 18 %. Kofeiinin AUC-arvo laski 11 % ja C_{max} -arvo 4 %. Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun CYP1A2- tai CYP2C8-substraattia käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

P-gp-substraattit

In vitro -tiedot osoittavat, että entsalutamidi saattaa olla effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Entsalutamidin vaikutusta P-gp-substraatteihin ei ole arvioitu *in vivo*; kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi saattaa kuitenkin saada aikaan P-gp:n induktion aktivoimalla pregnaani X-reseptorin (PXR). Käytettäessä lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea ja jotka ovat P-gp-substraatteja (esimerkiksi kolkisiini, dabigatraanieteksilatti, digoksiini), on syytä noudattaa varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta optimaaliset pitoisuudet plasmassa pystytään säilyttämään.

BCRP-, MRP2-, OAT3- ja OCT1-substraatit

In vitro -tulosten perusteella BCRP:n, MRP2:n (ohutsuolessa) sekä orgaanisten anionien kuljettajan 3 (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettajan 1 (OCT1) (systemisesti) estymistä ei voida sulkea pois. Teoreettisesti näiden kuljettajien induktio on myös mahdollinen, eikä nettovaikutusta tunneta.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Xtandi-valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa [kuten luokkaan IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne.], on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus entsalutamidiin

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Xtandi-valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja, eikä tätä lääkevalmistettä ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Valmiste saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä (ks. kohta 5.3).

Miesten ja naisten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö entsalutamidia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Kondomia on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa. Kondomia ja sen lisäksi toista ehkäisymenetelmää on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidi on vasta-aiheista naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että entsalutamidi vaikuttaa urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Entsalutamidilla voi olla kohtalaista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä psyykkisiä ja neurologisia häirtäviä tapahtumia mukaan lukien epileptinen kohtaus on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4), tulee varoittaa ajamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyvästä riskistä. Tutkimuksia entsalutamidin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät haittavaikutukset ovat voimattomuus/uupumus, kuumat aallot, päänsärky ja korkea verenpaine. Muita huomattavia haittavaikutuksia ovat mm. kaatumiset, muut kuin patologiset murtumat, kognitiivinen häiriö ja neutropenia.

Epileptisiä kohtauksia esiintyi 0,5 %:lla entsalutamidilla hoidetuista, 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista ja 0,3 %:lla bikalutamidilla hoidetuista potilaista.

Entsalutamidilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

MedDRA elinjärjestelmä	Yleisyys
Veri ja imukudos	melko harvinainen: leukopenia, neutropenia tuntematon*: trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	tuntematon*: kielen turvotus, huulten turvotus, nielun turvotus
Yleisoireet	hyvin yleinen: astenia/uupumus
Psykykkiset häiriöt	yleinen: ahdistuneisuus melko harvinainen: näköhallusinaatiot
Hermosto	hyvin yleinen: päänsärky yleinen: muistin heikkeneminen, muistinmenetys, keskittymiskyvyn häiriö, levottomat jalat -oireyhtymä melko harvinainen: kognitiivinen häiriö, epileptinen kohtaus tuntematon*: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Sydän	tuntematon*: QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Sukupuolielimet ja rinnat	yleinen: gynekomastia
Verisuonisto	hyvin yleinen: kuumat aallot, korkea verenpaine
Ruoansulatuselimistö	tuntematon*: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen: kuiva iho, kutina tuntematon*: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleinen: murtumat** tuntematon*: myalgia, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu
Vammat ja myrkytykset	yleinen: kaatumiset

* Spontaanit raportit myyntiluvan myöntämisen jälkeen

** Mukaan lukien kaikki murtumat lukuun ottamatta patologisia murtumia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epileptiset kohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kymmenellä (0,5 %) päivittäin 160 mg entsalutamidia saaneesta 2051 potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneista yhdellä potilaalla

(< 0,1 %) sekä bikalutamidia saaneista yhdellä potilaalla (0,3 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Prekliiniset tiedot ja annoseskalaatiotutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että annos on tärkeä kohtausriskiä ennustava tekijä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptinen kohtaus tai joilla oli epileptisen kohtauksen riskitekijöitä.

AFFIRM-tutkimuksessa seitsemällä (0,9 %) 800:sta päivittäin 160 mg entsalutamidia kemoterapian jälkeen saaneesta potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneilla epileptisiä kohtauksia ei esiintynyt. Monilla kohtauksia saaneista potilaista esiintyi muita mahdollisia vaikuttavia tekijöitä, jotka ovat voineet lisätä potilaan kohtausriskiä. PREVAIL-tutkimuksessa yhdellä potilaalla (0,1 %) 871 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa ja jotka saivat päivittäin 160 mg entsalutamidia, ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (0,1 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Kontrolloiduissa bikalutamidi-tutkimuksissa kolme (0,8 %) 380:stä entsalutamidilla hoidetusta potilaasta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, ja yksi (0,3 %) 387:stä bikalutamidilla hoidetusta potilaasta sai epileptisiä kohtauksia.

Yhden potilasryhmän tutkimuksessa arvioitiin epileptisten kohtausten esiintymistiheyttä sellaisilla potilailla, joilla on kohtauksille altistavia tekijöitä (1,6 prosentilla oli aiemmin ollut kohtauksia). Kahdeksan 366:sta (2,2 %) entsalutamidilla hoidetusta potilaasta sai kohtauksen. Hoidon mediaanikesto oli 9,3 kuukautta.

Mekanismia, jonka välityksellä entsalutamidi mahdollisesti alentaa kohtauskynnystä, ei tunneta. Sillä saattaa kuitenkin olla yhteyttä *in vitro* -tutkimusten tuloksiin, jotka osoittavat, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GABA-reseptoriin ja voivat estää sen aktivoiman kloridikanavan aukeamisen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Entsalutamidille ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä entsalutamidin käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja ja on huomioitava valmisteiden puoliintumisaika, joka on 5,8 vrk. Potilaalla voi olla suurentunut epileptisen kohtauksen riski yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet
ATC-koodi: L02BB04

Vaikutusmekanismi

Eturauhassyövän tiedetään olevan androgeeniherkkä ja reagoivan androgeenireseptorin signaalivälitystä estävään hoitoon. Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi niin matala, että sitä olisi jopa mahdoton havaita, tauti jatkaa leviämistään androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta. Syöpäsolun kasvuun vaikuttavassa androgeenireseptorisignaaloinnissa keskeistä on tumatranslokaatio ja sitoutuminen DNA:han. Entsalutamidi on potentti androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä, joka salpaa androgeenireseptorin signaalireitin useasta kohdasta. Entsalutamidi estää kilpailevasti androgeenejä sitoutumasta androgeenireseptoreihin, estää aktivoituneiden reseptorien tumatranslokaatiota ja estää aktivoituneen androgeenireseptorin vaikutusta DNA:han jopa tilanteissa,

joissa androgeenireseptori on yli-ilmentynyt, sekä eturauhassyöpäsoluissa, jotka ovat resistenttejä anti-androgeeneille. Entsalutamidi vähentää eturauhassyöpäsolujen kasvua ja voi aiheuttaa solukuolemaa ja kasvaimen regressiota. Prekliinisten tutkimusten mukaan entsalutamidilla ei ole androgeenireseptori-agonistista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (AFFIRM) osallistui potilaita, joiden aiempi solunsalpaajahoito (dositaksieli) oli epäonnistunut. Tutkimuksessa potilaiden seerumin PSA-taso aleni vähintään 50 % lähtötilanteesta 54 %:lla entsalutamidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Toisessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (PREVAIL) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 78,0 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (TERRAIN) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 82,1 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden 20,9 % (ero = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 9785-CL-0410 tutkittiin vain sellaista potilasryhmää, jota oli aiemmin hoidettu vähintään 24 viikkoa abirateronilla (ja predisonilla). PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,4 %:lla potilaista. PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,1 %:lla siinä ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saanut solunsalpaajahoitoa, ja 23,2 %:lla siinä ryhmässä, joka oli aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Entsalutamidin tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], joihin osallistui progressiivista metastaattista eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla androgeenideprivaatiohoito [luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogilla tai bilateraalisen orkiektomian jälkeen] oli epäonnistunut. PREVAIL-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, kun AFFIRM-tutkimukseen otettiin aiemmin doketakselia saaneita potilaita. Kaikki potilaat jatkoivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty bilateraalinen orkiektomia. Aktiivisessa hoitohaarassa Xtandi-valmistetta annettiin suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa. Molemmissa kliinisissä tutkimuksissa verrokkihaaran potilaat saivat lumelääkettä ja potilaat saivat ottaa prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta).

Pelkistä seerumin PSA-pitoisuuden muutoksista ei voida aina ennustaa kliinistä hyötyä. Sen vuoksi molemmissa tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkaisivat tutkimushoidossaan siihen asti, että keskeyttämiskriteerit täyttyisivät. Kummankin tutkimuksen keskeyttämiskriteerit on lueteltu alla.

MDV3100-03 (PREVAIL) -tutkimus (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa)

Yhteensä 1717 oireetonta tai lievästi oireilevaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) samaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 872) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 845). Tutkimukseen saivat osallistua myös potilaat, joilla oli viskeraalinen sairaus, potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka 1 tai 2) ja epileptisten kohtausten kynnystä alentavia lääkkeitä käyttävät potilaat. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia tai joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila ja potilaat, joilla oli eturauhassyöpästä johtuvaa kohtalaista tai vaikeaa kipua. Tutkimushoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (radiologisesti vahvistettu eteneminen, luustoon liittyvä tapahtuma tai kliininen eteneminen) ja sytotoksisen kemoterapian tai kokeiluasteella olevan lääkehoidon aloittamiseen tai kestävästi toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 42-93) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 77 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia ja 11 % muita tai rotu tuntematon. ECOG-toimintakykyluokka oli kuudellakymmenelläkahdeksalla prosentilla (68 %) potilaista 0 ja 32 %:lla vastaavasti 1. Lähtötilanteen kipuarvio oli 0-1 (oireeton) 67 %:lla potilaista ja 2-3 (lievästi oireileva) 32 %:lla potilaista lyhyen BPI-lomakkeen (Brief Pain Inventory) avulla arvioituna (pahin kipu viimeisten 24 tunnin aikana asteikolla 0 -10). Noin 45 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus tutkimuksen aloitusvaiheessa ja 12 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS). Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hoidon hyötyä arvioitiin myös seuraavien kriteerien avulla: aika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen, paras pehmytkudoksen kokonaisvaste, aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan, PSA-vaste (≥ 50 %:n lasku lähtötilanteesta), aika PSA-pitoisuuden perustuvaan etenemiseen ja aika FACT-P:n kokonaispistemäärän heikkenemiseen.

Radiologista etenemistä arvioitiin käyttämällä peräkkäisiä kuvantamistutkimuksia siten kuin on määritelty Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) -kriteereissä (luuston osalta) ja/tai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) -kriteereissä (pehmytkudosleesioiden osalta). rPFS:n analyysissä käytettiin sentraalisesti tarkistettua radiologisesti havainnoidun etenemisen arviointia.

Ennalta määrätty kokonaiselossaoloajan välianalyysi, kun kuolemantapauksia oli todettu 540, osoitti, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden. Kuolemanriski väheni 29,4 % [riskisuhde = 0,706, (95 %:n luottamusväli: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Päivitetty elinaika-analyysi tehtiin sen jälkeen, kun kuolemantapauksia oli todettu 784. Tästä analyysistä saadut tulokset vastasivat välianalyysin tuloksia (taulukko 2, kuva 1). Päivitetystä analyysistä 52 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 81 % plasebolla hoidetuista potilaista oli saanut jatkohoitoa metastaattiseen kastratioresistenttiin eturauhassyöpään (CRPC), mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.

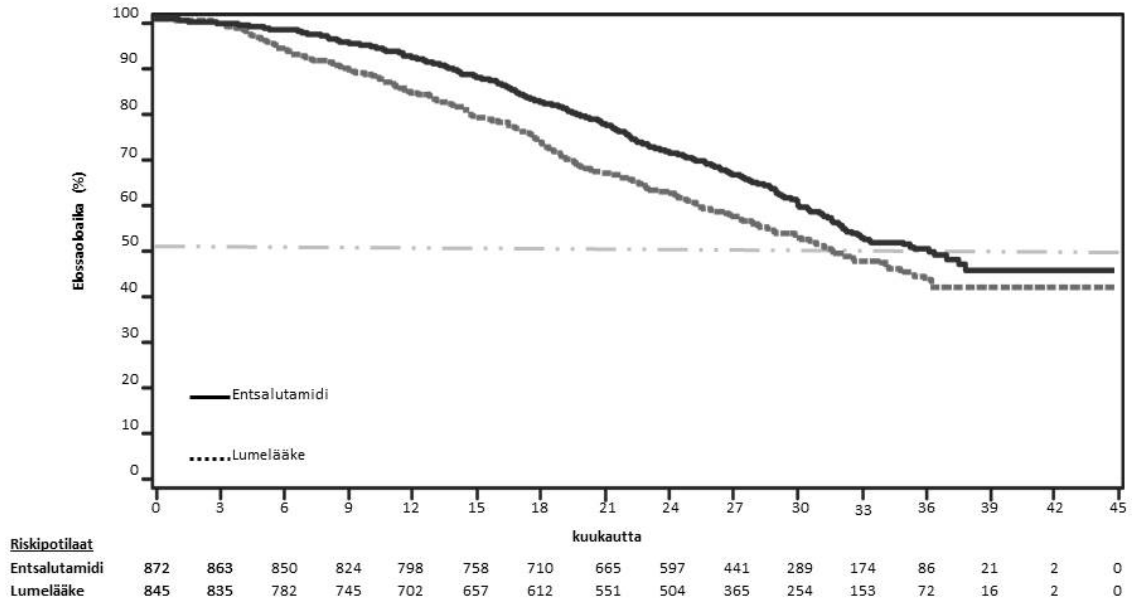
Taulukko 2: Joko entsalutamidi- tai lumelääkehoitoa PREVAIL-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (hoitoaikeen [Intent-to-Treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi N = 872	Lumelääke N = 845
Ennalta määrätty välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (95 %:n CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Päivitetty eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-arvo ^a	0,0002	
Riskisuhde (95 %:n CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

