

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 57,8 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Baltos (balkšvos) pailgos minkštosios kapsulės (apytiksliai 20 mm x 9 mm) su vienoje pusėje juodu užrašu „ENZ“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xtandi skirtas:

- metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems suaugusiems vyrams, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją, gydyti (žr. 5.1 skyrių);
- metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems suaugusiems vyrams, kurių liga progresavo gydymo docetakseliu laikotarpiu arba po jo, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enzalutamidą paskirti ir gydymą stebėti turi gydymo nuo prostatos vėžio patirties įgijęs gydytojas specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg enzalutamido (keturios 40 mg minkštosios kapsulės), vartojama per burną vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu.

Jeigu pacientas nesuvartoja Xtandi įprastu laiku, paskirtą dozę reikia suvartoti kuo arčiau įprasto laiko. Jeigu pacientas nesuvartoja dozės per visą parą, gydymą reikia tęsti kitą parą įprasta paros doze.

Jeigu pacientui pasireiškė ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba netoleruojama nepageidaujama reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti vienai savaitei arba kol simptomai palengvės iki ≤ 2 laipsnio, tada vėl vartoti tokią pačią ar, jeigu reikia, mažesnę dozę (120 mg arba 80 mg).

Vartojimas kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais

Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą. Nustojus kartu skirti stiprų CYP2C8 inhibitorių, reikia vėl vartoti ankstesnę, prieš skiriant stiprų CYP2C8 inhibitorių vartotą enzalutamido dozę (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Reikia atsargiai skirti vaistinių preparatų pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus arba kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Enzalutamidas vaikų populiacijoje suaugusių vyrų, sergančių metastazavusiu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu, gydymo indikacijai nenaudojamas.

Vartojimo metodas

Xtandi skirtas vartoti per burną. Minkštąsias kapsules reikia nuryti nekramtant, netirpinant ir neatidarant, užgeriant vandeniu ir galima vartoti valgant arba kitu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukulių rizika

Reikia būti atsargiems skiriant Xtandi pacientams, kurie yra patyrę traukulių arba jei yra kitų predisponuojančių veiksnių, įskaitant esamą smegenų pažeidimą, insultą, pirminius smegenų auglius ar smegenų metastazes, alkoholizmą ir kt. Be to, traukulių rizika gali padidėti pacientams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, mažinančių traukulių slenkstį. Pacientams, kurie patiria traukulius, sprendimas tęsti gydymą priimamas kiekvienu atveju atskirai.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi gydomiems pacientams pasireiškė laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) (žr. 4.8 skyrių). LUES yra retas, grįžtamas, nervų sistemos sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai atsirandančiais simptomais: traukuliais, galvos skausmu, sumišimu, aklumu ir kitokiais regėjimo bei neurologiniais sutrikimais, susijusiais arba nesusijusiais su hipertenzija. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia LUES, rekomenduojama nutraukti gydymą Xtandi.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali mažinti dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (pavyzdžiai išvardinti 4.5 skyriuje). Prieš pradėdamas gydymą enzalutamidu, reikia

peržiūrėti visų kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveikas. Enzalutamido vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra daugumos metabolinių fermentų ar nešiklių substratas (žr. 4.5 skyrių), paprastai reikia vengti, jeigu šių vaistinių preparatų terapinis poveikis pacientui yra labai svarbus ir jei koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje nėra lengva.

Reikia vengti enzalutamido skirti kartu su varfarinu ar kumarino tipo antikoaguliantais. Jeigu Xtandi skiriamas kartu su antikoaguliantu, kurį metabolizuoja CYP2C9 (pvz., varfarinas arba acenokumarolis), reikia papildomai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes enzalutamidas šiai pacientų populiacijai netirtas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose. Klinikinė šio reiškinio reikšmė lieka nežinoma. Tačiau tikėtinas ilgesnis laikas, reikalingas pusiausvyrinės apykaitos koncentracijai pasiekti, ir gali praeiti daugiau laiko iki maksimalaus farmakologinio poveikio pasireiškimo, taip pat iki fermentų indukcijos pradžios ir sumažėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Dabartinė širdies ir kraujagyslių liga

Atliekant III fazės tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, neseniai patyrę miokardo infarktą (per pastaruosius 6 mėnesius) arba neseniai sirgę nestabiliąja krūtinės angina (per pastaruosius 3 mėnesius), sergantys III arba IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (išskyrus atvejus, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) $\geq 45\%$), bradikardija arba nekontroliuojama hipertenzija. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu Xtandi skiriamas šiems pacientams.

Androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą

Pacientams, kuriems anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizika, taip pat pacientams, kurie vartoja kitus QT intervalą pailginančius vaistus (žr. 4.5 skyrių), prieš pradėdant gydyti Xtandi, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant ir galimą *torsade de pointes* riziką.

Vartojimas, kai skiriama chemoterapija

Xtandi saugumas ir veiksmingumas vartojant tuo metu, kai skiriama citotoksinė chemoterapija, nenustatytas. Kartu vartojamas enzalutamidas kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio farmakokinetikai neturi (žr. 4.5 skyrių), tačiau padažnėjusio docetakselio sukeltos neutropenijos pasireiškimo negalima atmesti.

Pagalbinės medžiagos

Xtandi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant enzalutamidu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai, kurie neapsiriboja tik pastebėta liežuvio edema, lūpų edema ir ryklės edema (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikimybė, kad kiti vaistiniai preparatai gali turėti įtakos enzalutamido poveikiui

CYP2C8 inhibitoriai

CYP2C8 vaidina svarbų vaidmenį šalinant enzalutamidą ir sudarant veiklų jo metabolitą. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilį (600 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC (plotas po koncentracijos ir laiko kreive) padidėjo 326 %, o enzalutamido C_{max} (maksimali koncentracija) sumažėjo 18 %. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 77 %, o C_{max} sumažėjo 19 %. Gydant enzalutamidu reikia vengti stiprių CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba vartoti atsargiai. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

CYP3A4 vadina mažesnę vaidmenį enzalutamido metabolizme. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP3A4 inhibitorių itrakonazolą (200 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC padidėjo 41 %, o C_{max} nepakito. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 27 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia.

CYP2C8 IR CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą vidutinio stiprumo CYP2C8 ir stiprų CYP3A4 induktorių rifampiną (600 mg vieną kartą per parą), enzalutamido ir veikliojo metabolito AUC sumažėjo 37 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

Tikimybė, kad enzalutamidas gali turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Fermentų indukcija

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir skatina daugumos fermentų ir nešiklių sintezę. Todėl tikėtina sąveika su dauguma dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratas. Gali reikšmingai sumažėti jų koncentracija plazmoje ir dėl to gali išnykti arba sumažėti klinikinis poveikis. Taip pat yra rizika, kad padidės veikliųjų metabolitų gamyba. Fermentai, kurie gali būti skatinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnyne, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir uridin5'-difosfo-gliukuronoziltransferazė (UGTs – gliukuronidus konjuogujantys fermentai). Taip pat gali būti skatinamas baltymas nešiklis P-gp ir galbūt kiti nešikliai, pvz., su atsparumu daugeliui vaistų susijęs baltymas 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), atsparumo krūties vėžiui baltymas (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) ir organinio anijono nešiklis polipeptidas 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1).

Tyrimai *in vivo* parodė, kad enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius ir vidutinio stiprumo CYP2C9 bei CYP2C19 induktorius. Enzalutamidą (160 mg kartą per parą) skiriant kartu su vienkartinė jautrių CYP substratų doze pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, 86 % sumažėjo midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC, 56 % sumažėjo S-varfarino (CYP2C9 substratas) AUC ir 70 % sumažėjo omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC. Taip pat galima indukuoti UGT1A1. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV), Xtandi (160 mg kartą per parą), kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio (75 mg/m² infuzija kas 3 savaites) farmakokinetikai neturėjo. Docetakselio AUC sumažėjo 12 % [geometrinio vidurkio dažnis (GVD) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)], C_{max} sumažėjo 4 % [GVD = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Tikėtina sąveika su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie šalinami metabolizuojant arba per aktyvųjį nešiklį. Jeigu pacientui šių vaistinių preparatų terapinis poveikis labai svarbus, o koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje koreguoti nėra lengva, reikia jų vengti

arba vartoti atsargiai. Tikėtina, kad paskyrus paracetamolio padidės kepenų funkcijos sutrikimo rizika pacientams, kurie gydomi fermentų induktoriais.