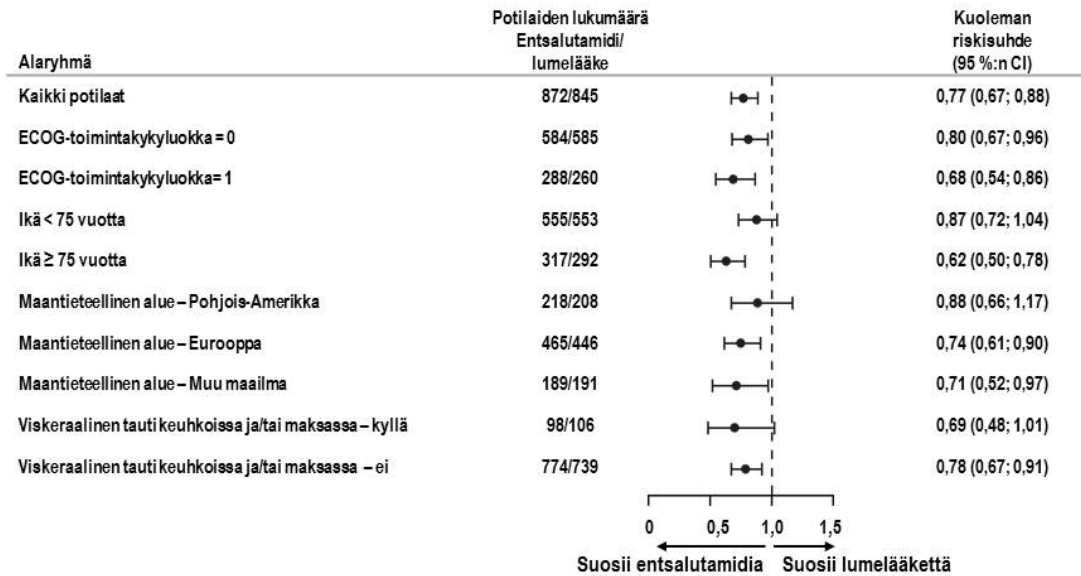
^a) P-arvo on johdettu stratifioimattomasta log rank testistä

^b) Riskisuhde on johdettu stratifioimattomasta suhteellisen riskin mallista. Riskisuhde <1 suosii entsalutamidia
NR (not reached): ei saavutettu

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, päivitettyyn kokonaiseloonjäämisanalyysiin perustuvat käyrät kokonaiseloaikalle PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [Intent-to-Treat] mukainen analyysi)



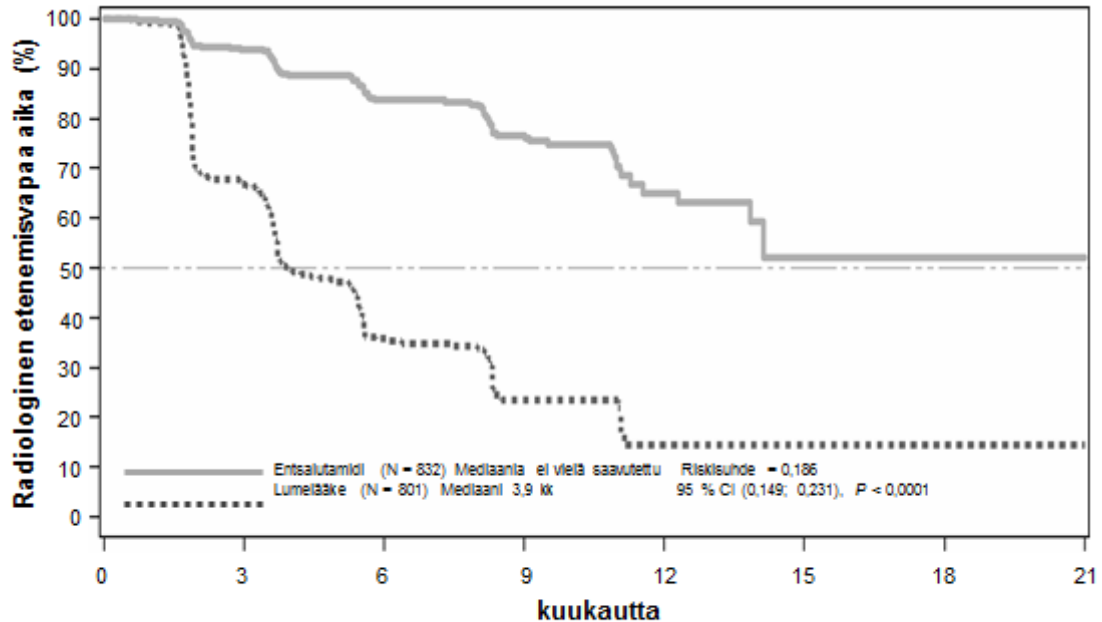
Kuva 2: Päivitetty analyysi kokonaiselossaoloajasta alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [Intent-to-Treat] mukainen analyysi)



Ennalta määrätty rPFS-analyysi osoitti hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää paranemista: radiologisen etenemisen tai kuoleman riski väheni 81,4 % [riskisuhde = 0,186 (95 %:n luottamusväli: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Entsalutamidihoitoa saaneista potilaista 118:lla (14 %) ja lumelääkettä saaneista 321:lla (40 %) ilmeni jokin tapahtuma. rPFS:n mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 13,8; ei saavutettu) entsalutamidihoitoa saaneessa ryhmässä ja se oli 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,7;5,4; ei saavutettu) lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä (kuva 3). Kaikissa ennalta määrättyissä potilasalaryhmissä (esim. ikä, lähtötilanteen ECOG-toimintakyky, lähtötilanteen PSA ja LDH, Gleasonin pistesumma diagnoosivaiheessa ja viskeraalinen sairaus seulontakäynnillä) havaittiin johdonmukainen rPFS-hyöty. Ennalta määrättyssä rPFS-analyysissä, joka perustui tutkijoiden suorittamaan radiologisen etenemisen arviointiin, todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista hoitoryhmien välillä: radiologisesti havaitun etenemisen tai kuoleman riski väheni 69,3 %

[riskisuhde = 0,307 (95 %:n luottamusväli: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. rPFS:n mediaani oli 19,7 kuukautta entsalutamidiryhmässä ja 5,4 kuukautta lumelääkeryhmässä.

Kuva 3: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, radiologista etenemisvapaata aikaa (rPFS) kuvaavat käyrät (hoitoaikeen [Intent-to-Treat] mukainen analyysi)



Riskipotilaat

Entsalutamidi	832	514	256	128	34	5	1	0
Lumelääke	801	305	79	20	5	0	0	0

Ensisijaisen analyysin suorittamishetkellä satunnaistettuja potilaita oli 1633.

Ensisijaisten tehon päätetapahtumien lisäksi myös seuraavissa prospektiivisesti määritellyissä päätetapahtumissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Mediaaniaika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 28,0 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,8 kuukautta (riskisuhde = 0,350, 95 %:n luottamusväli: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Niiden entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat objektiivisen pehmytkudosvasteen, osuus oli 58,8 % (95 %:n luottamusväli: 53,8; 63,7), kun lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 5,0 % (95 %:n luottamusväli: 3,0; 7,7). Objektiivisessa pehmytkudosvasteessa havaittu absoluuttinen ero entsalutamidi- ja lumelääkehaarojen välillä oli 53,9 % (95 %:n luottamusväli: 48,5 %; 59,1 %, $p < 0,0001$). Täydellisiä vasteita raportoitiin 19,7 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 1,0 %, ja osittaisia vasteita raportoitiin 39,1 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 3,9 %.

Entsalutamidi vähensi merkittävästi ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman riskiä 28 %:lla [riskisuhde = 0,718 (95 %:n luottamusväli: 0,610; 0,844) p -arvo $< 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin eturauhassyövän vuoksi tehty luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 587 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 389 tapahtumaa (66,3 %) liittyi luun sädehoitoon, 79 tapahtumaa (13,5 %) selkäytimen kompressioon, 70 tapahtumaa (11,9 %) patologiisiin luunmurtumiin, 45 tapahtumaa (7,6 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 22 tapahtumaa (3,7 %) luukirurgiaan.

Entsalutamidia saavilla potilailla todettiin merkitsevästi korkeampi PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (joka määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaviin potilaisiin: 78,0 % vs. 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG-kriteerien mukaisesti oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,8 kuukautta (riskisuhde = 0,169 (95 %:n luottamusväli: [0,147; 0,195], $p < 0,0001$).

Entsalutamidihoito pienensi FACT-P:n heikkenemisen riskiä 37,5 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$). Mediaaniaika FACT-P:n pienenemiseen oli 11,3 kuukautta entsalutamidiryhmässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä.

9785-CL-0222 (TERRAIN) -tutkimus (potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa)

TERRAIN-tutkimukseen osallistui 375 potilasta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemo- tai antiandrogeniterapiaa, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 184) tai 50 mg bikalutamidia (N = 191). Tautivapaan elinajan (PFS) mediaaniarvo oli entsalutamidipotilailla 15,7 kuukautta ja bikalutamidipotilailla 5,8 kuukautta [riskisuhde = 0,44 (95 % CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Tautivapaa elinaika määriteltiin päättyväksi johonkin seuraavista tapahtumista: radiologisesti määritetty taudin eteneminen, jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho, luustoon liittyvä tapahtuma, uuden antineoplastinen hoidon aloittaminen tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema. Tautivapaan elinajan piteneminen havaittiin johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä.

CRPC2 (AFFIRM) -tutkimus (aiemmin kemoterapiaa saaneet potilaat)

Entsalutamidin tehoa ja turvallisuutta metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet dosetakselia ja käyttivät LHRH-analogia tai joille oli tehty orkiektomia, arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 1199 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 800) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa (N = 399). Potilaat saivat käyttää prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta). Kumpaan tahansa tutkimushaaraan satunnaistettujen potilaiden tuli jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee (etenemiseksi määriteltiin radiologisesti vahvistettu eteneminen tai luustoon liittyvän tapahtuman esiintyminen) ja potilaalle aloitetaan uusi systeeminen antineoplastinen hoito tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta tai potilas keskeyttää hoidon.

Seuraavat potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat hyvin samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 41–92) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 93 % valkoihoisia, 4 % mustaihoisia, 1 % aasialaisia ja 2 % muita. ECOG-toimintakykyluokka oli 91,5 %:lla potilaista 0–1 ja 8,5 %:lla potilaista 2. Potilaista 28 %:lla kipu oli BPI (Brief Pain Inventory) -asteikolla arvioituna ≥ 4 (keskiarvo potilaan ilmoittamasta pahimmasta kivusta edellisten 24 tunnin aikana laskettuna seitsemän päivän ajalta ennen satunnaistamista). Useimmilla potilaista (91 %) oli etäpesäkkeitä luustossa ja 23 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa. Tutkimuksen aloitusvaiheessa 41 %:lla satunnaistetuista potilaista taudin havaittiin edenneen pelkästään PSA-pitoisuuden perusteella ja 59 %:lla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä. Lähtötilanteessa viisikymmentäyksi prosenttia (51 %) potilaista käytti bisfosfonaatteja.

AFFIRM-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila (ks. kohta 4.8) ja lääkkeitä, jonka tiedetään alentavan kohtauskynnystä, tai kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, hiljattain esiintynyt sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris, NYHA (New York Heart Association)

-luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei ejektiofraktio ollut $\geq 45\%$), kliinisesti merkittävä ventrikulaarinen arytmia tai eteis-kammiokatkos (ilman pysyvää sydämentahdistinta).

Tutkimussuunnitelman ennalta määritetyssä välianalyysissä 520 kuolemantapauksen jälkeen todettiin, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden (taulukko 3 ja kuvat 4 ja 5).

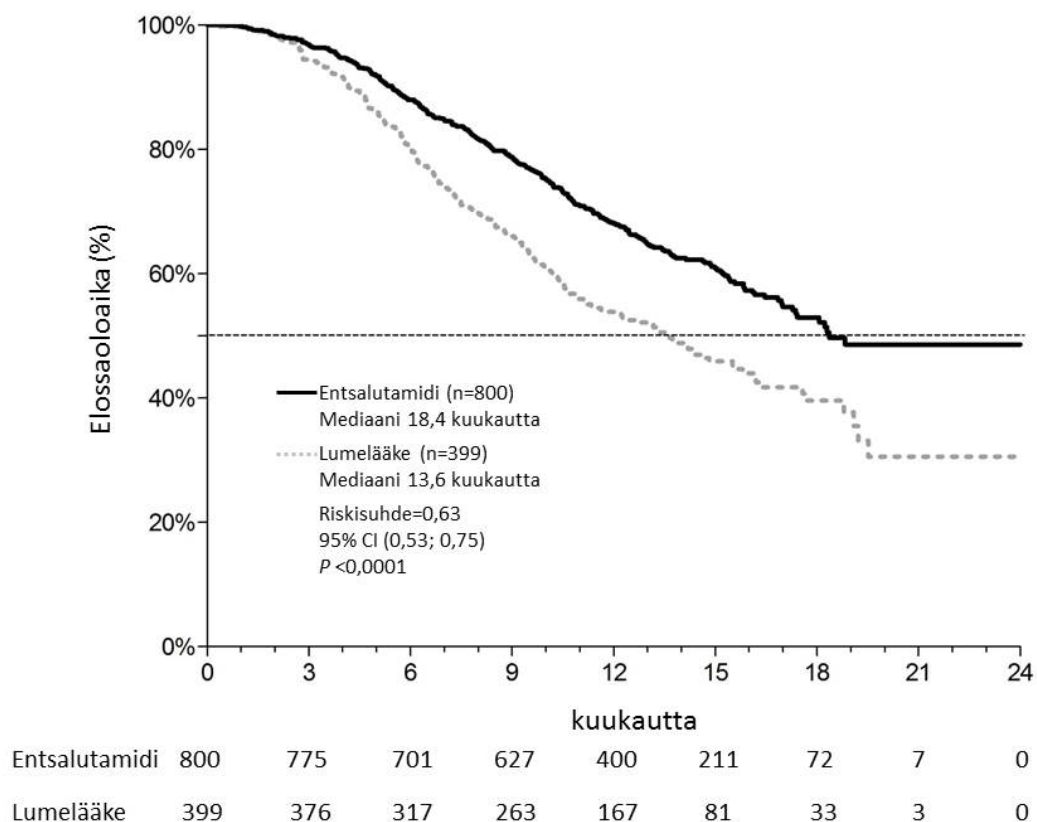
Taulukko 3: Joko entsalutamidia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 800)	Lumelääke (N = 399)
Kuolemantapauksia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p-arvo ^a	<0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

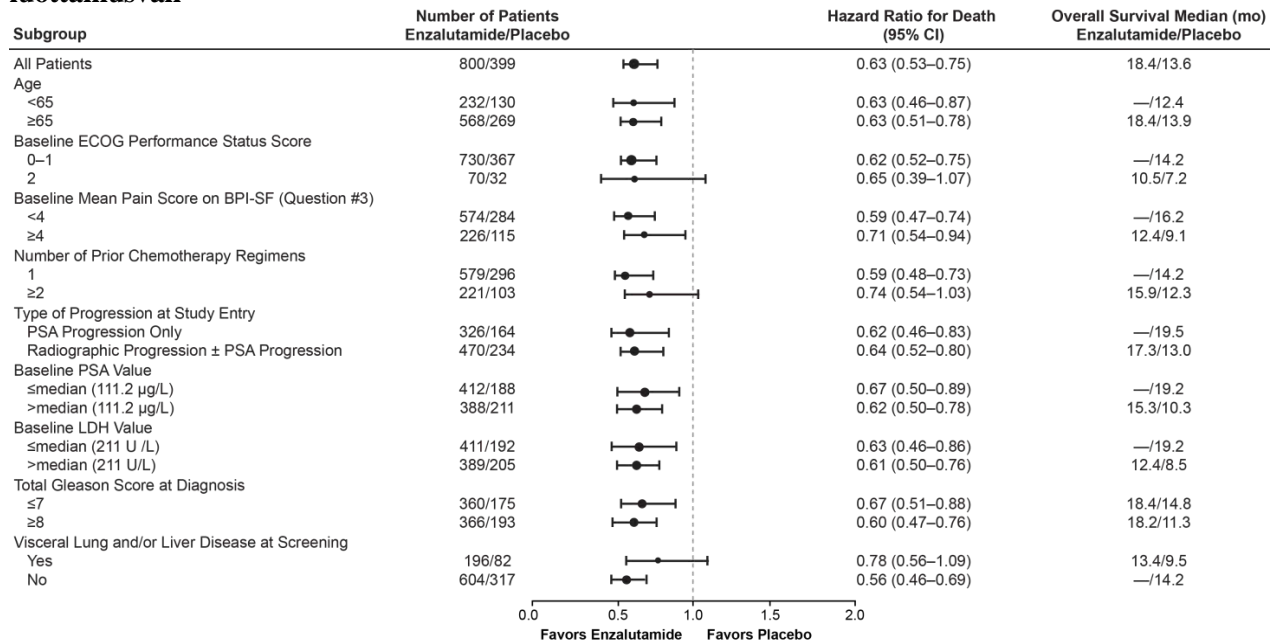
^a P-arvo on saatu ECOG-toimintakykyluokan (0–1 vs. 2) ja kipupisteiden keskiarvon (< 4 vs. ≥ 4) ositetusta log-rank-testistä.

^b Riskisuhde on saatu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista. Riskisuhde < 1 osoittaa entsalutamidin paremmuuden
NR, ei saavutettu (not reached)

Kuva 4: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, kokonaiselossaoloaikkaa kuvaavat käyrät AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 5: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin AFFIRM-tutkimuksessa - riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli



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

Kokonaiselossaoloajan havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätapahtumat (taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella, radiologinen etenemisvapaa aika [rPFS] ja aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan) olivat entsalutamidihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen.

Radiologista etenemisvapaata aikaa arvioitiin pehmytkudosmuutosten osalta RECIST v1.1 -kriteereillä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ja luuston osalta käyttäen luustokarttatutkimusta (2 tai useampia muutoksia). Entsalutamidihoitoa saaneilla radiologinen etenemisvapaa aika oli 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 2,9 kuukautta (riskisuhde = 0,404, 95 %:n luottamusväli: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Analyysiin sisältyi 216 kuolemantapausta, joihin ei liittynyt löydöstä taudin etenemisestä ja 645 kuolemantapausta, joihin liittyi löydös taudin etenemisestä. Löydöksistä 303 (47 %) oli pehmytkudosmuutoksia, 268 (42 %) luumuutoksia ja 74 (11 %) sekä pehmytkudos- että luumuutoksia.

Analyysi vahvisti, että PSA-pitoisuus pieneni 50 % tai 90 % entsalutamidia saaneilla potilailla (54 % ja 24,8 %), ja vastaavat luvut lumelääkettä saaneiden ryhmässä olivat 1,5 % ja 0,9 % ($p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuteen perustuvaan etenemiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,0 kuukautta (riskisuhde = 0,248, 95 %:n luottamusväli: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Mediaaniaika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 16,7 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 13,3 kuukautta (riskisuhde = 0,688, 95 %:n luottamusväli: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 448 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 277 tapahtumaa (62 %) liittyi luun sädehoitoon, 95 (21 %) selkäytimen kompressioon, 47 (10 %) patologiin luunmurtumiin, 36 (8 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 7 (2 %) luukirurgiaan.

9785-CL-0410-tutkimus (entsalutamidia abirateronin jälkeen potilaille, joilla on metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä)

Tutkimuksessa tutkittiin yhtä 214 potilaan ryhmää, jossa potilailla oli etenevä metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaat saivat entsalutamidia (160 mg kerran päivässä) vähintään 24 viikon abirateroniasetaatti- ja prednisonihoidon jälkeen. Tutkimukseen ensisijainen päätetapahtuma rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 6,1; 8,3). Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu. PSA-vaste (määrityksenä ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta) oli 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6)

Aiemmin solunsalpaahoitoa saaneiden 145 potilaan rPFS:n mediaani oli 7,9 kuukautta (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA-vaste oli 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9).

Niillä 69 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoidoa, rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA-vaste oli 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Joillain potilailla entsalutamidihoidon vaste oli abirateronihoidon jälkeen vähäinen, mutta tämän löydöksen syy on vielä tuntematon. Tutkimussuunnitelmassa ei saatu selvitettyä todennäköisesti hyötyviä potilaita, eikä sitä, missä järjestyksessä entsalutamidia ja abirateronia olisi paras antaa.

Läkkäät potilaat

Vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen osallistuneesta 1671:stä entsalutamidia saaneesta potilaasta 1261 potilasta (75 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 516 potilasta (31 %) oli iältään 75 vuotta tai vanhempia. Yleisluonteisia tehoa ja turvallisuutta koskevia eroja ei havaittu vanhempien ja nuorempien potilaiden välillä

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset entsalutamidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien eturauhassyövän hoidossa (ks. pediatria käyttöä koskevat tiedot kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Entsalutamidi liukenee heikosti veteen. Tässä valmisteessa entsalutamidin liukenemista lisäävät kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, jotka toimivat emulgaattorina/surfaktanttina. Prekliinisissä tutkimuksissa entsalutamidin imeytyminen lisääntyi, kun sitä liuotettiin kaprylokaproyyli-makrogoliglyserideihin.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa on tutkittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja terveillä mieshenkilöillä. Entsalutamidin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 5,8 vuorokautta (vaihteluväli 2,8–10,2 vuorokautta), ja vakaa tila saavutetaan noin kuukaudessa. Käytettäessä entsalutamidia päivittäin suun kautta se akkumuloituu noin 8,3-kertaisesti suhteessa kerta-annokseen. Plasmapitoisuuksien päivittäinen vaihtelu on vähäistä (suurimman ja pienimmän pitoisuuden [peak-to-trough] suhde on 1,25). Entsalutamidin poistuminen tapahtuu pääsääntöisesti maksan kautta metaboloitumalla. Tuloksena oleva aktiivinen metaboliitti on yhtä aktiivinen kuin entsalutamidi ja kiertäessään elimistössä pitoisuus plasmassa on suunnilleen sama kuin entsalutamidilla.

Imeytyminen

Entsalutamidin enimmäispitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa annostelusta. Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen (mass balance study) perusteella suun kautta otetusta entsalutamidista imeytyy vähintään 84,2 %. Entsalutamidi ei ole effluksikuljettajaproteiinien (P-gp tai BCRP) substraatti. Vakaassa tilassa entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin keskimääräiset C_{max} -arvot ovat 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (variaatiokerroin [CV] 23 %) ja 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV 30 %).

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

Jakautuminen

Entsalutamidin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (V/F) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 110 l (CV 29 %). Entsalutamidin jakautumistilavuus on suurempi kuin ihmisen kehossa olevan veden tilavuus, mikä osoittaa suurta ekstravaskulaarista jakautumista. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat läpäistä veri-aivoesteen.

Entsalutamidi sitoutuu plasman proteiineihin (noin 97–98 %), lähinnä albumiiniin. Aktiivinen metaboliitti sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entsalutamidin ja muiden runsaasti sitoutuvien lääkkeiden (varfariini, ibuprofeeni ja salisyylihappo) välillä ei havaittu proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämistä *in vitro*.

Biotransformaatio

Entsalutamidi metaboloituu laajasti. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta keskeistä metaboliittia: N-desmetyyli-entsalutamidia (aktiivinen metaboliitti) ja karboksyylihapon johdannaista (inaktiivinen metaboliitti). Entsalutamidi metaboloituu CYP2C8-entsyymin ja vähäisemmässä määrin CYP3A4/5-entsyymin välityksellä (ks. kohta 4.5). Molemmat entsyymit vaikuttavat aktiivisen metaboliitin muodostumiseen. N-desmetyyli-entsalutamidi metaboloituu *in vitro* karboksyylihappometaboliitiksi karboksiesteraasi 1:n vaikutuksesta, jolla on vähäinen osuus myös entsalutamidin metaboloitumisessa karboksyylihappometaboliitiksi. N-desmetyyli-entsalutamidi ei metaboloitunut CYP-entsyymien välityksellä *in vitro*.

Kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C8:aan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entsalutamidin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,520–0,564 l/h.

Kun suun kautta annettiin ¹⁴C-entsalutamidia, enintään 77 vuorokautta annoksen ottamisesta 84,6 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan tai ulosteeseen: 71,0 % kertyi virtsaan (pääasiassa inaktiivisena metaboliittina lisäksi jäänteitä entsalutamidista ja aktiivisesta metaboliitista), ja 13,6 % kertyi ulosteeseen (0,39 % annoksesta erittyi muuttumattomana entsalutamidina).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OCT1:n substraatti ja että N-desmetyyli-entsalutamidi ei ole P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen päämetaboliitit eivät kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla estä seuraavia kuljettajaproteiineja: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 tai OAT1.

Lineaarisuus

Annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia annosalueella 40–160 mg. Entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin vakaan tilan C_{min}-arvot yksittäisillä potilailla pysyivät muuttumattomina yli vuoden jatkuneen hoidon jälkeen. Tämä osoittaa, että entsalutamidin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan nähden, kun vakaa tila on saavutettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty entsalutamidia koskevia virallisia tutkimuksia. Potilaat, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli > 177 µmol/l (2 mg/dl), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCL) on ≥ 30 ml/min (arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavan avulla). Entsalutamidin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, ja varovaisuutta on

noudatettava näitä potilaita hoidettaessa. On epätodennäköistä, että entsalutamidi poistuisi merkittävästi jaksoittaisessa hemodialyysissä tai jatkuvassa vatsakalvodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta entsalutamidin kokonaisaltistukseen tai sen aktiivisiin metaboliitteihin. Lääkeaineen puoliintumisaika kuitenkin kaksinkertaistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (10,4 päivää vs. 4,7 päivää). Tämä liittyy mahdollisesti lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä (N = 6, Child-Pugh-luokka A), keskivaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ja 22:lla verrokkiryhmän kaltaistetulla potilaalla, joiden maksa toimi normaalisti. Suun kautta annetun entsalutamidin 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkihenkilöihin. Vastaavasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 29 % ja C_{max} -arvo laski 11 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo laski 41 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max} -arvot nousivat yhteensä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 14 % ja 19 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi yhteensä 14 % ja C_{max} -arvo laski 17 % terveisiin verrokkeihin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi 34 % ja C_{max} -arvo laski 27 % terveisiin verrokkeihin nähden.

Rotu

Kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista suurin osa (> 84 %) oli valkoihoisia. Japanilaisilla eturauhassyöpöpotilailla tehdystä tutkimuksesta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella altistuksessa ei ollut japanilaisten ja valkoihoisten välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Mahdollisia eroja entsalutamidin farmakokinetiikassa muita rotuja edustavilla potilailla ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi.

Läkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta entsalutamidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiineiden hiiren entsalutamidihoito lisäsi alkio-/sikiökuolemia, sekä ulkoisia ja luuston muutoksia. Entsalutamidilla ei ole tehty lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia, mutta rotilla tehdyissä (4 ja 26 viikon) tutkimuksissa sekä koirilla tehdyissä (4, 13 ja 39 viikon) tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselinten atrofiaa, aspermiaa/hypospermiaa ja hypertrofiaa/hyperplasiaa. Tulokset olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Hiirillä (4 viikon tutkimuksissa), rotilla (4 ja 26 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (4, 13 ja 39 viikon tutkimuksissa) havaitut lisääntymiselinten muutokset, jotka liittyivät entsalutamidin käyttöön, olivat elimen painon väheneminen sekä eturauhasen ja lisäkiivesten atrofia. Leydigin solujen hypertrofiaa ja/tai hyperplasiaa havaittiin hiirillä (4 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (39 viikon tutkimuksissa). Muita rotilla esiintyneitä lisääntymiselimistöön kudosten muutoksia olivat aivolisäkkeen hypertrofia/hyperplasia sekä rakkularauhasen atrofia. Muita koirilla esiintyneitä muutoksia olivat testikulaarinen hypospermia sekä siementiehyiden degeneraatio. Rotan maitorauhasissa havaittiin sukupuolten välisiä eroja (urosrotilla atrofia ja naarasrotilla lobulaarinen hyperplasia). Kummallakin eläinlajilla todetut muutokset lisääntymiselimissä olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Muutokset korjautuivat täysin tai osittain 8 viikon palautumisjakson jälkeen. Kummallakaan eläinlajilla ei esiintynyt kliiniseen patologiaan tai histopatologiaan liittyviä muutoksia minkään muun elinjärjestelmän, mukaan lukien maksan, alueella.

Tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat sikiöihin. Kun rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C-entsalutamidia 14. tiineyspäivänä, sikiön radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli alempi kuin emon plasmassa kudokset/plasma-suhteen ollessa 0,27. Sikiön radioaktiivisuus väheni niin, että se oli 0,08 kertaa maksimipitoisuus 72 tuntia annon jälkeen.

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon. Kun imettäville rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C-entsalutamidia, maidon radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli jopa 3,54 kertaa korkeampi kuin emon plasmassa. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat rotanpoikasten kudoksiin maidon mukana ja eliminoidut myöhemmin.