Vaistinių preparatų, kurie gali sąveikauti, grupės (sąrašas negalutinis):

- Analgetikai (pvz., fentanilis, tramadolis)
- Antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas)
- Vaistiniai preparatai nuo vėžio (pvz., kabazitakselis)
- Antikoagulantai (pvz., acenokumarolis, varfarinas)
- Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis)
- Vaistiniai preparatai nuo psichozės (pvz., haloperidolis)
- Beta adrenoblokatoriai (pvz., bisoprololis, propranololis)
- Kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis)
- Širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas)
- Kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, prednizolonas)
- ŽIV antivirusiniai preparatai (pvz., indinaviras, ritonaviras)
- Migdomieji preparatai (pvz., diazepamai, midazolamas, zolpidemas)
- CYP3A4 metabolizuojami statinai (pvz., atorvastatinas, simvastatinas)
- Skydliaukės preparatai (pvz., levotiroksinas)

Enzalutamido visos indukcijos potencialas gali nepasireikšti, iki praėjus apytiksliai 1 mėnuo nuo gydymo pradžios ir bus pasiekta pastovi enzalutamido koncentracija plazmoje, nors šio toks indukcinis poveikis gali būti pastebimas ir anksčiau. Pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kurie yra CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 substratai, pirmą gydymo enzalutamidu mėnesį reikia tirti dėl galimo farmakologinio poveikio išnykimo (arba poveikio padidėjimo atvejais, kai susidaro veiklieji metabolitai) ir apsvarstyti dozės koregavimą, jeigu reikia. Atsižvelgiant į ilgą enzalutamido pusinės eliminacijos periodą (5,8 dienos, žr. 5.2 skyrių), fermentų poveikis gali išlikti vieną mėnesį arba ilgiau po to, kai enzalutamido vartojimas nutraukiamas. Kai nutraukiamas gydymas enzalutamidu, gali reikėti palaipsniui mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

CYP1A2 ir CYP2C8 substratai

Enzalutamidas (160 mg kartą per parą) nesukelia kliniškai reikšmingo kofeino (CYP1A2 substrato) ar pioglitazono (CYP2C8 substrato) AUC ar C_{max} pokyčio. Pioglitazono AUC padidėja 20 %, o C_{max} sumažėja 18 %. Kofeino AUC ir C_{max} sumažėja atitinkamai 11 % ir 4 %. Kai kartu su Xtandi skiriamas CYP1A2 ar CYP2C8 substratas, dozės koreguoti nereikia.

P-gp substratai

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas gali būti ištekėjimo nešiklio P-gp inhibitorius. Enzalutamido poveikis P-gp substratams *in vivo* nevertintas, tačiau klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas gali būti P-gp induktorius, aktyvindamas branduolių pregnano receptorių (PXR). Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatranas, eteksilatas, digoksinas), kai jie skiriami kartu su Xtandi, reikia vartoti atsargiai ir gali tekti koreguoti dozę, kad būtų palaikoma optimali koncentracija plazmoje.

BCRP, MRP2, OAT3 ir OCT1 substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, negalima atmesti BCRP ir MRP2 (žarnyne) bei 3 organinio anijonų nešiklio (OAT3) ir 1 organinio katijonų nešiklio (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (sisteminė sąveika) slopinimo tikimybės. Teoriškai taip pat įmanoma šių nešiklių indukcija, o galutinis poveikis kol kas nežinomas.

Vaistiniai preparatai, kurie pailgina QT intervalą

Nuo tada kai androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą, Xtandi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais pailginančiais QT intervalą ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsade de pointes* tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiais vaistiniais preparatais, metadonu, moksifloksacinu, antipsichoziniais vaistais ir t.t., turi būti kruopščiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Maisto poveikis enzalutamido poveikiui

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido ekspozicijos dydžiui. Klinikinių tyrimų metu Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Nėra duomenų su žmonėmis apie Xtandi vartojimą nėštumo laikotarpiu ir šis vaistinis preparatas neskirtas vartoti vaisingoms moterims. Vaistinio preparato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali pakenkti vaisiui ar sukelti persileidimą (žr. 5.3 skyrių).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar enzalutamido ar jo metabolitų yra spermoje. Gydymo enzalutamidu laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su nėščia moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą. Gydymo laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su vaisinga moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą arba kitą kontracepcijos metodą. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Enzalutamido negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Nėra žinoma ar enzalutamidas patenka į moters pieną. Enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad enzalutamidas turi įtakos žiurkių ir šunų patinų reprodukinei sistemai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enzalutamidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes buvo pranešta apie psichines ir neurologines reakcijas, įskaitant traukulius (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai ar linkusiems į kitus veiksnius (žr. 4.4 skyrių), turi būti informuoti apie vairavimo ir mechanizmų valdymo riziką. Enzalutamido poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra astenija/nuovargis, karščio pylimas, galvos skausmas ir hipertenzija. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra pargriuvimai, nepatologiniai lūžiai, pažinimo sutrikimai ir neutropenija.

Traukuliai pasireiškė 0,5 % pacientų, gydytų enzalutamidu, 0,1 % pacientų, vartojusių placebą ir 0,3 % pacientų, gydytų bicalutamidu.

Gauta pranešimų apie retus laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromo atvejus enzalutamidu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni: leukopenija, neutropenija dažnis nežinomas*: trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: liežuvio edema, lūpų edema, ryklės edema
Psichikos sutrikimai	Dažni: nerimas nedažni: regos haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: galvos skausmas dažni: atminties sutrikimas, amnezija, dėmesio sutrikimas, neramių kojų sindromas nedažni: pažinimo sutrikimai, traukuliai dažnis nežinomas*: laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Dažnis nežinomas*: QT pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni: karščio pylimas, hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnis nežinomas*: pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni: odos sausumas, niežėjimas dažnis nežinomas*: išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni: lūžiai** dažnis nežinomas*: mialgija, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	Dažni: ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni: astenija / nuovargis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažni: pargriuvimai

* Savanoriški pranešimai po vaistinio preparato pateikimo į rinką

** Apima visus lūžius, išskyrus patologinius

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Traukuliai

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose 11 pacientų (0,5 %) iš 2051 paciento, gydyto 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius, tuo tarpu vienas pacientas, vartojęs placebą ($< 0,1$ %) ir vienas pacientas (0,3 %), gydytas bikalutamidu patyrė traukulius. Atrodo, kad svarbus prognostinis traukulių rizikos požymis yra dozė. Tai rodo ikiklinikiniai duomenys ir dozės didinimo tyrimo duomenys. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kurie anksčiau buvo patyrę traukulių arba kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksnių.

AFFIRM tyrime septyni pacientai (0,9 %) iš 800 pacientų po chemoterapijos, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius. Placebu gydyti pacientai traukulių nepatyrė. Keli iš šių pacientų turėjo potencialiai prisidedančių veiksnių, kurie nepriklausomai gali padidinti traukulių

riziką. PREVAIL tyrime vienas pacientas (0,1 %) iš 871 chemoterapija anksčiau negydytų pacientų, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, ir vienas pacientas (0,1 %), vartojęs placebo, patyrė traukulius. Bicalutamido kontroliuojamuose tyrimuose trys enzalutamidu gydyti pacientai (0,8 %) iš 380 chemoterapija anksčiau negydytų pacientų, ir vienas pacientas (0,3 %) iš 387 pacientų, gydytų bicalutamidu, patyrė traukulius.

Vienos grupės tyrime vertinant traukulių paplitimą pacientams, kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksnių (iš kurių 1,6% anksčiau buvo patyrę traukulius), 8 iš 366 (2,2%) pacientų, gydytų enzalutamidu, patyrė traukulius. Vidutinė gydymo trukmė buvo 9,3 mėnesio.