Entsalutamidi ei aiheuttanut mutaatioita mutageenisuutta selvittävässä Ames-testissä. Se ei myöskään ollut klastogeeninen hiiren lymfoomasoluilla tehdyssä sytogeneettisessä *in vitro* -testissä eikä hiiren *in vivo* -mikrotumatutkimuksessa. Entsalutamidin mahdollisen karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkään kestäneitä eläinkokeita. Entsalutamidi ei ollut fototoksinen *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kaprylokaproyyli-makrogoli-8-glyseridit

Butyylihydroksianisoli (E320)

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori

Liivate

Sorbitoli-sorbitaaniliuos

Glyseroli

Titaanidioksidi (E171)

Puhdistettu vesi

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)

Polyvinyliasetaattiftalaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvinen taittopakkaus, jossa 28 pehmeää kapselia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 4 taittopakkausta (112 pehmeää kapselia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. kesäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi – 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Xtandi – 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xtandi – 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

Xtandi – 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Xtandi – 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joissa merkintä E 40.

Xtandi – 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaiset, soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa merkintä E 80.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xtandi on tarkoitettu:

- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää (Castration-resistant Prostate Cancer, CRPC), jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoito ei ole vielä kliinisesti tarpeellista (ks. kohta 5.1)
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat CRPC:tä ja joiden tauti on edennyt dosetakselihoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Entsalutamidin suositeltu annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 80 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä suun kautta.

Kemiallista kastroatiota jollakin luteinisoivaa hormonia vapauttavalla hormonianalogilla (LHRH-analogilla) on jatkettava hoidon aikana sellaisilla potilailla, joita ei ole kastroidu kirurgisesti.

Jos potilas unohtaa ottaa Xtandi-annoksen normaaliin aikaan, hänen on otettava se niin pian kuin mahdollista. Jos potilaalta jää päiväannos kokonaan ottamatta, hoitoa tulee jatkaa seuraavana päivänä normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutus, joka vastaa toksisuus-kriteeristön astetta ≥ 3 , tai haittavaikutus on sietämätön, hoito on keskeytettävä viikon ajaksi tai kunnes oireet lievittyvät asteelle ≤ 2 , ja jatkettava sitten hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella (120 mg tai 80 mg), mikäli se on perusteltua.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP2C8:n estäjää, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava käyttämään samaa entsalutamidiannosta kuin ennen CYP2C8:n estäjän käyttöä (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh-luokka A, B tai C). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin havaittu entsalutamidin puoliintumisajan pidentymistä (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää entsalutamidia pediatriisille potilaille, sillä valmiste on tarkoitettu niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää.

Antotapa

Xtandi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epileptisen kohtauksen riski

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Xtandi-valmistetta potilaille, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia tai muita altistavia tekijöitä, joita ovat esimerkiksi – niihin kuitenkaan rajoittumatta – seuraavat: piilevä aivovamma, aivohalvaus, primaariset aivokasvaimet tai aivojen etäpesäkkeet tai alkoholismi. Epileptisen kohtauksen riski voi lisäksi kasvaa potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita. Päätös hoidon jatkamisesta epileptisiä kohtauksia saavilla potilailla on tehtävä tapauskohtaisesti.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Xtandi-valmistetta saaneilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES)(ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjautuva neurologinen häiriö, johon saattaa liittyä nopeasti eteneviä oireita, kuten kouristuksia, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä, joihin saattaa liittyä hypertensio. PRES-oireyhtymän diagnoosin varmistus edellyttää aivojen kuvantamista, mieluiten magneettikuvauksella. Xtandi-valmisteen lopettamista suositellaan potilaille, joille kehittyy PRES.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Entsalutamidi on voimakas entsyymi-indusori ja saattaa heikentää useiden yleisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet on tästä syystä tarkistettava entsalutamidihoitoa aloitettaessa. Entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat monien metaboloivien entsyymien herkkiä substraatteja tai kuljettajia (ks. kohta 4.5), tulee yleisesti välttää, jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella.

Samanaikaista käyttöä varfariinin ja kumariinin kaltaisten antikoagulanttien kanssa on vältettävä. Jos Xtandi-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin metaboloiman antikoagulantin (esimerkiksi varfariinin tai asenokumarolin) kanssa, INR (*International Normalised Ratio*)-arvon lisäseuranta on tarpeen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, sillä entsalutamidin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu entsalutamidin puoliintumisaajan pidentymistä, joka mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa. Tämän havainnon kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. On kuitenkin odotettavissa, että vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen kestää kauemmin, ja maksimaalisen farmakologisen vaikutuksen saavuttamiseen sekä entsyymi-induktion käynnistymiseen ja estoon kuluva aika (ks. kohta 4.5) saattaa lisääntyä.

Äskettäin todettu sydän- ja verisuonisairaus

Vaiheen 3 tutkimuksista jätettiin pois potilaat, joilla oli hiljattain (6 kuukauden sisällä) ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris (3 kuukauden sisällä), NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei vasemman kammion ejektiofraktio LVEF ollut $\geq 45\%$), bradykardia tai huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine. Tämä on otettava huomioon, jos Xtandi-valmistetta annetaan näille potilaille.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa

Niillä potilailla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on tähän altistavia riskitekijöitä ja jotka käyttävät samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkäreiden tulee ennen Xtandi-hoidon aloittamista arvioida käytön hyöty-riskisuhdetta, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta.

Käyttö kemoterapian kanssa

Xtandi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole todettu. Samanaikaisesti annettulla entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5): dosetakselin aiheuttaman neutropenian lisääntymistä ei voida silti sulkea pois.

Yliherkkyysoireyhtymät

Yliherkkyysoireyhtymiä, jotka voivat ilmetä esimerkiksi - niihin kuitenkin rajoittumatta – kielen, huulien tai nielun turvotuksena, on todettu entsalutamidin yhteydessä (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat entsalutamidiin

CYP2C8-entsyymin estäjät

CYP2C8-entsyymillä on tärkeä merkitys entsalutamidin eliminaatiossa ja entsalutamidin aktiivisen metaboliitin muodostumisessa. Kun voimakasta CYP2C8:n estäjää, gemfibrotsiiliä, annettiin suun kautta (600 mg kahdesti vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 326 %, kun taas entsalutamidin C_{\max} -arvo laski 18 %. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 77 % ja C_{\max} -arvot laskivat 19 %. Voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esimerkiksi gemfibrotsiili) käyttöä on vältettävä tai noudatettava varovaisuutta niiden käytössä entsalutamidihoidon aikana. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymien merkitys entsalutamidin metaboliassa ei ole erityisen keskeinen. Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää, itrakonatsolia, annettiin suun kautta (200 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 41 %, mutta C_{\max} -arvo ei muuttunut. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 27 %, kun taas C_{\max} -arvot pysyivät samana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien induorit

Kun keskivoimakasta CYP2C8:n ja voimakasta CYP3A4:n induoria, rifampisiinia, annettiin suun kautta (600 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo laski 37 %, mutta C_{\max} -arvo ei muuttunut. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP2C8:n tai CYP3A4:n induorien kanssa.

Mahdollisuus, että entsalutamidi vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Entsyymi-induktio

Entsalutamidi on voimakas induori ja lisää monien entsyymien ja kuljettajien synteesiä; tämän vuoksi yhteisvaikutus monien yleisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja tai kuljettajia, on odotettavissa. Plasmapitoisuuksien lasku saattaa olla huomattava ja johtaa kliinisen tehon häviämiseen tai alentumiseen. On myös olemassa riski, että aktiivisten metaboliittien muodostuminen lisääntyy. Entsyymeihin, joihin saattaa liittyä induktiota, lukeutuvat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasientsyymi (UGT - glukuronidi konjugaattientsyymi). Kuljettajaproteiini P-gp saattaa myös induktoitua, kuten luultavasti myös muut kuljettajat, esim. monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2), rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas induori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n induori. Kun entsalutamidia (160 mg kerran vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti kerta-annoksena suun kautta annettujen sensitiivisten CYP-substraattien kanssa eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa, midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) AUC-arvo laski 86 %, S-varfariinin (CYP2C9-substraatti) AUC-arvo laski 56 % ja omepratsolin (CYP2C19-substraatti) AUC-arvo laski 70 %. UGT1A1-induktiota on saattanut myös esiintyä. Metastaattista kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Xtandi-valmisteella (160 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin (75 mg/m² infuusiona joka 3. viikko) farmakokinetiikkaan. Dosetakselin AUC-arvo pieneni 12 % [geometristen keskiarvojen suhde (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)] ja C_{\max} -arvo pieneni 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Yhteisvaikutuksia on odotettavissa tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka eliminoituvat metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta. Jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella, näitä lääkevalmisteita tulee välttää tai käyttää varoen. Parasetamolien käytön jälkeen ilmenevän maksavaurion riskin epäillään olevan suurempi potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet entsyymi-induktoreita.

Lääkevalmisteryhmiin, joihin saattaa olla vaikutusta, sisältyvät seuraavat - näihin kuitenkin rajoittumatta:

- Kipulääkkeet (esimerkiksi fentanyyli, tramadoli)
- Antibiootit (esimerkiksi klaritromysiini, doksisykliini)
- Syöpälääkkeet (esimerkiksi kabatsitakseli)
- Antikoagulantit (esimerkiksi asenokumaroli, varfariini)
- Epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- Antipsykootit (esimerkiksi haloperidoli)
- Beetasalpaajat (esimerkiksi bisoprololi, propranololi)
- Kalsiumkanavan salpaajat (esimerkiksi diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- Sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini)
- Kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-viruslääkkeet (esimerkiksi indinaviiri, ritonaviiri)
- Unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- CYP3A4-entsyymien metaboloimat statiinit (esimerkiksi atorvastatiini, simvastatiini)
- Kilpirauhaslääkkeet (esimerkiksi levotyroksiini)

Entsalutamidin täysi induktiopotentiali saatetaan saavuttaa vasta noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, kun entsalutamidin vakaa pitoisuus plasmassa on saavutettu. Indusoivaa vaikutusta saattaa tosin esiintyä jo aiemminkin. Mikäli potilaat käyttävät lääkkeitä, jotka ovat CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-substraatteja, entsalutamidihoidon ensimmäisen kuukauden aikana on arvioitava, onko farmakologinen teho vähentynyt (tai kasvanut tapauksissa, joissa lääke muodostaa aktiivisia metaboliitteja), ja annoksen muuttamista on tarvittaessa harkittava. Entsalutamidin pitkän puoliintumisajan (5,8 vrk, ks. kohta 5.2) vuoksi entsyymeihin kohdistuvat vaikutukset voivat jatkua jopa yli kuukauden ajan entsalutamidihoidon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla tarpeen entsalutamidihoitoa lopetettaessa.

CYP1A2- ja CYP2C8-substraattit

Entsalutamidi (160 mg kerran vuorokaudessa) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää kofeiinin (CYP1A2-substraatti) tai pioglitasonin (CYP2C8-substraatti) AUC- tai C_{max} -arvon muutosta. Pioglitasonin AUC-arvo nousi 20 % ja C_{max} -arvo laski 18 %. Kofeiinin AUC-arvo laski 11 % ja C_{max} -arvo 4 %. Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun CYP1A2- tai CYP2C8-substraattia käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

P-gp-substraattit

In vitro -tiedot osoittavat, että entsalutamidi saattaa olla effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Entsalutamidin vaikutusta P-gp-substraatteihin ei ole arvioitu *in vivo*; kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi saattaa kuitenkin saada aikaan P-gp:n induktion aktivoimalla pregnaani X-reseptorin (PXR). Käytettäessä lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea ja jotka ovat P-gp-substraatteja (esimerkiksi kolkisiini, dabigatraanieteksilaatti, digoksiini), on syytä noudattaa varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta optimaaliset pitoisuudet plasmassa pystytään säilyttämään.

BCRP-, MRP2-, OAT3- ja OCT1-substraatit

In vitro -tulosten perusteella BCRP:n, MRP2:n (ohutsuolessa) sekä orgaanisten anionien kuljettajan 3 (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettajan 1 (OCT1) (systeemisesti) estymistä ei voida sulkea pois. Teoreettisesti näiden kuljettajien induktio on myös mahdollinen, eikä nettovaikutusta tunneta.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Xtandi-valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa [kuten luokkaan IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne.], on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus entsalutamidiin

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Xtandi-valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja, eikä tätä lääkevalmistettä ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Valmiste saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä (ks. kohta 5.3).

Miesten ja naisten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö entsalutamidia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Kondomia on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa. Kondomia ja sen lisäksi toista ehkäisymenetelmää on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidi on vasta-aiheista naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että entsalutamidi vaikuttaa urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Entsalutamidilla on kohtalaista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä psyykkisiä ja neurologisia haittatapahtumia mukaan lukien epileptinen kohtaaminen on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla on esiintynyt epileptisiä kohtauksia tai joilla on muita altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4), tulee varoittaa ajamiseen ja koneiden käyttämiseen liittyvästä riskistä. Tutkimuksia entsalutamidin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat voimattomuus/uupumus, kuumat aallot, päänsärky ja korkea verenpaine. Muita huomattavia haittavaikutuksia ovat mm. kaatumiset, muut kuin patologiset murtumat, kognitiivinen häiriö ja neutropenia.

Epileptisiä kohtauksia esiintyi 0,5 %:lla entsalutamidilla hoidetuista, 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista ja 0,3 %:lla bikalutamidilla hoidetuista potilaista.

Entsalutamidilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Lista haittavaikutuksista

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

MedDRA elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja yleisyys
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: leukopenia, neutropenia tuntematon*: trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*: kielen turvotus, huulten turvotus, nielun turvotus
Psyykkiset häiriöt	Yleinen: ahdistuneisuus Harvinainen: näköhallusinaatiot
Hermosto	Hyvin yleinen: päänsärky Yleinen: muistihäiriö, muistinmenetys, keskittymishäiriö, rauhattomien jalkojen oireyhtymä Ei kovinkaan yleinen: kognitiivinen häiriö, epileptinen kohtaus Tuntematon*: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Sydän	Tuntematon*: QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen: kuumat aallot, kohonnut verenpaine (hypertensio)
Ruuansulatuselimistö	Tuntematon*: pahoinvointi, oksentaminen, ripuli
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen: kuiva iho, kutina Tuntematon: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen: murtumat** Yuntematon*: myalgia, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen: gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Erittäin yleinen: astenia/väsymys
Vammat ja myrkytykset	Yleinen: kaatumiset

* Spontaanit raportit myyntiluvan myöntämisen jälkeen

** Mukaan lukien kaikki murtumat lukuun ottamatta patologisia murtumia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epileptiset kohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kymmenellä (0,5 %) päivittäin 160 mg entsalutamidia saaneesta 2051 potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneista yhdellä potilaalla (< 0,1 %) sekä bikalutamidia saaneista yhdellä potilaalla (0,3 %) ilmeni epileptinen kohtaus.

Prekliiniset tiedot ja annoseskalaatiotutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että annos on tärkeä kohtausriskiä ennustava tekijä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptinen kohtaus tai joilla oli epileptisen kohtauksen riskitekijöitä.

AFFIRM-tutkimuksessa seitsemällä (0,9 %) 800:sta päivittäin 160 mg entsalutamidia kemoterapian jälkeen saaneesta potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneilla epileptisiä kohtauksia ei esiintynyt. Monilla kohtauksia saaneista potilaista esiintyi muita mahdollisia vaikuttavia tekijöitä, jotka ovat voineet lisätä potilaan kohtausriskiä. PREVAIL-tutkimuksessa yhdellä potilaalla (0,1 %) 871 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa ja jotka saivat päivittäin 160 mg entsalutamidia, ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (0,1 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Kontrolloiduissa bikalutamidi-tutkimuksissa kolme (0,8 %) 380:stä entsalutamidilla hoidetusta potilaasta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, ja yksi (0,3 %) 387:stä bikalutamidilla hoidetusta potilaasta sai epileptisiä kohtauksia.

Yhden potilasryhmän tutkimuksessa arvioitiin epileptisten kohtausten esiintymistiheyttä sellaisilla potilailla, joilla on kohtauksille altistavia tekijöitä (1,6 prosentilla oli aiemmin ollut kohtauksia). Kahdeksan 366:sta (2,2 %) entsalutamidilla hoidetusta potilaasta sai kohtauksen. Hoidon mediaanikesto oli 9,3 kuukautta.

Mekanismia, jonka välityksellä entsalutamidi mahdollisesti alentaa kohtauskynnystä, ei tunneta. Sillä saattaa kuitenkin olla yhteyttä *in vitro* -tutkimusten tuloksiin, jotka osoittavat, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GABA-reseptoriin ja voivat estää sen aktivoiman kloridikanavan aukeamisen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Entsalutamidille ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä entsalutamidin käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja ja on huomioitava valmisteiden puoliintumisaika, joka on 5,8 vrk. Potilaalla voi olla suurentunut epileptisen kohtauksen riski yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antiandrogenit, hormoni antagonistit ja vastaavat valmisteet
ATC-koodi: L02BB04

Vaikutusmekanismi

Eturauhassyövän tiedetään olevan androgeeniherkkä ja reagoivan androgeenireseptorin signaalivälitystä estävään hoitoon. Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi niin matala, että sitä olisi jopa mahdoton havaita, tauti jatkaa leviämistään androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta.

Syöpäsolun kasvuun vaikuttavassa androgeenireseptorisignaloinnissa keskeistä on tumatranslokaatio ja sitoutuminen DNA:han. Entsalutamidi on potentti androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä, joka salpaa androgeenireseptorin signaalireitin useasta kohdasta. Entsalutamidi estää kilpailevasti androgeenejä sitoutumasta androgeenireseptoreihin, estää aktivoituneiden reseptorien tumatranslokaatiota ja estää aktivoituneen androgeenireseptorin vaikutusta DNA:han jopa tilanteissa, joissa androgeenireseptori on yli-ilmentynyt, sekä eturauhassyöpäsoluissa, jotka ovat resistenttejä anti-androgeeneille. Entsalutamidi vähentää eturauhassyöpäsolujen kasvua ja voi aiheuttaa solukuolemaa ja kasvaimen regressiota. Prekliinisten tutkimusten mukaan entsalutamidilla ei ole androgeenireseptori-agonistista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (AFFIRM) osallistui potilaita, joiden aiempi solunsalpaajahoido (dosetakseli) oli epäonnistunut. Tutkimuksessa potilaiden seerumin PSA-taso aleni vähintään 50 % lähtötilanteesta 54 %:lla entsalutamidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Toisessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (PREVAIL) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa. PSA-tason määrittäminen oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 78,0 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (TERRAIN) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa. PSA-tason määrittäminen oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 82,1 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden 20,9 % (ero = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 9785-CL-0410 tutkittiin vain sellaista potilasryhmää, jota oli aiemmin hoidettu vähintään 24 viikkoa abirateronilla (ja predisonilla). PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,4 %:lla potilaista. PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,1 %:lla siinä ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saanut solunsalpaajahoidoa, ja 23,2 %:lla siinä ryhmässä, joka oli aiemmin saanut solunsalpaajahoidoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Entsalutamidin tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], joihin osallistui progressiivista metastaattista eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla androgeenideprivaatiohoito [LHRH-analogilla tai bilateraalisena orkiektomian jälkeen] oli epäonnistunut. PREVAIL-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, kun AFFIRM-tutkimukseen otettiin aiemmin doketakselia saaneita potilaita. Kaikki potilaat jatkoivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty bilateraalinen orkiektomia. Aktiivisessa hoitohaarassa Xtandi-valmistetta annettiin suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa. Molemmissa kliinisissä tutkimuksissa verrokkihaarassa potilaat saivat lumelääkettä ja potilaat saivat ottaa prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta).

Pelkistä seerumin PSA-pitoisuuden muutoksista ei voida aina ennustaa kliinistä hyötyä. Sen vuoksi molemmissa tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkaisivat tutkimushoidossaan siihen asti, että keskeyttämiskriteerit täyttyisivät. Kummankin tutkimuksen keskeyttämiskriteerit on lueteltu alla.

MDV3100-03 (PREVAIL) -tutkimus (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa)

Yhteensä 1717 oireetonta tai lievästi oireilevaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 872) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 845). Tutkimukseen saivat osallistua myös potilaat, joilla oli viskeraalinen sairaus, potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka 1 tai 2) ja epileptisten kohtausten kynnystä alentavia lääketuotteita käyttävät potilaat. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin

ollut epileptisiä kohtauksia tai joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila ja potilaat, joilla oli eturauhassyövistä johtuvaa kohtalaista tai vaikeaa kipua. Tutkimushoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (radiologisesti vahvistettu eteneminen, luustoon liittyvä tapahtuma tai kliininen eteneminen) ja sytotoksisen kemoterapian tai kokeiluasteella olevan lääkehoidon aloittamiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 42-93) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 77 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia ja 11 % muita tai rotu tuntematon. ECOG-toimintakykyluokka oli kuudellakymmenelläkahdeksalla prosentilla (68 %) potilaista 0 ja 32 %:lla vastaavasti 1. Lähtötilanteen kipuarvio oli 0-1 (oireeton) 67 %:lla potilaista ja 2-3 (lievästi oireileva) 32 %:lla potilaista lyhyen BPI-lomakkeen (Brief Pain Inventory) avulla arvioituna (pahin kipu viimeisten 24 tunnin aikana asteikolla 0 -10). Noin 45 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus tutkimuksen aloitusvaiheessa ja 12 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS). Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hoidon hyötyä arvioitiin myös seuraavien kriteerien avulla: aika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen, paras pehmytkudoksen kokonaisvaste, aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan, PSA-vaste (≥ 50 %:n lasku lähtötilanteesta), aika PSA-pitoisuuden perustuvaan etenemiseen ja aika FACT-P:n kokonaispistemäärän heikkenemiseen.

Radiologista etenemistä arvioitiin käyttämällä peräkkäisiä kuvantamistutkimuksia siten kuin on määritelty Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) -kriteereissä (luuston osalta) ja/tai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) -kriteereissä (pehmytkudosleesioiden osalta). rPFS:n analyysissä käytettiin sentraalisesti tarkistettua radiologisesti havainnoidun etenemisen arviointia.

Ennalta määrätty kokonaiselossaoloajan välianalyysi, kun kuolemantapauksia oli todettu 540, osoitti, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden. Kuolemanriski väheni 29,4 % [riskisuhde = 0,706, (95 %:n luottamusväli: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Päivitetty elinaika-analyysi tehtiin sen jälkeen, kun kuolemantapauksia oli todettu 784. Tästä analyysistä saadut tulokset vastasivat välianalyysin tuloksia (taulukko 2, kuva 1). Päivitettyssä analyysissä 52 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 81 % plasebolla hoidetuista potilaista oli saanut jatkohoitoa metastaattiseen kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään (CRPC), mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.

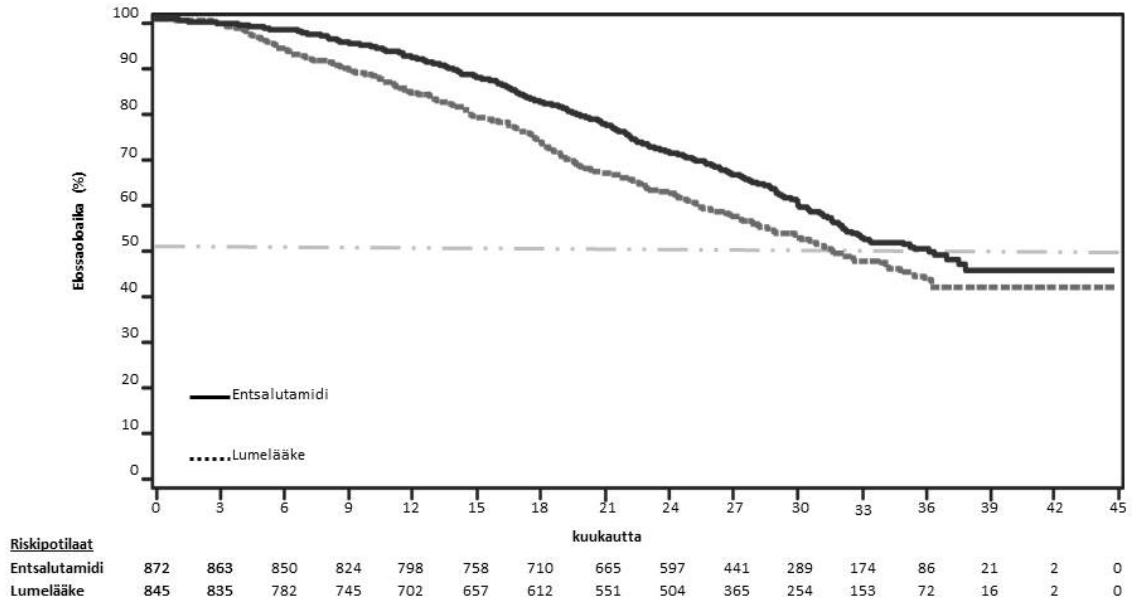
Taulukko 2: Joko entsalutamidi- tai lumelääkehoitoa PREVAIL-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi N = 872	Lumelääke N = 845
Ennalta määrätty välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (95 %:n CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Päivitetty eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-arvo ^a	0,0002	
Riskisuhde (95 %:n CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

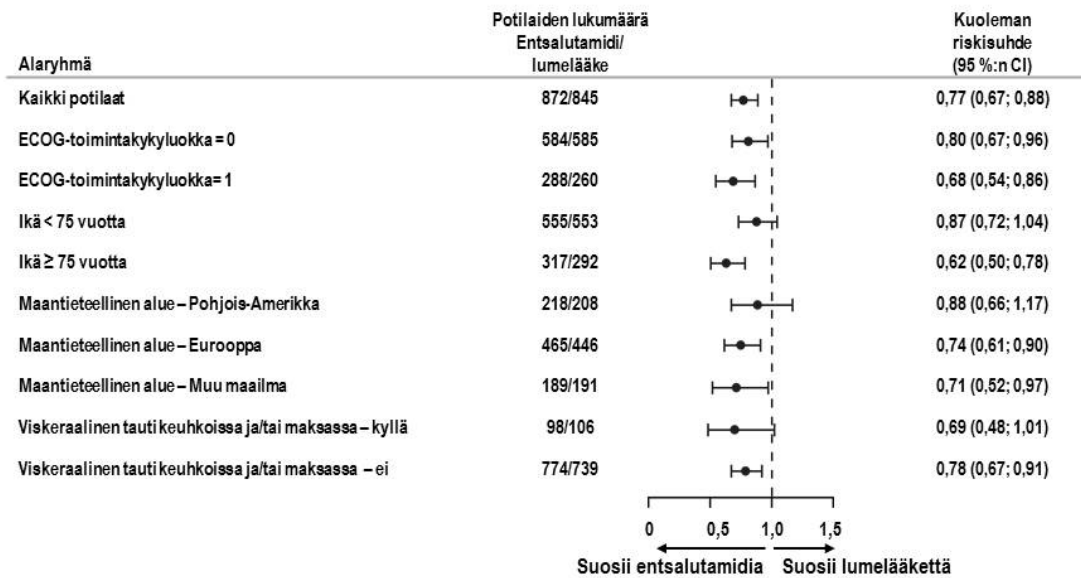
^a) P-arvo on johdettu stratifioimattomasta log rank testistä

^b) Riskisuhde on johdettu stratifioimattomasta suhteellisen riskin mallista. Riskisuhde <1 suosii entsalutamidia
NR (not reached): ei saavutettu

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, päivitettyyn kokonaiseloonjäämisanalyysiin perustuvat käyrät kokonaiseloaikalle PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