Mechanizmas, kaip enzalutamidas galėtų mažinti traukulių slenkstį, nežinomas, tačiau gali būti susijęs su duomenimis iš *in vitro* tyrimų, per kuriuos įrodyta, kad enzalutamidas ir aktyvieji metabolitai jungiasi prie GABA receptorių chloro jonų kanalų ir gali slopinti jų aktyvumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Enzalutamidas neturi priešnuodžio. Perdozavus reikia nutraukti gydymą enzalutamidu ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, atsižvelgiant į 5,8 paros pusinės eliminacijos periodą. Perdozavus pacientams gali padidėti traukulių rizika.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hormonų antagonistai ir susiję preparatai, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB04

Veikimo mechanizmas

Žinoma, kad prostatos vėžys yra jautrus androgenams ir reaguoja į androgeninių receptorių signalo slopinimą. Nepaisant mažo ar net neaptinkamo androgenų lygio serume, androgenų receptorių signalo siuntimas toliau skatina ligos progresavimą. Kad būtų stimuliuojamas naviko ląstelių dauginimasis per androgeninius receptorius, reikia tinkamos branduolių lokalizacijos ir DNR sujungimo. Enzalutamidas yra stiprus androgeninių receptorių signalų inhibitorius, blokuojantis kelis androgeninių receptorių signalų patfiziologinio kelio etapus. Enzalutamidas visiškai nuslopina androgenų jungimąsi prie androgenų receptorių, slopina branduolinę aktyvintų receptorių translokaciją ir aktyvintų androgeninių receptorių sąveiką su DNR net esant padidėjusiai androgeninių receptorių išraiškai ir antiandrogenams atspariose prostatos vėžio ląstelėse. Gydymas enzalutamidu sumažina prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir gali sukelti vėžio ląstelių žūtį ir naviko regresavimą. Ikiklinikiniuose tyrimuose enzalutamidas nepasirūmėjo androgeninių receptorių agonistų aktyvumu.

Farmakodinaminis poveikis

3 fazės klinikiniame tyrime (AFFIRM) tiriant pacientus, kuriems nebuvo veiksminga ankstesnė chemoterapija docetakseliu, 54 % pacientų, gydytų enzalutamidu, palyginti su 1,5 % pacientų, kurie buvo gydyti placebo, mažiausiai 50 % nuo pradinio lygio sumažėjo prostatos specifinio antigeno (PSA) lygis.

Kitame 3 fazės klinikiniame tyrime (PREVAIL) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip

≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

2 fazės klinikiniame tyrime (TERRAIN) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 82,1 % palyginti su 20,9 % (skirtumas = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Vienos grupės tyrime (9785-CL-0410) 22,4 % pacientų, kurie anksčiau mažiausiai 24 savaites buvo gydyti abirateronu (kartu su prednizolonu), PSA lygis sumažėjo ≥ 50 % nuo pradinio lygio. Pagal ankstesnę chemoterapijos taikymo istoriją, pacientų, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija ir kuriems buvo taikyta chemoterapija, grupėse pacientų su PSA lygio sumažėjimu ≥ 50 % dalis buvo atitinkamai 22,1 % ir 23,2 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enzalutamido veiksmingumas pacientams, sergantiems progresavusiu, metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos LHAH analogu arba po orchektomijos), buvo vertinamas dviejuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentrinuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (CRPC2 [AFFIRM], MDV3100-03 [PREVAIL]). PREVAIL tyrime dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, AFFIRM tyrime dalyvavo pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį. Visi pacientai toliau vartojo LHAH analogą arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchektomija. Aktyvaus gydymo grupėje buvo skiriama 160 mg Xtandi vieną kartą per parą vartojant per burną. Abiejuose klinikiniuose tyrimuose kontrolinėje grupėje pacientai vartojo placebo ir pacientams buvo leidžiama, bet nebuvo reikalaujama vartoti prednizoną (didžiausia leistina paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška).

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Todėl abiejuose tyrimuose pacientams buvo rekomenduota vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo nutraukimo kriterijai.

MDV3100-03 (PREVAIL) tyrimas (pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

Į tyrimą įtrauktiems 1717 pacientų, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, santykiu 1:1 buvo randomizuoti į grupes ir skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą vartojant per burną (N=872) arba placebo vieną kartą per parą vartojant per burną (N=845). Tyrime buvo leidžiama dalyvauti visceraline liga sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems anksčiau buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumas (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją), ir pacientams, vartojantiems traukulių atsiradimo slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę traukuliai arba būklės, kurios gali sukelti traukulius, ir pacientai, kuriems pasireiškia prostatos vėžio sukeliamas vidutinio sunkumo arba sunkus skausmas, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (pasireiškė radiografinis progresavimas, su skeletu susijęs įvykis arba klinikinis progresavimas) ir citotoksinės chemoterapijos ar tiriamųjų veiksmių pradžios, arba iki nepriimtino toksiškumo.

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į grupes. Pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai (nuo 42 iki 93), o pasiskirstymas pagal rases sudarė 77 % europidų, 10 % azijiečių, 2 % juodaodžių ir 11 % kitų ar nežinomų rasių žmonių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ang., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę 68% pacientų buvo įvertinta 0 balų ir 32% pacientų - 1 balu. Pradinio skausmo įvertinimas, apibrėžiamas pagal trumpą skausmo aprašą - trumpąją formą (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*), buvo 0-1 (be simptomų) 67 % pacientų, 2-3 (nesunkūs simptomai) 32 % pacientų (stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas pagal skalę nuo 0 iki 10). Tyrimo pradžioje maždaug 45 %

pacientų sirgo išmatuojama minkštųjų audinių liga, 12 % pacientų buvo nustatytos visceralinės metastazės (plaučių ir [arba] kepenų).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (rPFS). Be pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių, taip pat buvo vertinama nauda pagal laiką iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, bendras geriausias minkštųjų audinių atsakas, laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio, PSA atsakas ($\geq 50\%$ sumažėjimas nuo pradinio lygio), laikotarpis iki PSA progresavimo ir laikotarpis iki FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo.

Radiografinis progresavimas buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, [RECIST v 1.1]) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rPFS, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Pastebėjus 540 mirties atvejų, pirminėje (iš anksto numatytoje) tarpinėje bendro išgyvenamumo analizėje gydymas enzalutamidu parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą sumažėjus mirties rizikai 29,4%, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (RS = 0,706, (95 % PI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$). Pastebėjus 784 mirties atvejus, buvo atlikta atnaujinta išgyvenamumo analizė. Šios analizės rezultatai atitinka tarpinės analizės rezultatus (žr. 2 lentelę ir 1 pav.). Atnaujintoje analizėje 52% pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 81% pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas vėlesnis metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (angl. *Castration-resistant prostate cancer*, CRPC) gydymas, ir tai galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.

2 lentelė. Bendras išgyvenamumas pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu arba vartojo placebo PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

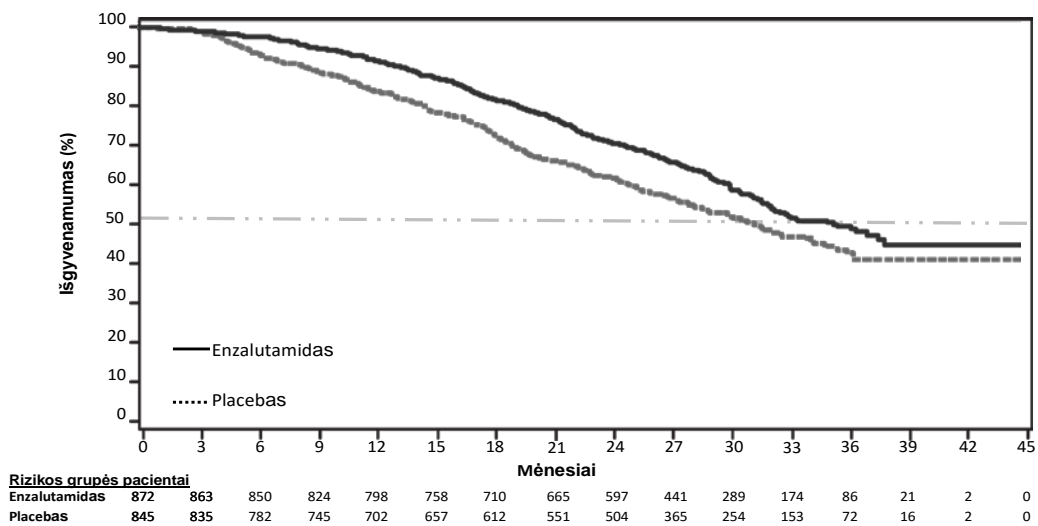
	Enzalutamidas (N = 872)	Placebas (N = 845)
Pirminė (iš anksto numatyta) tarpinė analizė		
Mirčių skaičius (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p vertė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Atnaujinta išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95% PI)	35,3 (32,2,, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p vertė ^a	0,0002	
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^{a)} p – vertė yra išvesta iš *log rank* testo