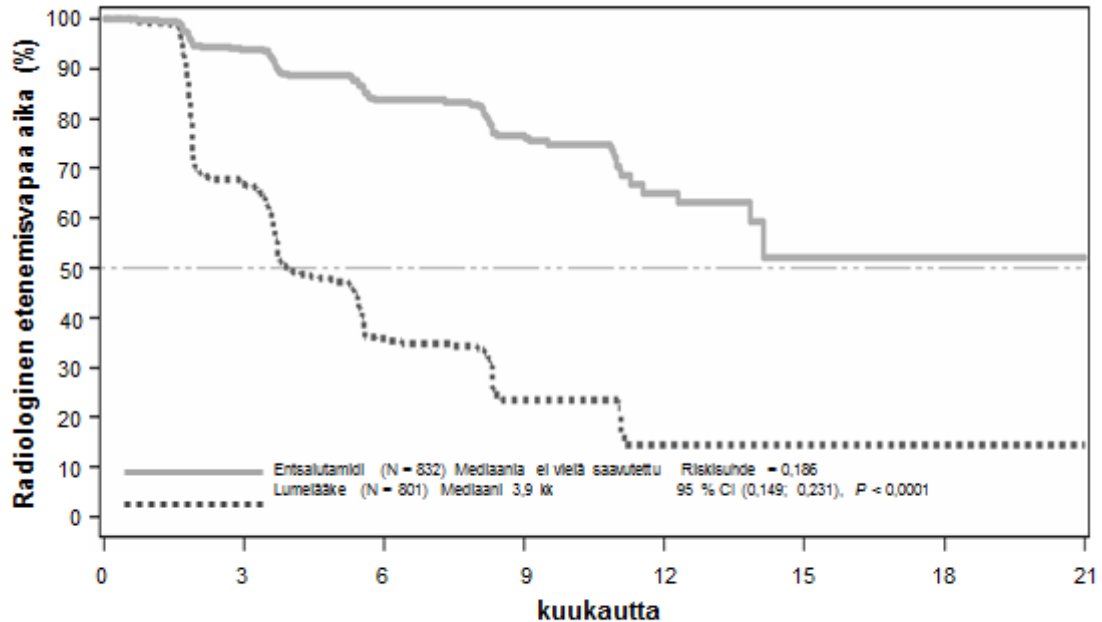
Kuva 2: Päivitetty analyysi kokonaiselossaoloajasta alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Ennalta määrätty rPFS-analyysi osoitti hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää paranemista: radiologisen etenemisen tai kuoleman riski väheni 81,4 % [riskisuhde = 0,186 (95 %:n luottamusväli: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Entsalutamidihoitoa saaneista potilaista 118:lla (14 %) ja lumelääkettä saaneista 321:lla (40 %) ilmeni jokin tapahtuma. rPFS:n mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 13,8; ei saavutettu) entsalutamidihoitoa saaneessa ryhmässä ja se oli 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,7;5,4; ei saavutettu) lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä (kuva 3). Kaikissa ennalta määrättyissä potilasalaryhmissä (esim. ikä, lähtötilanteen ECOG-toimintakyky, lähtötilanteen PSA ja LDH, Gleasonin pistesumma diagnoosivaiheessa ja viskeraalinen sairaus seulontakäynnillä) havaittiin johdonmukainen rPFS-hyöty. Ennalta määrättyssä rPFS-analyysissä, joka perustui tutkijoiden suorittamaan radiologisen etenemisen arviointiin, todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista hoitoryhmien välillä: radiologisesti havaitun etenemisen tai kuoleman riski väheni 69,3 %

[riskisuhde = 0,307 (95 %:n luottamusväli: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. rPFS:n mediaani oli 19,7 kuukautta entsalutamidiryhmissä ja 5,4 kuukautta lumelääkeryhmissä.

Kuva 3: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, radiologista etenemisvapaata aikaa (rPFS) kuvaavat käyrät (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Riskipotilaat

Entsalutamidi	832	514	256	128	34	5	1	0
Lumelääke	801	305	79	20	5	0	0	0

Ensisijaisen analyysin suorittamishetkellä satunnaistettuja potilaita oli 1633.

Ensisijaisten tehon päätetapahtumien lisäksi myös seuraavissa prospektiivisesti määritellyissä päätetapahtumissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Mediaaniaika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 28,0 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,8 kuukautta (riskisuhde = 0,350, 95 %:n luottamusväli: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Niiden entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat objektiivisen pehmytkudosvasteen, osuus oli 58,8 % (95 %:n luottamusväli: 53,8; 63,7), kun lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 5,0 % (95 %:n luottamusväli: 3,0; 7,7). Objektiivisessa pehmytkudosvasteessa havaittu absoluuttinen ero entsalutamidi- ja lumelääkehaarojen välillä oli 53,9 % (95 %:n luottamusväli: 48,5 %; 59,1 %, $p < 0,0001$). Täydellisiä vasteita raportoitiin 19,7 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 1,0 %, ja osittaisia vasteita raportoitiin 39,1 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 3,9 %.

Entsalutamidi vähensi merkittävästi ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman riskiä 28 %:lla [riskisuhde = 0,718 (95 %:n luottamusväli: 0,610; 0,844) p -arvo $< 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin eturauhassyövän vuoksi tehty luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 587 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 389 tapahtumaa (66,3 %) liittyi luun sädehoitoon, 79 tapahtumaa (13,5 %) selkäytimen kompressioon, 70 tapahtumaa (11,9 %) patologisiin luunmurtumiin, 45 tapahtumaa (7,6 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 22 tapahtumaa (3,7 %) luukirurgiaan.

Entsalutamidia saavilla potilailla todettiin merkitsevästi korkeampi PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (joka määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaviin potilaisiin: 78,0 % vs. 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG-kriteerien mukaisesti oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,8 kuukautta (riskisuhde = 0,169 (95 %:n luottamusväli: [0,147; 0,195], $p < 0,0001$).

Entsalutamidihoito pienensi FACT-P:n heikkenemisen riskiä 37,5 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,001$). Mediaaniaika FACT-P:n pienenemiseen oli 11,3 kuukautta entsalutamidirymässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä.

9785-CL-0222 (TERRAIN) -tutkimus (potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa)

TERRAIN-tutkimukseen osallistui 375 potilasta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemo- tai antiandrogeniterapiaa, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 184) tai 50 mg bikalutamidia (N = 191). Tautivapaan elinajan (PFS) mediaaniarvo oli entsalutamidipotilailla 15,7 kuukautta ja bikalutamidipotilailla 5,8 kuukautta [riskisuhde = 0,44 (95 % CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Tautivapaa elinaika määriteltiin päättyväksi johonkin seuraavista tapahtumista: radiologisesti määritetty taudin eteneminen, jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho, luustoon liittyvä tapahtuma, uuden antineoplastinen hoidon aloittaminen tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema. Tautivapaan elinajan piteneminen havaittiin johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä.

CRPC2 (AFFIRM) -tutkimus (aiemmin kemoterapiaa saaneet potilaat)

Entsalutamidin tehoa ja turvallisuutta metastaattista kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet dosetakselia ja käyttivät LHRH-analogia tai joille oli tehty orkiektomia, arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 1199 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 800) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa (N = 399). Potilaat saivat käyttää prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta). Kumpaan tahansa tutkimushaaraan satunnaistettujen potilaiden tuli jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee (etenemiseksi määriteltiin radiologisesti vahvistettu eteneminen tai luustoon liittyvän tapahtuman esiintyminen) ja potilaalle aloitetaan uusi systeeminen antineoplastinen hoito tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta tai potilas keskeyttää hoidon.

Seuraavat potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat hyvin samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 41–92) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 93 % valkoihoisia, 4 % mustaihoisia, 1 % aasialaisia ja 2 % muita. ECOG-toimintakykyluokka oli 91,5 %:lla potilaista 0–1 ja 8,5 %:lla potilaista 2. Potilaista 28 %:lla kipu oli BPI (Brief Pain Inventory) -asteikolla arvioituna ≥ 4 (keskiarvo potilaan ilmoittamasta pahimmasta kivusta edellisten 24 tunnin aikana laskettuna seitsemän päivän ajalta ennen satunnaistamista). Useimmilla potilaista (91 %) oli etäpesäkkeitä luustossa ja 23 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa. Tutkimuksen aloitusvaiheessa 41 %:lla satunnaistetuista potilaista taudin havaittiin edenneen pelkästään PSA-pitoisuuden perusteella ja 59 %:lla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä. Lähtötilanteessa viisikymmentäyksi prosenttia (51 %) potilaista käytti bisfosfonaatteja.

AFFIRM-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila (ks. kohta 4.8) ja lääkkeitä, jonka tiedetään alentavan kohtauskynnystä, tai kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, hiljattain esiintynyt sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris, NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei ejektiofraktio ollut ≥ 45 %), kliinisesti merkittävä ventrikulaarinen arytmia tai eteis-kammiokatkos (ilman pysyvää sydämentahdistinta).

Tutkimussuunnitelman ennalta määritetyssä välianalyysissä 520 kuolemantapauksen jälkeen todettiin, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden (taulukko 3 ja kuvat 4 ja 5).

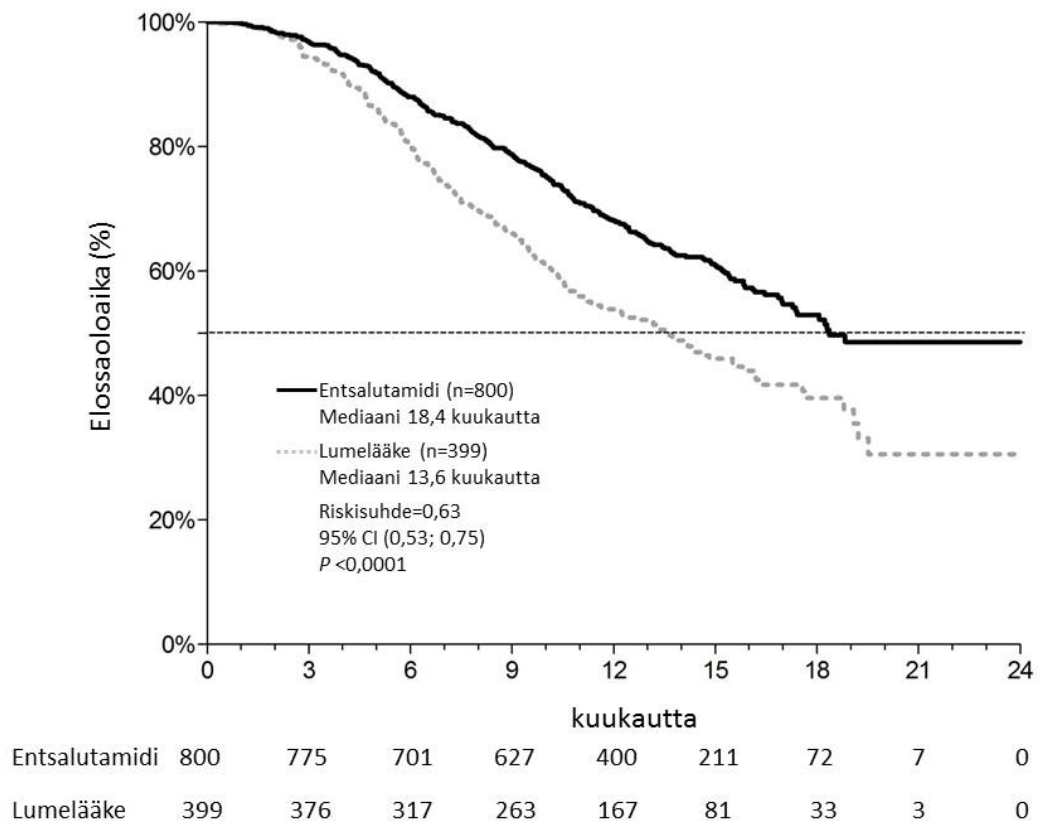
Taulukko 3: Joko entsalutamidia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 800)	Lumelääke (N = 399)
Kuolemantapauksia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p-arvo ^a	<0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

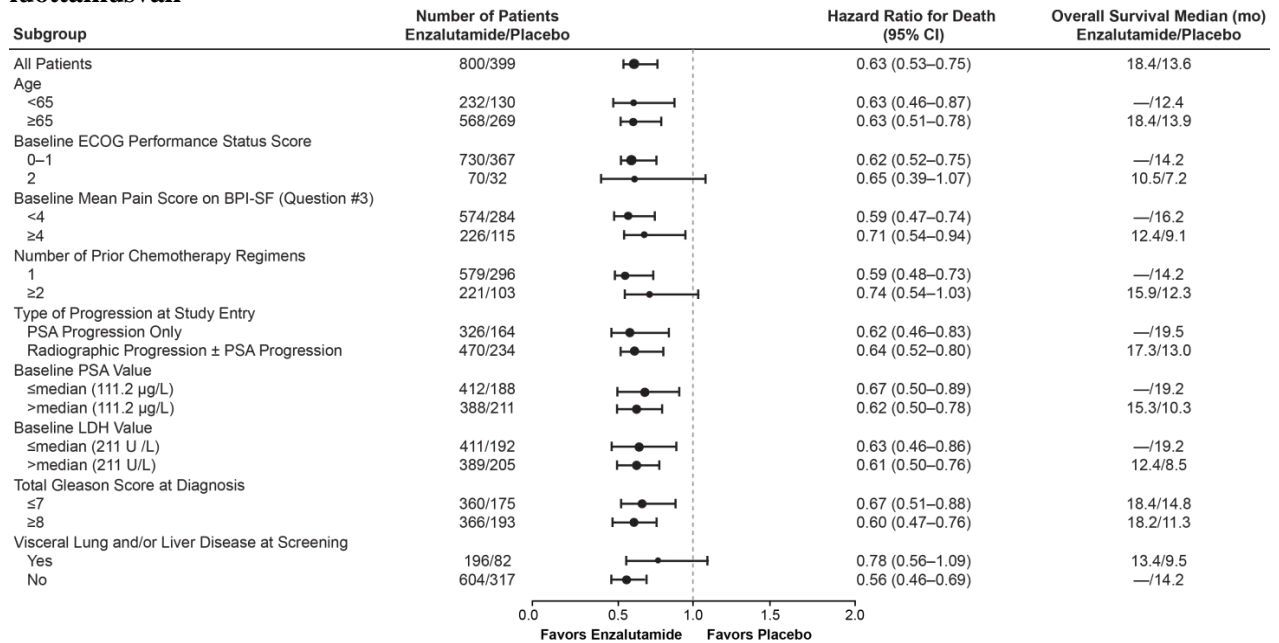
^a P-arvo on saatu ECOG-toimintakykyluokan (0–1 vs. 2) ja kipupisteiden keskiarvon (< 4 vs. ≥ 4) ositetusta log-rank-testistä.

^b Riskisuhde on saatu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista. Riskisuhde < 1 osoittaa entsalutamidin paremmuuden
NR, ei saavutettu (not reached)

Kuva 4: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, kokonaiselossaoloaika kuvaavat käyrät AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 5: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin AFFIRM-tutkimuksessa - riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli



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

Kokonaiselossaoloajan havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätapahtumat (taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella, radiologinen etenemisvapaa aika [rPFS] ja aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan) olivat entsalutamidihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen.