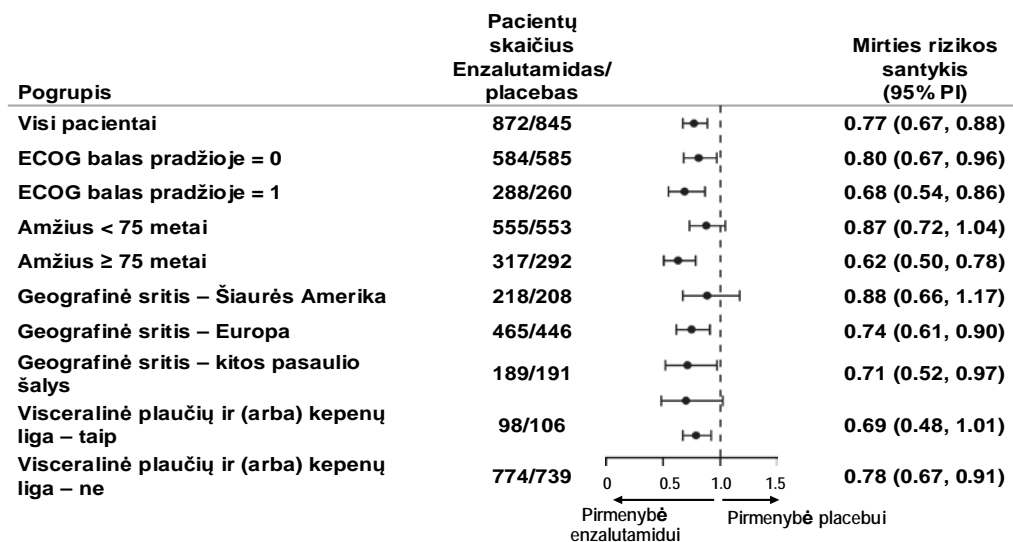
^{b)} Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 yra enzalutamido naudai.

NR – nepasiekta.

1 pav. Kaplan Meier bendro išgyvenamumo kreivės, kurios remiasi atnaujinta išgyvenamumo analize PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



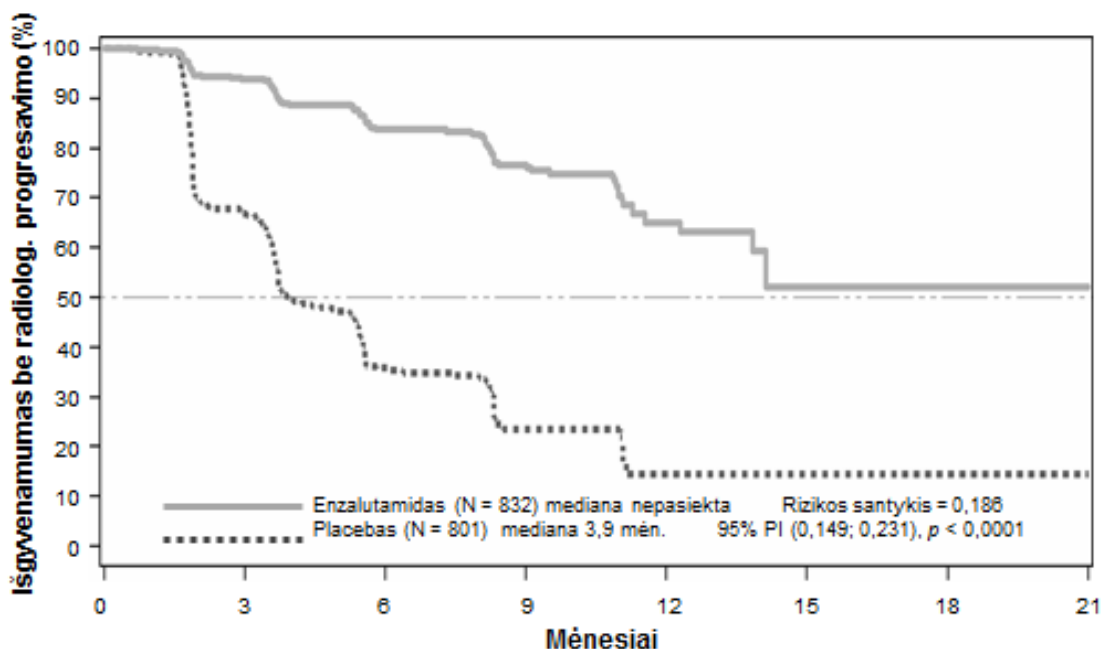
2 pav. Atnaujinta bendro išgyvenamumo analizė pagal pograpius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



1

Pirminė (iš anksto numatyta) rPFS analizė parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių, kai 81,4 % sumažėjo radiografinio progresavimo arba mirties rizika (RS = 0,186 (95 % PI: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$). Reiškieniai nustatyti 118 (14 %) pacientų, gydytų enzalutamidu ir 321 (40 %) pacientui, vartojusiam placebo. rPFS mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 13,8, nepasiekta) enzalutamidu gydytoje grupėje ir buvo 3,9 mėnesio (95 % PI: 3,7, 5,4) grupėje, vartojusioje placebo (3 pav.). Pastovi rPFS nauda buvo pastebėta visuose pirminio tyrimo pacientų pograpiuose (pvz., amžius, pradiniai ECOG rezultatai, pradinės PSA ir LDH reikšmės, Gleason balas diagnozės metu ir visceralinė liga atrankos metu). Pirminio tyrimo rPFS analizė, kuri remiasi tyrėjo radiografinio progresavimo vertinimu, parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių 69,3 % sumažėjus radiografinio progresavimo arba mirties rizikai (RS = 0,307 [95 % PI: 0,267, 0,353], $p < 0,0001$). rPFS mediana buvo 19,7 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,4 mėnesio placebo grupėje.

3 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be radiografinio progresavimo kreivės PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



Rizikos grupės pacientai

Enzalutamidas	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebas	801	305	79	20	5	0	0	0

Pirminės analizės metu buvo atrinkti 1 633 pacientai atsitiktinių imčių būdu.

Be pagrindinių vertinamųjų baigčių, statistiškai reikšmingas pagerėjimas taip pat nustatytas pagal toliau numatytus apibrėžtus kriterijus.

Laiko iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana buvo 28,0 mėnesiai pacientams, gydytiems enzalutamidu ir 10,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo. (RS = 0,350, 95 % PI: [0,303, 0,403], p < 0,0001).

Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga ir kuriems pasireiškė objektyvi minkštųjų audinių reakcija į gydymą, buvo 58,8 % (95 % PI: 53,8, 63,7) enzalutamidu gydytų pacientų lyginant su 5,0 % (95 % PI: 3,0, 7,7) pacientų, vartojusių placebo. Absoliutus objektyvios minkštųjų audinių reakcijos skirtumas enzalutamido ir placebo grupėse buvo 53,9 % (95 % PI: 48,5 %, 59,1 %, p < 0,0001). Visiška reakcija į gydymą nustatyta 19,7 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 1,0 % pacientų, vartojusių placebo, o dalinė reakcija nustatyta 39,1 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 3,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Enzalutamidas reikšmingai sumažino pirmojo su skeletu susijusio reiškinio atsiradimo riziką 28 % (RS = 0,718 [95 % PI: 0,610, 0,844], p reikšmė < 0,0001). Su skeletu susijęs reiškinys buvo apibrėžtas kaip paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas, pataloginiai kaulų lūžiai, nugaros smegenų kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą buvo įtraukti 587 su skeletu susiję reiškiniai, iš kurių 389 (66,3 %) buvo paliatyvus spindulinis kaulų gydymas, 79 (13,5 %) – nugaros smegenų kompresija, 70 (11,9 %) – pataloginiai kaulų lūžiai, 45 reiškiniai (7,6 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 22 (3,7 %) – chirurginis kaulų gydymas.

Enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip $\geq 50\%$ sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Laiko iki PSA progresavimo mediana pagal PCWG2 kriterijus buvo 11,2 mėnesio pacientams, gydytiems enzalutamidu, ir 2,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo (RS = 0,169, [95 % PI: 0,147, 0,195], $p < 0,0001$).

Gydymas enzalutamidu sumažino FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 37,5 %, lyginant su placebo ($p < 0,001$). Laiko iki FACT-P sumažėjimo mediana buvo 11,3 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje.

9785-CL-0222 (TERRAIN) tyrimas (pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

TERRAIN tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 375 chemoterapija ir antiandrogenų terapija anksčiau negydyti pacientai, kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 184), arba 50 mg bikalutamido kartą per parą (N = 191). PFS mediana pacientams, gydytiems enzalutamidu, buvo 15,7 mėnesio palyginus su 5,8 mėnesio pacientams, gydytiems bikalutamidu [RS = 0,44 (95 % PI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo buvo apibūdinamas kaip objektyvus nepriklausomas centralizuotai peržiūrimas ligos progresavimo radiografinis įvertinimas, su skeletu susijusio įvykio atsiradimas, antineoplastinės terapijos pradėjimas ar mirtis dėl bet kokios priežasties, bet ko, kas įvyko anksčiau. Pastovi PFS nauda buvo pastebėta visuose numatytuose pacientų pogrupiuose.

CRPC2 (AFFIRM) tyrimas (pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija)

Enzalutamido veiksmingumas ir saugumas metastazavusiu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti docetakseliu ir vartojo LHAH analogą arba kuriems buvo atlikta orchiektomija, buvo vertinamas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame daugiacentriame 3 fazės klinikiniame tyrime. Iš viso atsitiktinai atrinkti 1 199 pacientai santykiu 2:1. Jiems buvo skiriamas arba geriamasis enzalutamidas 160 mg kartą per parą doze (N = 800), arba placebo kartą per parą (N = 399). Pacientams buvo leidžiama, tačiau nepivaloma vartoti prednizoną (didžiausia leidžiama paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška dozė). Pacientai, atsitiktinai atrinkti į bet kurią grupę, tęsė gydymą iki ligos progresavimo (apibūdinama kaip patvirtintas radiologinis progresavimas arba su skeletu susijusio įvykio atsiradimas) ir gydymo nauju sisteminiu antineoplastiniu preparatu, nepriimtino toksiškumo ar gydymo nutraukimo.

Gydymo grupėse buvo suderintos toliau nurodytos pacientų demografinės ir pradinių ligų charakteristikos. Vidutinis amžius buvo 69 metai (nuo 41 iki 92), rasinis pasiskirstymas: 93 % europidų, 4 % juodaodžių, 1 % azijiečių ir 2 % kitų. 91,5 % pacientų ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) balas buvo 0–1, 8,5 % pacientų – 2; 28 % vidutinis trumpo skausmo aprašo balas buvo ≥ 4 (vidutinis paciento jaustas stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas, skaičiuojant septynias dienas prieš atsitiktinę atranką). Dauguma (91 %) pacientų turėjo metastazių kauluose, 23 % – žarnyne, plaučiuose ir (arba) kepenyse. Tyrimo pradžioje 41 % atsitiktinai atrinktų pacientų nustatytas tik PSA progresavimas, o 59 % pacientų nustatytas radiologinis progresavimas. 51 % pacientų pradžioje vartojo bisfosfonatus.

Į AFFIRM tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ligomis, kurios gali predisponuoti traukulius (žr. 4.8 skyrių), ir vartojantys vaistinius preparatus, kurie žinomi kaip sumažinantys traukulių slenkstį, taip pat sergantys kliniškai sunkia širdies ir kraujagyslių liga, pvz., nekontroliuojama hipertenzija, neseniai patyrę miokardo infarktą, sergantys nestabiliąja krūtinės angina, III ar IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (nebent išstūmimo frakcija buvo $\geq 45\%$), turintys kliniškai reikšmingų skilvelių ritmo sutrikimų ar AV blokadą (be nuolatinio stimulatoriaus).

Protokole nurodyta tarpinė analizė po 520 mirčių parodė statistiškai reikšmingą pacientų, gydytų enzalutamidu, bendro išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo (3 lentelė ir 4 bei 5 pav.).

3 lentelė. Enzalutamidu ir placebo gydytų pacientų bendras išgyvenamumas AFFIRM tyrime (ketintų gydyti pacientų analizė)

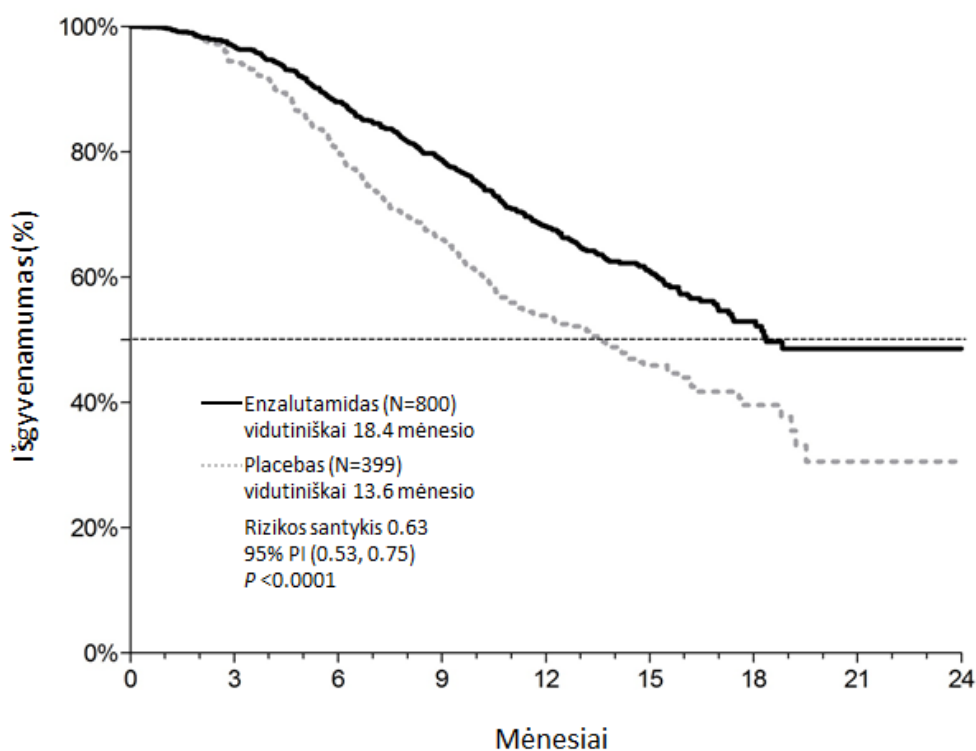
	Enzalutamidas (N = 800)	Placebas (N = 399)
Mirtys (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiai) (95 % PI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a P reikšmė apskaičiuojama pagal logaritminį testą (ang. *log-rank test*), stratifikuojant ECOG būklės balą (0–1, palyginti su 2) ir vidutinį skausmo balą (< 4, palyginti su ≥ 4).

^b Rizikos santykis apskaičiuojamas iš stratifikuoto proporcinės rizikos modelio. Mažesnis nei < 1 rizikos santykis enzalutamido naudai.

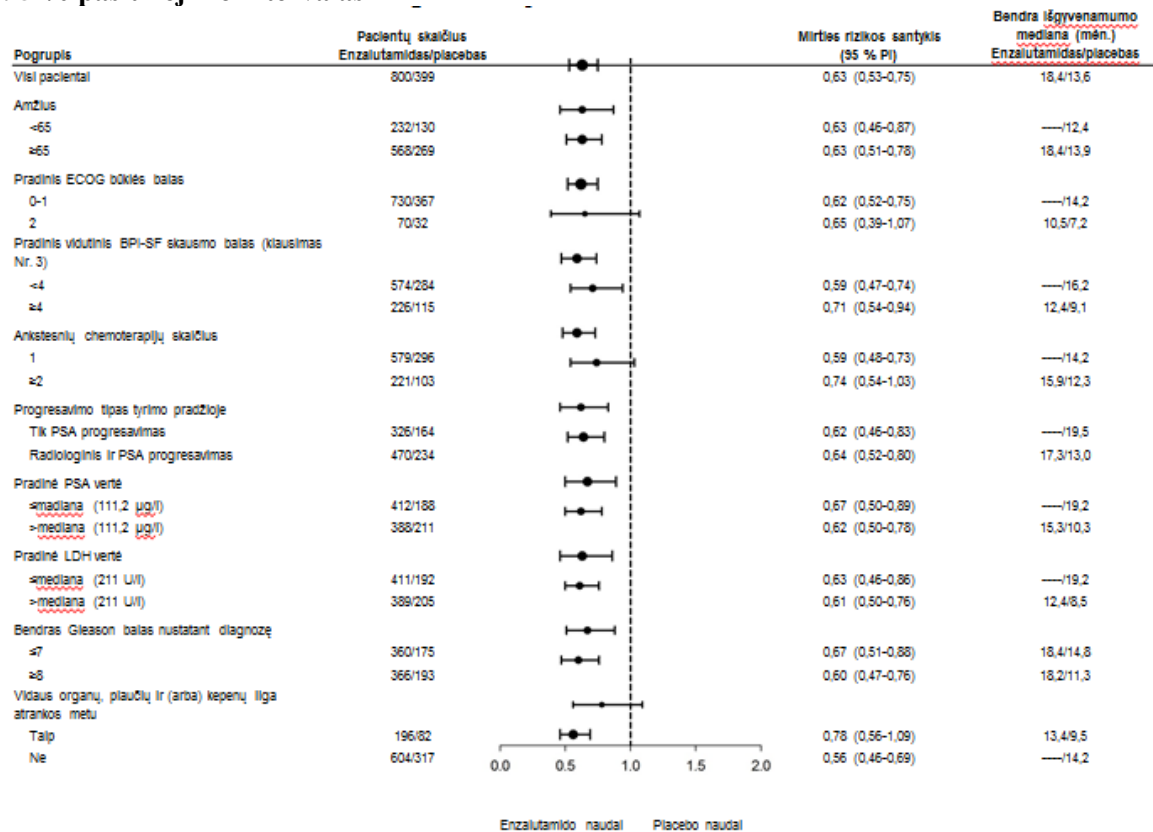
NR – nepasiekta.