Radiologista etenemisvapaata aikaa arvioitiin pehmytkudosmuutosten osalta RECIST v1.1 -kriteereillä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ja luuston osalta käyttäen luustokarttatutkimusta (2 tai useampia muutoksia). Entsalutamidihoitoa saaneilla radiologinen etenemisvapaa aika oli 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 2,9 kuukautta (riskisuhde = 0,404, 95 %:n luottamusväli: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Analyysiin sisältyi 216 kuolemantapausta, joihin ei liittynyt löydöstä taudin etenemisestä ja 645 kuolemantapausta, joihin liittyi löydös taudin etenemisestä. Löydöksistä 303 (47 %) oli pehmytkudosmuutoksia, 268 (42 %) luumuutoksia ja 74 (11 %) sekä pehmytkudos- että luumuutoksia.

Analyysi vahvisti, että PSA-pitoisuus pieneni 50 % tai 90 % entsalutamidia saaneilla potilailla (54 % ja 24,8 %), ja vastaavat luvut lumelääkettä saaneiden ryhmässä olivat 1,5 % ja 0,9 % ($p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuteen perustuvaan etenemiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,0 kuukautta (riskisuhde = 0,248, 95 %:n luottamusväli: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Mediaaniaika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 16,7 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 13,3 kuukautta (riskisuhde = 0,688, 95 %:n luottamusväli: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 448 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 277 tapahtumaa (62 %) liittyi luun sädehoitoon, 95 (21 %) selkäytimen kompressioon, 47 (10 %) patologiin luunmurtumiin, 36 (8 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 7 (2 %) luukirurgiaan.

9785-CL-0410-tutkimus (entsalutamidia abirateronin jälkeen potilaille, joilla on metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä)

Tutkimuksessa tutkittiin yhtä 214 potilaan ryhmää, jossa potilailla oli etenevä metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaat saivat entsalutamidia (160 mg kerran päivässä) vähintään 24 viikon abirateroniasetaatti- ja prednisonihoidon jälkeen. Tutkimukseen ensisijainen päätetapahtuma rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 6,1; 8,3). Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu. PSA-vaste (määrityksenä ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta) oli 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6)

Aiemmin solunsalpaahoitoa saaneiden 145 potilaan rPFS:n mediaani oli 7,9 kuukautta (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA-vaste oli 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9).

Niillä 69 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoidoa, rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA-vaste oli 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Joillain potilailla entsalutamidihoidon vaste oli abirateronihoidon jälkeen vähäinen, mutta tämän löydöksen syy on vielä tuntematon. Tutkimussuunnitelmassa ei saatu selvitettyä todennäköisesti hyötyviä potilaita, eikä sitä, missä järjestyksessä entsalutamidia ja abirateronia olisi paras antaa.

Iäkkäät potilaat

Vaiheen 3 kliiniseen tutkimukseen osallistuneesta 1671:stä entsalutamidia saaneesta potilaasta 1261 potilasta (75 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 516 potilasta (31 %) oli iältään 75 vuotta tai vanhempia. Yleisluonteisia tehoa ja turvallisuutta koskevia eroja ei havaittu iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset entsalutamidin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien eturauhassyövän hoidossa (ks. pediatria käyttöä koskevat tiedot kohdasta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Entsalutamidi liukenee heikosti veteen. Entsalutamidin liukenemista lisäävät kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, jotka toimivat emulgaattorina/surfaktanttina. Prekliinisissä tutkimuksissa entsalutamidin imeytyminen lisääntyi, kun sitä liuotettiin kaprylokaproyyli-makrogoliglyserideihin.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa on tutkittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja terveillä mieshenkilöillä. Entsalutamidin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 5,8 vuorokautta (vaihteluväli 2,8–10,2 vuorokautta), ja vakaa tila saavutetaan noin kuukaudessa. Käytettäessä entsalutamidia päivittäin suun kautta se akkumuloituu noin 8,3-kertaisesti suhteessa kerta-annokseen. Plasmapitoisuuksien päivittäinen vaihtelu on vähäistä (suurimman ja pienimmän pitoisuuden [peak-to-trough] suhde on 1,25). Entsalutamidin poistuminen tapahtuu pääsääntöisesti maksan kautta metaboloitumalla. Tuloksena oleva aktiivinen metaboliitti on yhtä aktiivinen kuin entsalutamidi ja kiertäessään elimistössä pitoisuus plasmassa on suunnilleen sama kuin entsalutamidilla.

Imeytyminen

Entsalutamidin imeytymistä suun kautta arvioitiin terveillä, miespuolisilla vapaaehtoisilla yhden 160 mg:n kalvopäällysteisten Xtandil-tablettien annoksen jälkeen, ja farmakokineettistä mallintamista ja simulaatiota käytettiin ennustamaan farmakokineettinen profiili vakaassa tilassa. Näiden ennusteiden sekä muiden tukevien tietojen perusteella mediaaniaika siihen, että entsalutamidin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan (C_{max}), on kaksi tuntia (alue 0,5-6 tuntia). Entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia tableteissa ja Xtandi pehmyt kapseli –muodossa. Kapselimuodon suun kautta ottamisen jälkeen (Xtandi 160 mg päivittäin) potilailla, joilla on metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä, entsalutamidin ja sen aktiivisen

metaboliitin vakaan tilan keskimääräiset C_{\max} -arvot plasmassa ovat 16,6 µg/ml (variaatiokerroin [CV] 23 %) ja 12,7 µg/ml (CV 30 %).

Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen (mass balance study) perusteella suun kautta otetusta entsalutamidista imeytyy vähintään 84,2 %. Entsalutamidi ei ole effluksikuljettajaproteiinien (P-gp tai BCRP) substraatti.

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

Jakautuminen

Entsalutamidin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (V/F) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 110 l (CV 29 %). Entsalutamidin jakautumistilavuus on suurempi kuin ihmisen kehossa olevan veden tilavuus, mikä osoittaa suurta ekstravaskulaarista jakautumista. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat läpäistä veri-aivoesteen.

Entsalutamidi sitoutuu plasman proteiineihin (noin 97–98 %), lähinnä albumiiniin. Aktiivinen metaboliitti sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entsalutamidin ja muiden runsaasti sitoutuvien lääkkeiden (varfariini, ibuprofeeni ja salisyylihappo) välillä ei havaittu proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämistä *in vitro*.

Biotransformaatio

Entsalutamidi metaboloituu laajasti. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta keskeistä metaboliittia: N-desmetyyli-entsalutamidia (aktiivinen metaboliitti) ja karboksyylihapon johdannaista (inaktiivinen metaboliitti). Entsalutamidi metaboloituu CYP2C8-entsyymin ja vähäisemmässä määrin CYP3A4/5-entsyymin välityksellä (ks. kohta 4.5). Molemmat entsyymit vaikuttavat aktiivisen metaboliitin muodostumiseen. N-desmetyyli-entsalutamidi metaboloituu *in vitro* karboksyylihappometaboliitiksi karboksiesteraasi 1:n vaikutuksesta, jolla on vähäinen osuus myös entsalutamidin metaboloitumisessa karboksyylihappometaboliitiksi. N-desmetyyli-entsalutamidi ei metaboloitunut CYP-entsyymien välityksellä *in vitro*.

Kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C8:aan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entsalutamidin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,520–0,564 l/h.

Kun suun kautta annettiin ¹⁴C-entsalutamidia, enintään 77 vuorokautta annoksen ottamisesta 84,6 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan tai ulosteeseen: 71,0 % kertyi virtsaan (pääasiassa inaktiivisena metaboliittina lisäksi jätteitä entsalutamidista ja aktiivisesta metaboliitista), ja 13,6 % kertyi ulosteeseen (0,39 % annoksesta erittyi muuttumattomana entsalutamidina).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OCT1:n substraatti ja että N-desmetyyli-entsalutamidi ei ole P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen päämetaboliitit eivät kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla estä seuraavia kuljettajaproteiineja: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 tai OAT1.

Lineaarisuus

Annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia annosalueella 40–160 mg. Entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin vakaan tilan C_{\min} -arvot yksittäisillä potilailla pysyivät muuttumattomina yli vuoden jatkuneen hoidon jälkeen. Tämä osoittaa, että entsalutamidin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan nähden, kun vakaa tila on saavutettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty entsalutamidia koskevia virallisia tutkimuksia. Potilaat, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCL) on $\geq 30 \text{ ml/min}$ (arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavan avulla). Entsalutamidin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, ja varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa. On epätodennäköistä, että entsalutamidi poistuisi merkittävästi jaksoittaisessa hemodialyysissä tai jatkuvassa vatsakalvodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta entsalutamidin kokonaisaltistukseen tai sen aktiivisiin metaboliitteihin. Entsalutamidin puoliintumisaika kuitenkin kaksinkertaistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (10,4 päivää vs. 4,7 päivää). Tämä liittyy mahdollisesti lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä (N = 6, Child-Pugh-luokka A), keskivaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ja 22:lla verrokkiryhmän kaltaistetulla potilaalla, joiden maksa toimi normaalisti. Suun kautta annetun entsalutamidin 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkihenkilöihin. Vastaavasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 29 % ja C_{max} -arvo laski 11 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo laski 41 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max} -arvot nousivat yhteensä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 14 % ja 19 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi yhteensä 14 % ja C_{max} -arvo laski 17 % terveisiin verrokkeihin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi 34 % ja C_{max} -arvo laski 27 % terveisiin verrokkeihin nähden.

Rotu

Kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista suurin osa ($> 84 \%$) oli valkoihoisia. Japanilaisilla eturauhassyöpöpotilailla tehdystä tutkimuksesta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella altistuksessa ei ollut japanilaisten ja valkoihoisten välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Mahdollisia eroja entsalutamidin farmakokinetiikassa muita rotuja edustavilla potilailla ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi.

lääkkäät potilaat

lääkkäiden populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta entsalutamidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiineiden hiirien entsalutamidihoito lisäsi alkio-/sikiökuolemia, sekä ulkoisia ja luuston muutoksia. Entsalutamidilla ei ole tehty lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia, mutta rotilla tehdyissä (4 ja 26 viikon) tutkimuksissa sekä koirilla tehdyissä (4, 13 ja 39 viikon) tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselinten atrofiaa, aspermiaa/hypospermiaa ja hypertrofiaa/hyperplasiaa. Tulokset olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Hiirillä (4 viikon tutkimuksissa), rotilla (4 ja 26 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (4 13 ja 39 viikon tutkimuksissa) havaitut lisääntymiselinten muutokset, jotka liittyivät entsalutamidin käyttöön, olivat elimen painon väheneminen sekä eturauhasen ja lisäkivesten atrofia. Leydigin solujen hypertrofiaa ja/tai hyperplasiaa havaittiin hiirillä (4 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (39 viikon tutkimuksissa). Muita rotilla esiintyneitä lisääntymiselimistön kudosten muutoksia olivat aivolisäkkeen hypertrofia/hyperplasia sekä rakkularauhasen atrofia. Muita koirilla esiintyneitä muutoksia olivat testikulaarinen hypospermia

sekä siementiehyiden degeneraatio. Rotan maitorauhasissa havaittiin sukupuolten välisiä eroja (urosrrotilla atrofia ja naarasrotilla lobulaarinen hyperplasia). Kummallakin eläinlajilla todetut muutokset lisääntymiselimissä olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Muutokset korjautuivat täysin tai osittain 8 viikon palautumisjakson jälkeen. Kummallakaan eläinlajilla ei esiintynyt kliiniseen patologiaan tai histopatologiaan liittyviä muutoksia minkään muun elinjärjestelmän, mukaan lukien maksan, alueella.

Tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat sikiöihin. Kun rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C-entsalutamidia 14. tiineyspäivänä, sikiön radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli alempi kuin emon plasmassa kudokset/plasma-suhteen ollessa 0,27. Sikiön radioaktiivisuus väheni niin, että se oli 0,08 kertaa maksimipitoisuus 72 tuntia annon jälkeen.

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon. Kun imettäville rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ¹⁴C-entsalutamidia, maidon radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli jopa 3,54 kertaa korkeampi kuin emon plasmassa. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat rotanpoikasten kudoksiin maidon mukana ja eliminoiduvat myöhemmin.

Entsalutamidi ei aiheuttanut mutaatioita mutageenisuutta selvittävässä Ames-testissä. Se ei myöskään ollut klastogeeninen hiiren lymfoomasoluilla tehdyssä sytogeneettisessä *in vitro* -testissä eikä hiiren *in vivo* -mikrotumatutkimuksessa. Entsalutamidin mahdollisen karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty pitkään kestäneitä eläinkokeita. Entsalutamidi ei ollut fototoksinen *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin pinnoite

Hypermelloosi
Talkki
Makrogoli (8000)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvinen taittopakkaus, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 112 kalvopäällysteistä tablettia (4 taittopakkausta).

80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvinen taittopakkaus, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 56 kalvopäällysteistä tablettia (4 taittopakkausta).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/002

EU/1/13/846/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. kesäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/001 112 pehmeää kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xtandi 40 mg

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg kalvopäällysteisiä tabletteja

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 80 mg kalvopäällysteisiä tabletteja

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 80 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä entsalutamidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandia
3. Miten Xtandia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xtandin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään

Xtandin sisältämä vaikuttava aine on entsalutamidi. Xtandia käytetään aikuisten miesten muualle kehoon levinneeseen eturauhassyöpään.

Miten Xtandi vaikuttaa

Xtandi on lääke, joka vaikuttaa estämällä androgeeni-hormonien toimintaa (kuten testosteroni). Estämällä androgeenejä entsalutamidi pysäyttää eturauhassyöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandia

Älä käytä Xtandia

- jos olet allerginen entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys)

Varoitukset ja varotoimet

Epileptinen kohtaus

Xtandia käyttäneistä potilaista 5:llä tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 1:llä tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia (ks. myös Muut lääkevalmisteet ja Xtandi jäljempänä olevasta kohdasta sekä kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Tilanteita, jotka saattavat lisätä epileptisen kohtauksen riskiä:

- jos sinulla on aiemmin ilmennyt epileptinen kohtaus
- jos sinulla on ollut vakava aivovamma
- jos sinulla on ollut tiettyntyyppinen aivohalvaus
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai syöpä, joka on levinnyt aivoihin
- jos käytät suuria määriä alkoholia joko säännöllisesti tai ajoittain

- jos käytät lääkettä, joka voi aiheuttaa kohtauksia tai alentaa kohtauskynnystä (ks. alla oleva kohta Muut lääkevalmisteet ja Xtandi).

Jos saat kohtauksen hoidon aikana:

Lopeta Xtandin käyttö äläkä ota enempää kapseleita. Hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. (Ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xtandia

- jos käytät veritulppien ehkäisyyn tarkoitettuja lääkkeitä (esim. varfariini, asenokumaroli)
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

Jokin sydän- tai verisuonisairaus, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöt (arytmia) tai jos saat lääkehoitoa näihin. Riski saada sydämen rytmihäiriöitä saattaa suurentua Xtandi-hoidon aikana.