4 paveikslėlis. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivės AFFIRM tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Enzalutamidas	800	775	701	627	400	211	72	7	0	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0	0

5 paveikslėlis. Bendras išgyvenamumas pagal pogrupius AFFIRM tyrime – rizikos santykis ir 95 % pasitikėjimo intervalas



ECOG: Rytų kooperacinė onkologijos grupė; BPI-SF: trumpas skausmo aprašas – trumpoji forma (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: prostatos specifinis antigenas

Be nustatyto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, enzalutamido pranašumą parodė ir po daugelio tyrimų korekcijos buvo statistiškai reikšmingi esminiai antriniai vertinimo kriterijai (PSA progresavimas, išgyvenamumas be radiologinio progresavimo ir laikas iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių).

Išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrėjo vertinimu, naudojant RECIST v1.1 minkštiesiems audiniams ir matant 2 arba daugiau kaulų pažeidimų kaulų skenogramose, buvo 8,3 mėnesio tarp pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 2,9 mėnesio tarp pacientų, gydytų placebo (RS = 0,404, 95 % PI: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Į analizę buvo įtraukta 216 mirčių, kai nebuvo dokumentais patvirtinto progresavimo, ir 645 dokumentais patvirtintų progresavimo įvykių, iš kurių 303 (47 %) buvo progresavimas minkštuosiuose audiniuose, 268 (42 %) – kaulų pažeidimų progresavimas, 74 (11 %) – ir minkštųjų audinių, ir kaulų pažeidimai.

Patvirtintas PSA sumažėjimas 50 % arba 90 % buvo atitinkamai 54,0 % ir 24,8 % enzalutamidu gydytų pacientų ir atitinkamai 1,5 % ir 0,9 % tarp placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$). Laiko iki PSA progresavimo mediana buvo 8,3 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų, ir 3,0 mėnesio tarp placebo vartojusių pacientų (RS = 0,248, 95 % PI: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Laiko iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių mediana buvo 16,7 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų ir 13,3 mėnesio placebo vartojusių pacientų (RS = 0,688, 95 % PI: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Su skeletu susijęs įvykis apibūdinamas kaip spindulinė terapija arba kaulų operacija, patologinis kaulų lūžis, stuburo kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą įtraukti 448 su skeletu susiję įvykiai, iš kurių 277 (62 %) buvo kaulų švitinimas,

95 (21 %) – nugaros smegenų kompresija, 47 (10 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 36 (8 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 7 (2 %) – kaulų operacija.

9785-CL-0410 tyrimas (skirtas enzalutamidas po abiraterono vartojimo pacientams, sergantiems metastazavusiu KAPV)

Vienos grupės tyrime 214 pacientų, sergančių metastazavusiu KAPV, buvo skiriamas enzalutamidas (160 mg kartą per parą) po mažiausiai 24 savaites trukusio gydymo abiraterono acetatu kartu su prednizolonu. rPFS mediana (išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 6,1, 8,3). OS (bendrojo išgyvenamumo) mediana nebuvo pasiekta. PSA atsakas (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio) buvo 22,4 % (95 % PI: 17,0, 28,6).

145 pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 7,9 mėnesio (95 % PI: 5,45, 10,84). PSA atsakas buvo 23,2 % (95 % PI: 13,9, 34,9).

69 pacientams, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 5,7, 8,3). PSA atsakas buvo 22,1 % (95 % PI: 15,6, 29,7).

Nors kai kurių pacientų, gydytų enzalutamidu po abiraterono vartojimo, atsakas buvo nedidelis, šių išvadų paaiškinimas kol kas yra nežinomas. Tyrimu nebuvo numatyta nustatyti nei pacientų, kurie tikėtina turėjo naudos, nei optimalios enzalutamido ir abiraterono skyrimo sekos.

Senyvi žmonės

Iš 1 671 paciento, kuris III fazės tyrimo metu buvo gydytas enzalutamidu, 1 261 pacientas (75 %) buvo 65 metų arba vyresnis, 516 pacientų (31 %) buvo 75 metų arba vyresni. Tarp šių vyresnių ir jaunesnių pacientų nenustatyta jokių bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enzalutamido tyrimų prostatos karcinomai gydyti su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Enzalutamidas prastai tirpsta vandenyje. Enzalutamido tirpumas padidintas kaprilokaproilo makrogolgliceridais kaip emulsikliu / surfaktantu. Iki klinikinių tyrimų metu enzalutamido absorbcija padidėjo, kai jis buvo ištirpintas kaprilokaproilo makrogolgliceriduose.

Enzalutamido farmakokinetika buvo vertinta pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, ir sveikiems vyrams. Vidutinis galutinis enzalutamido pusperiodis ($t_{1/2}$) pacientams po vienos per burną vartojamos dozės yra 5,8 paros (svyruoja nuo 2,8 iki 10,2 parų), pastovi koncentracija pasiekama apytiksliai po vieno mėnesio. Skiriant kasdien per burną, enzalutamido susikaupia apytiksliai 8,3 karto daugiau nei viena dozė. Paros koncentracijos plazmoje svyravimai yra nedideli (didžiausios ir mažiausios koncentracijos santykis 1,25). Enzalutamidas šalinamas pirmiausia metabolizuojant kepenyse, susidarant aktyviajam metabolitui, kuris toks pat aktyvus kaip ir enzalutamidas ir kraujyje cirkuliuoja tokia pačia plazmos koncentracija kaip ir enzalutamidas.

Absorbcija

Didžiausia enzalutamido koncentracija plazmoje (C_{max}) pacientams pastebima 1–2 valandos po vartojimo. Remiantis masių pusiausvyros tyrimu su žmonėmis, apskaičiuota, kad geriamojo enzalutamido absorbcija yra 84,2 %. Enzalutamidas nėra ištekėjimo nešiklių P-gp ar BCRP substratas. Esant stabiliai koncentracijai, enzalutamido ir jo metabolitų vidutinės C_{max} reikšmės yra atitinkamai 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (variacijos koeficientas [VK] 23 %) ir 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (VK – 30 %).

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido absorbcijai. Klinikiniuose tyrimuose Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Vidutinis enzalutamido pasiskirstymo tūris (V/F) pacientams po vienos geriamosios dozės yra 110 l (VK 29 %). Enzalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei viso organizmo vandens tūris – tai reiškia didelį ekstravazalinį pasiskirstymą. Tyrimai su graužikais rodo, kad enzalutamidas ir jo aktyvieji metabolitai gali pereiti smegenų ir kraujo barjerą.

97 %–98 % enzalutamido susijungęs su plazmos baltymais, daugiausia albuminu. Veiklusis metabolitas 95 % prisijungęs prie plazmos baltymų. Jungimosi su baltymais persitvarkymo tarp enzalutamido ir kitų gerai besijungiančių vaistinių preparatų (varfarino, ibuprofeno ir salicilo rūgšties) *in vitro* nenustatyta.

Biotransformacija

Enzalutamidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Žmogaus plazmoje yra du pagrindiniai metabolitai: N-desmetilo enzalutamidas (veiklusis) ir karboksilinės rūgšties darinys (neveiklus). Enzalutamidas metabolizuojamas per CYP2C8 ir mažesne apimtimi per CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių), iš kurių abu dalyvauja susidarant veikliajam metabolitui. *In vitro* N-desmetilenzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą metabolizuoja karboksilesterazė 1, kuri taip pat atlieka nedidelį vaidmenį metabolizuojant enzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą. Tyrimo *in vitro* metu nustatyta, kad N-desmetilenzalutamidas nemetabolizuojamas dalyvaujant CYP.

Klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, vidutinis CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius ir neturi kliniškai reikšmingo poveikio CYP2C8 (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Vidutinis enzalutamido tariamasis klirensas (CL/F) pacientams svyruoja nuo 0,520 iki 0,564 l/val.

Paskyrus per burną vartojamo ¹⁴C-enzalutamido, 84,6 % radioaktyvumo išnyksta per 77 paras po dozės pavartojimo: 71,0 % pašalinama su šlapimu (pirmiausia kaip neveiklus metabolitas, su enzalutamido ir veikliojo metabolito pėdsakais), 13,6 % – su išmatomis (0,39 % dozės, kaip nepasikeitęs enzalutamidas).

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas nėra OATP1B1, OATP1B3 ar OCT1 substratas; N-desmetilenzalutamidas nėra P-gp arba BCRP substratas.

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas ir pagrindiniai jo metabolitai esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopina šių nešiklių: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 arba OAT1.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didinant vaistinio preparato dozę nuo 40 mg iki 160 mg, koncentracija plazmoje didėjo beveik proporcingai (didelių nukrypimų nebuvo). Enzalutamido ir veikliojo metabolito pastovios C_{min} (minimalios koncentracijos) reikšmės atskiriems pacientams liko nepakitusios ilgiau nei per metus ilgalaikio gydymo, o tai rodo tiesinę laiko farmakokinetiką, kai pasiekama pastovi koncentracija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių inkstų funkcijos sutrikimo tyrimų su enzalutamidu neatlikta. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatininas serume > 177 μmol/l (2 mg/dl). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kurių apskaičiuotos kreatinino klirenso (CrCL) reikšmės ≥ 30 ml/min. (apskaičiuota pagal Cockcroft ir Gault formulę), dozės koreguoti nereikia. Enzalutamidas nebuvo vertintas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (CrCL < 30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, tad juos gydant rekomenduojama būti atsargiems. Nesitikima, kad atliekant protarpinę hemodializę ar nuolatinę ambulatorinę peritoninę dializę būtų pašalinama daug enzalutamido.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas neturi ženklaus poveikio enzalutamido ar jo veikliojo metabolito bendrajai ekspozicijai. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus,

enzalutamido pusinės eliminacijos periodas buvo dvigubai ilgesnis, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems (10,4 dienos, lyginant su 4,7 dienomis), ir tai gali būti susiję su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose.

Enzalutamido farmakokinetika tirta asmenims, sergantiems pradiniu lengvu (N = 6), vidutinio sunkumo (N = 8) ar sunkiu (N = 8) kepenų funkcijos sutrikimu (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), ir 22 parinktiems kontroliniams tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Po vienos per burną vartojamos 160 mg enzalutamido dozės enzalutamido AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 5 % ir 24 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 29 % ir sumažėjo 11 %, o tiriamiesiems, sergantiems sunkiu sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 5 % ir sumažėjo 41 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais. Suminis neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 14 % ir 19 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 14 % ir sumažėjo 17 %, o sergantiesiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 34 % ir sumažėjo 27 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais.

Rasė

Dauguma pacientų klinikiniuose tyrimuose (> 84 %) buvo europidai. Remiantis tyrimo, kuriame dalyvavo prostatos vėžiu sergantys japonų pacientai, farmakokinetikos duomenimis, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp japonų ir europidų pacientų nenustatyta. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti kitų rasių enzalutamido farmakokinetikos skirtumus.

Senyvi žmonės

Populiacijos, kuriai tirta farmakokinetika, duomenimis nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio enzalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingas peles gydant enzalutamidu, padaugėjo embriono ir (arba) vaisiaus mirčių ir išorinių bei skeleto pokyčių. Su enzalutamidu neatlikta toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų, tačiau tyrimuose su žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 ir 39 savaitės) pastebėta atrofijos, aspermijos / hipospermijos ir reprodukcinės sistemos hipertrofijos / hiperplazijos požymių, kurie atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą. Tyrimuose su pelėmis (4 savaitės), žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 bei 39 savaitės) su enzalutamidu susiję reprodukcinės sistemos organų pokyčiai – organų svoris sumažėjo, pasireiškiant prostatos ir sėklidės prielipo atrofijai. Nustatyta Leidigo (*Leydig*) ląstelių hipertrofija ir (arba) hiperplazija pelėms (4 savaitės) ir šunims (39 savaitės). Papildomi reprodukcinio audinio pokyčiai buvo posmegeninės liaukos hipertrofija / hiperplazija ir sėklinių pūslelių atrofija žiurkėms, sėklidžių hipospermijos ir sėklinių kanalėlių degeneracija šunims. Pastebėta žiurkių pieno liaukų nuo lyties priklausomų pokyčių (patinėliams – atrofija, patelėms – skiltinė hiperplazija). Abiejų rūšių reprodukcinėms organų pokyčiai atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą ir pranyksta arba iš dalies pranyksta po 8 savaitių sveikimo laikotarpio. Tarp kitų rūšių jokių kitų organų sistemų, įskaitant kepenis, svarbių klinikinės patologijos ar histopatologinių pokyčių nenustatyta.

Su nėščiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai prasiskverbia į vaisių. Žiurkėms 14-ą nėštumo dieną skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ^{14}C -enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas vaisiui buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo mažesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje: audinių/plazmos santykis 0,27. Praėjus 72 val. po pavartojimo, radioaktyvumas vaisiui sumažėjo iki 0,08 karto nuo didžiausios koncentracijos.

Su žindančiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną. Žindančioms žiurkių patelėms skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę

dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas piene buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo iki 3,54 karto didesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje. Tyrimų rezultatai taip pat parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai per pieną prasiskverbia į žiurkių jauniklių audinius ir vėliau pašalinami.

Enzalutamidas nesukėlė mutacijų bakterijų mutagenezės (*Ames*) tyrimo metu ir nebuvo klastogeninis jokie *in vitro* citogenetinio tyrimo su pelių limfomos ląstelėmis arba *in vivo* pelės mikrobranduolių tyrimo metu. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, skirtų enzalutamido kancerogeniškumui įvertinti, neatlikta. Enzalutamidas *in vitro* nebuvo fototoksiškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kaprilokaproilo makrogolio-8 gliceridai
Butilhidroksianizolas (E320)
Butilhidroksitoluenas (E321)

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Sorbitolio sorbitano tirpalas
Glicerolis
Titano dioksidas (E171)
Išgrynintas vanduo

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Polivinilo acetato ftalatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 28 minkštosios kapsulės. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 dėklai (112 minkštųjų kapsulių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. birželio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
Geltonos apvalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E40“.

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
Geltonos ovalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E80“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xtandi skirtas:

- metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV) sergantiems suaugusiems vyrams, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją, gydyti (žr. 5.1 skyrių);
- metastaziniu KAPV sergantiems suaugusiems vyrams, kurių liga progresavo gydymo docetakseliu laikotarpiu arba po jo, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enzalutamidą paskirti ir gydymą stebėti turi gydymo nuo prostatos vėžio patirties įgijęs gydytojas specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg enzalutamido (keturios 40 mg plėvele dengtos tabletės arba dvi 80 mg plėvele dengtos tabletės), vartojama per burną vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu.

Jeigu pacientas nesuvartoja Xtandi įprastu laiku, paskirtą dozę reikia suvartoti kuo arčiau įprasto laiko. Jeigu pacientas nesuvartoja dozės per visą parą, gydymą reikia tęsti kitą parą įprasta paros doze.

Jeigu pacientui pasireiškė ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba netoleruojama nepageidaujama reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti vienai savaitei arba kol simptomai palengvės iki ≤ 2 laipsnio, tada vėl vartoti tokią pačią ar, jeigu reikia, mažesnę dozę (120 mg arba 80 mg).