Jos jokin yllä mainituista kohdista soveltuu sinuun tai olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Xtandi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sinun on tiedettävä käyttämiesi lääkkeiden nimet. Pidä niistä mukanasi listaa, jonka voit näyttää lääkärille, kun sinulle määrätään uutta lääkettä. Sinun ei pidä aloittaa tai lopettaa mitään lääkitystä ennen kuin olet keskustellut Xtandia määränneen lääkärin kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Samanaikainen käyttö Xtandin kanssa saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä:

- tietyt astman ja muiden hengitystiesairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. aminofylliini, teofylliini)
- tietyt psyykkisten häiriöiden, kuten masennuksen ja skitsofrenian, hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. klotsapiini, olantsapiini, risperidoni, tsiprasidoni, bupropioni, litium, klooripromatsiini, mesoridatsiini, tiordatsiini, amitriptyliini, desipramiini, doksepiini, imipramiini, maprotiiliini, mirtatsapiini)
- tietyt kipulääkkeet (esim. petidiini)

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa Xtandin tehoon tai Xtandi saattaa vaikuttaa niiden tehoon:

Näitä ovat tietyt lääkkeet, joita käytetään:

- kolesterolin alentamiseen (esim. gemfibrotsiili, atorvastatiini, simvastatiini)
- kivun hoitoon (esim. fentanyyli, tramadoli)
- syövän hoitoon (esim. kabatsitakseli)
- epilepsian hoitoon (esim. karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoliini, primidoni, valproiinihappo)

- tiettyjen psyykkisten häiriöiden, kuten vaikean ahdistuksen tai skitsofrenian, hoitoon (esim. diatsepaami, midatsolaami, haloperidoli)
- unihäiriöiden hoitoon (esim. tsolpideemi)
- sydänsairauksiin tai verenpaineen alentamiseen (esim. bisoprololi, digoksiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, propranololi, verapamiili)
- tulehdukseen liittyvän vakavan sairauden hoitoon (esim. deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-infektion hoitoon (esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- kilpirauhashäiriöiden hoitoon (esim. levotyroksiini)
- kihdin hoitoon (esim. kolkisiini)
- sydänsairauksien tai aivohalvauksen estoon (dabigatraanieteksilaatti)

Xtandi saattaa vaikuttaa sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai se saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä, kun sitä käytetään tiettyjen lääkkeiden kanssa [esim. metadoni (käytetään kivunlievitykseen ja osana huumeidenkäyttäjien vieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), vakavien psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät psykoosilääkkeet].

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin yllä mainituista lääkkeistä. Xtandin tai muun käyttämäsi lääkkeen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Xtandi ei ole tarkoitettu naisille.** Tämä lääke saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä. Naisten, jotka ovat raskaana, voivat tulla raskaaksi tai imettävät, ei pidä käyttää tätä valmistetta.
- Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, käytä kondomia ja muuta tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia syntymättömän lapsen suojaamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä saattaa olla kohtalaista vaikutusta ajokykyysi tai kykyysi käyttää laitteita tai koneita, sillä Xtandin sivuvaikutuksiin kuuluvat epileptiset kohtaukset. Jos sinulla on suurentunut riski saada epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 2), keskustele lääkärin kanssa.

Xtandi sisältää sorbitolia

Tämä lääke sisältää sorbitolia (sokerilaji). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Xtandia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on 160 mg (4 kapselia) kerran päivässä samaan aikaan otettuna.

Xtandin ottaminen

- Niele kapselit kokonaisina veden kera.
- Älä pureskele, liuota tai avaa kapseleita ennen nielemistä.
- Xtandi voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä samanaikaisesti Xtandin kanssa.

Jos otat enemmän Xtandia kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman kapselin kuin mitä sinulle on määrätty, lopeta Xtandin käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin. Riskisi saada kohtauksia tai muita sivuvaikutuksia saattaa olla lisääntynyt.

Jos unohtat ottaa Xtandia

- Jos unohtat ottaa Xtandin tavalliseen aikaan, ota tavanomainen annoksesi niin pian kuin muistat.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta yhtenä päivänä, ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta useampana kuin yhtenä päivänä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xtandin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Epileptiset kohtaukset

Xtandia käyttäneistä potilaista 5:llä tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 1:llä tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia. Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat tätä lääkettä suuremman annoksen kuin mitä sinulle on suositeltu, jos käytät tiettyjä muita lääkkeitä tai jos sinulla on tavallista suurempi riski saada kohtaus (ks. kohta 2).

Jos saat kohtauksen, hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Älä ota enempää Xtandia.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin (enintään 1 henkilöllä 1000:sta) todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

väsymys, päänsärky, kuumat aallot, korkea verenpaine

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

kaatumiset, luunmurtumat, ahdistuneisuus, kuiva iho, kutina, muistin heikkeneminen, rintojen suureneminen miehillä (gynekomastia), levottomien jalkojen oireyhtymän oire (voimakas tarve liikutella jotakin ruumiinosaa, yleensä jalkaa), heikentynyt keskittyminen, muistinmenetys

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

hallusinaatiot, vaikeus ajatella selvästi, alhainen veren valkosolujen määrä

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

lihaskipu, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu, muutokset EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, ihottuma, oksentelu, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, verihiutaleiden väheneminen (mikä lisää verenvuotojen tai mustelmien riskiä), ripuli

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xtandin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvisessa taittopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä kapseleita, jotka vuotavat, ovat vahingoittuneet tai joissa on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xtandi sisältää

- Vaikuttava aine on entsalutamidi. Yksi kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.
- Kapselin muut aineet ovat: kaprylokaproyyli-makrogoli-8-glyseridit, butyylihydroksianisoli (E320) ja butyylihydroksitolueeni (E321).
- Kapselikuoren aineet ovat liivate, sorbitoli-sorbitaaniliuos (ks. kohta 2), glyseroli, titaanidioksidi (E171) ja puhdistettu vesi.
- Painomusteen aineet ovat musta rautaoksidi (E172) ja polyvinyylisetaattiftalaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Xtandi-kapselit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, pehmeitä kapseleita (noin 20 mm x 9 mm), joihin on toiselle puolelle kirjoitettu "ENZ".
- Kotelo sisältää 112 kapselia neljässä 28 kapselin läpipainotaittopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva
Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4 343 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit **Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit** entsalutamidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandia
3. Miten Xtandia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xtandin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään

Xtandin sisältämä vaikuttava aine on entsalutamidi. Xtandia käytetään aikuisten miesten muualle kehoon levinneeseen eturauhassyöpään.

Miten Xtandi vaikuttaa

Xtandi on lääke, joka vaikuttaa estämällä androgeeni-hormonien toimintaa (kuten testosteroni). Estämällä androgeenejä entsalutamidi pysäyttää eturauhassyöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandia

Älä käytä Xtandia

- jos olet allerginen entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys)

Varoitukset ja varotoimet

Epileptiset kohtaukset

Xtandia käyttäneistä potilaista 5:llä tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 1:llä tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia (ks. myös Muut lääkevalmisteet ja Xtandi jäljempänä olevasta kohdasta sekä kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Tilanteita, jotka saattavat lisätä epileptisen kohtauksen riskiä:

- jos sinulla on aiemmin ilmennyt epileptinen kohtaus
- jos sinulla on ollut vakava aivovamma
- jos sinulla on ollut tiettyntyyppinen aivohalvaus
- jos sinulla on ollut aivokasvain tai syöpä, joka on levinnyt aivoihin

- jos käytät suuria määriä alkoholia joko säännöllisesti tai ajoittain
- jos käytät lääkettä, joka voi aiheuttaa kohtauksia tai alentaa kohtauskynnystä (ks. alla oleva kohta Muut lääkevalmisteet ja Xtandi).

Jos saat kohtauksen hoidon aikana:

Lopeta Xtandin käyttö äläkä ota enempää tabletteja. Hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatioireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. (Ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xtandia

- jos käytät veritulppien ehkäisyyn tarkoitettuja lääkkeitä (esim. varfariini, asenokumaroli)
- jos käytät kemoterapiaa, esimerkiksi dosetakselia
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

Jokin sydän- tai verisuonisairaus, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöt (arytmia) tai jos saat lääkehoitoa näihin. Riski saada sydämen rytmihäiriöitä saattaa suurentua Xtandi-hoidon aikana. Jos olet allerginen entsalutamidille, tämä saattaa johtaa kielen, huulten tai kurkun turpoamiseen. Jos olet allerginen entsalutamidille tai mille tahansa tämän lääkeaineen muulle ainesosalle, älä ota Xtandia.

Jos jokin yllä mainituista kohdista soveltuu sinuun tai olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Xtandi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sinun on tiedettävä käyttämiesi lääkkeiden nimet. Pidä niistä mukanas listaa, jonka voit näyttää lääkärille, kun sinulle määrätään uutta lääkettä. Sinun ei pidä aloittaa tai lopettaa mitään lääkitystä ennen kuin olet keskustellut Xtandia määränneen lääkärin kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Samanaikainen käyttö Xtandin kanssa saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä:

- tietyt astman ja muiden hengitystiesairauksien hoitoon tarkoitettut lääkkeet (esim. aminofylliini, teofylliini)
- tietyt psyykkisten häiriöiden, kuten masennuksen ja skitsofrenian, hoitoon tarkoitettut lääkkeet (esim. klotsapiini, olantsapiini, risperidoni, tsiprasidoni, bupropioni, litium, klooripromatsiini, mesoridatsiini, tioridatsiini, amitriptyliini, desipramiini, doksepiini, imipramiini, maprotiiliini, mirtatsapiini)
- tietyt kipulääkkeet (esim. petidiini)

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa Xtandin tehoon tai Xtandi saattaa vaikuttaa niiden tehoon:

Näitä ovat tietyt lääkkeet, joita käytetään:

- kolesterolin alentamiseen (esim. gemfibrotsiili, atorvastatiini, simvastatiini)

- kivun hoitoon (esim. fentanyl, tramadoli)
- syövän hoitoon (esim. kabatsitakseli)
- epilepsian hoitoon (esim. karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- tiettyjen psyykkisten häiriöiden, kuten vaikean ahdistuksen tai skitsofrenian, hoitoon (esim. diatsepaami, midatsolaami, haloperidoli)
- unihäiriöiden hoitoon (esim. tsolpideemi)
- sydänsairauksiin tai verenpaineen alentamiseen (esim. bisoprololi, digoksiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, propranololi, verapamiili)
- tulehdukseen liittyvän vakavan sairauden hoitoon (esim. deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-infektion hoitoon (esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- kilpirauhashäiriöiden hoitoon (esim. levotyroksiini)
- kihdin hoitoon (esim. kolkisiini)
- sydänsairauksien tai aivohalvauksen estoon (dabigatraanieteksilaatti)

Xtandi saattaa vaikuttaa sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai se saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä, kun sitä käytetään tiettyjen lääkkeiden kanssa [esim. metadoni (käytetään kivunlievitykseen ja osana huumeidenkäyttäjien vieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), vakavien psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät psykoosilääkkeet].

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin yllä mainituista lääkkeistä. Xtandin tai muun käyttämäsi lääkkeen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Xtandi ei ole tarkoitettu naisille.** Tämä lääke saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä. Naisten, jotka ovat raskaana, voivat tulla raskaaksi tai imettävät, ei pidä käyttää tätä valmistetta.
- Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, käytä kondomia ja muuta tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia syntymättömän lapsen suojaamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä saattaa olla kohtalaista vaikutusta ajokykyysi tai kykyysi käyttää laitteita tai koneita, sillä Xtandin sivuvaikutuksiin kuuluvat epileptiset kohtaukset. Jos sinulla on suurentunut riski saada epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet), keskustele lääkärin kanssa.

3. Miten Xtandia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 80 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä samaan aikaan otettuna.

Xtandin ottaminen

- Niele tabletit kokonaisina veden kera.
- Älä pureskele tai liuota tabletteja ennen nielemistä.
- Xtandi voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä samanaikaisesti Xtandin kanssa.

Jos otat enemmän Xtandia kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman tabletin kuin mitä sinulle on määrätty, lopeta Xtandin käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin. Riskisi saada kohtauksia tai muita sivuvaikutuksia saattaa olla lisääntynyt.

Jos unohtat ottaa Xtandia

- Jos unohtat ottaa Xtandin tavalliseen aikaan, ota tavanomainen annoksesi niin pian kuin muistat.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta yhtenä päivänä, ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta useampana kuin yhtenä päivänä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xtandin käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Epileptiset kohtaukset

Xtandia käyttäneistä potilaista 5:llä tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 1:llä tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia. Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat tätä lääkettä suuremman annoksen kuin mitä sinulle on suositeltu, jos käytät tiettyjä muita lääkkeitä tai jos sinulla on tavallista suurempi riski saada kohtaus (ks. kohta 2).

Jos saat kohtauksen, hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Älä ota enempää Xtandia.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin (enintään 1 henkilöllä 1000:sta) todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

väsytys, päänsärky, kuumat aallot, korkea verenpaine

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

kaatumiset, luunmurtumat, ahdistuneisuus, kuiva iho, kutina, muistin heikkeneminen, rintojen suureneminen miehillä (gynekomastia), levottomien jalkojen oireyhtymän oire (voimakas tarve liikutella jotakin ruumiinosaa, yleensä jalkaa), heikentynyt keskittyminen, muistinmenetys

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

hallusinaatiot, vaikeus ajatella selvästi, alhainen veren valkosolujen määrä

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

lihaskipu, lihasspasmit, lihasteikkous, selkäkipu, muutokset EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, ihottuma, oksentelu, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, verihituleiden väheneminen (mikä lisää verenvuotojen tai mustelmien riskiä), ripuli

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xtandin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvisessa taittopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xtandi sisältää

Vaikuttava aine on entsalutamidi.

Yksi Xtandi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg:aa entsalutamidia.

Yksi Xtandi 80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg:aa entsalutamidia.

Tabletin muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: hypromelloosiasetaattisukkinaatti, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti
- Tabletin pinnoite: hypermelloosi, talkki, makrogoli (8000), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on painettu E 40. Kotelo sisältää 112 tablettia neljässä 28 tabletin läpipainotaittopakkauksessa.

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on painettu E 80. Kotelo sisältää 56 tablettia neljässä 14 tabletin läpipainotaittopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4 343 0355

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. Busuttill 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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.