Vartojimas kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais

Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą. Nustojus kartu skirti stiprų CYP2C8 inhibitorių, reikia vėl vartoti ankstesnę, prieš skiriant stiprų CYP2C8 inhibitorių vartotą enzalutamido dozę (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Reikia atsargiai skirti vaistinį preparatą pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus arba kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Enzalutamidas vaikų populiacijoje suaugusių vyrų, sergančių metastazavusiu KAPV, gydymo indikacijai nenaudojamas.

Vartojimo metodas

Xtandi skirtas vartoti per burną. Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nekramtant ir netirpinant, užgeriant vandeniu ir galima vartoti valgant arba kitu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukulių rizika

Reikia būti atsargiems skiriant Xtandi pacientams, kurie yra patyrę traukulių arba jei yra kitų predisponuojančių veiksnių, įskaitant esamą smegenų pažeidimą, insultą, pirminius smegenų auglius ar smegenų metastazes, alkoholizmą ir kt. Be to, traukulių rizika gali padidėti pacientams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, mažinančių traukulių slenkstį. Pacientams, kurie patiria traukulius, sprendimas tęsti gydymą priimamas kiekvienu atveju atskirai.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi gydomiems pacientams pasireiškė laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) (žr. 4.8 skyrių). LUES yra retas, grįžtamas, nervų sistemos sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai atsirandančiais simptomais: traukuliais, galvos skausmu, sumišimu, aklumu ir kitokiais regėjimo bei neurologiniais sutrikimais, susijusiais arba nesusijusiais su hipertenzija. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia LUES, rekomenduojama nutraukti gydymą Xtandi.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali mažinti dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (pavyzdžiai išvardinti 4.5 skyriuje). Prieš pradėdant gydymą enzalutamidu, reikia peržiūrėti visų kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveikas. Enzalutamido vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra daugumos metabolinių fermentų ar nešiklių substratas (žr. 4.5 skyrių), paprastai reikia vengti, jeigu šių vaistinių preparatų terapinis poveikis pacientui yra labai svarbus ir jei koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje nėra lengva.

Reikia vengti enzalutamido skirti kartu su varfarinu ar kumarino tipo antikoagulantais. Jeigu Xtandi skiriamas kartu su antikoaguliantu, kurį metabolizuoja CYP2C9 (pvz., varfarinas arba acenokumarolis), reikia papildomai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes enzalutamidas šiai pacientų populiacijai netirtas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose. Klinikinė šio reiškinio reikšmė lieka nežinoma. Tačiau tikėtinas ilgesnis laikas, reikalingas pusiausvyrinės apykaitos koncentracijai pasiekti, ir gali praeiti daugiau laiko iki maksimalaus farmakologinio poveikio pasireiškimo, taip pat iki fermentų indukcijos pradžios ir sumažėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Dabartinė širdies ir kraujagyslių liga

Atliekant III fazės tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, neseniai patyrę miokardo infarktą (per pastaruosius 6 mėnesius) arba neseniai sirgę nestabilią krūtinės angina (per pastaruosius 3 mėnesius), sergantys III arba IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (išskyrus atvejus, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) $\geq 45\%$), bradikardija arba nekontroliuojama hipertenzija. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu Xtandi skiriamas šiems pacientams.

Androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą

Pacientams, kuriems anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizika, taip pat pacientams, kurie vartoja kitus QT intervalą pailginančius vaistus (žr. 4.5 skyrių), prieš pradėdant gydyti Xtandi, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant ir galimą *torsade de pointes* riziką.

Vartojimas, kai skiriama chemoterapija

Xtandi saugumas ir veiksmingumas vartojant tuo metu, kai skiriama citotoksinė chemoterapija, nenustatytas. Kartu vartojamas enzalutamidas kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio farmakokinetikai neturi (žr. 4.5 skyrių), tačiau padažnėjusio docetakselio sukeltos neutropenijos pasireiškimo negalima atmesti.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant enzalutamidu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai, kurie neapsiriboja tik pastebėta liežuviu edema, lūpų edema ir ryklės edema (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikimybė, kad kiti vaistiniai preparatai gali turėti įtakos enzalutamido poveikiui

CYP2C8 inhibitoriai

CYP2C8 vaidina svarbų vaidmenį šalinant enzalutamidą ir sudarant veiklų jo metabolitą. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilį (600 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC (plotas po koncentracijos ir laiko kreive) padidėjo 326 %, o enzalutamido C_{max} (maksimali koncentracija) sumažėjo 18 %. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 77 %, o C_{max} sumažėjo 19 %. Gydant enzalutamidu reikia vengti stiprių CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba vartoti atsargiai. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

CYP3A4 vadina mažesnę vaidmenį enzalutamido metabolizme. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP3A4 inhibitorių itraconazolą (200 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC padidėjo 41 %, o C_{max} nepakito. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 27 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia.

CYP2C8 IR CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą vidutinio stiprumo CYP2C8 ir stiprų CYP3A4 induktorių rifampiną (600 mg vieną kartą per parą), enzalutamido ir veikliojo metabolito AUC sumažėjo 37 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

Tikimybė, kad enzalutamidas gali turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Fermentų indukcija

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir skatina daugumos fermentų ir nešiklių sintezę. Todėl tikėtina sąveika su dauguma dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratas. Gali reikšmingai sumažėti jų koncentracija plazmoje ir dėl to gali išnykti arba sumažėti klinikinis poveikis. Taip pat yra rizika, kad padidės veikliųjų metabolitų gamyba. Fermentai, kurie gali būti skatinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnyne, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir uridin5'-difosfo-gliukuronoziltransferazė (UGTs – gliukuronidus konjuguojantys fermentai). Taip pat gali būti skatinamas baltymas nešiklis P-gp ir galbūt kiti nešikliai, pvz., su atsparumu daugeliui vaistų susijęs baltymas 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), atsparumo krūties vėžiui baltymas (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) ir organinio anijono nešiklis polipeptidas 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1).

Tyrimai *in vivo* parodė, kad enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius ir vidutinio stiprumo CYP2C9 bei CYP2C19 induktorius. Enzalutamidą (160 mg kartą per parą) skiriant kartu su vienkartinę jautrių CYP substratų doze pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, 86 % sumažėjo midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC, 56 % sumažėjo S-varfarino (CYP2C9 substratas) AUC ir 70 % sumažėjo omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC. Taip pat galima indukuoti UGT1A1. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV), Xtandi (160 mg kartą per parą), kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio (75 mg/m² infuzija kas 3 savaites) farmakokinetikai neturėjo. Docetakselio AUC sumažėjo 12 % [geometrinio vidurkio dažnis (GVD) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)], C_{max} sumažėjo 4 % [GVD = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Tikėtina sąveika su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie šalinami metabolizuojant arba per aktyvųjį nešiklį. Jeigu pacientui šių vaistinių preparatų terapinis poveikis labai svarbus, o koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje koreguoti nėra lengva, reikia jų vengti

arba vartoti atsargiai. Tikėtina, kad paskyrus paracetamolio padidės kepenų funkcijos sutrikimo rizika pacientams, kurie gydomi fermentų induktoriais.

Vaistinių preparatų, kurie gali sąveikauti, grupės (sąrašas negalutinis):

- Analgetikai (pvz., fentanilis, tramadolis)
- Antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas)
- Vaistiniai preparatai nuo vėžio (pvz., kabazitakselis)
- Antikoagulantai (pvz., acenokumarolis, varfarinas)
- Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis)
- Vaistiniai preparatai nuo psichozės (pvz., haloperidolis)
- Beta adrenoblokatoriai (pvz., bisoprololis, propranololis)
- Kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis)
- Širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas)
- Kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, prednizolonas)
- ŽIV antivirusiniai preparatai (pvz., indinaviras, ritonaviras)
- Migdomieji preparatai (pvz., diazepamas, midazolamas, zolpidemas)
- CYP3A4 metabolizuojami statinai (pvz., atorvastatinas, simvastatinas)
- Skyd liaukės preparatai (pvz., levotiroksinas)

Enzalutamido visos indukcijos potencialas gali nepasireikšti, iki praėjus apytiksliai 1 mėnuo nuo gydymo pradžios ir bus pasiekta pastovi enzalutamido koncentracija plazmoje, nors šis toks indukcinis poveikis gali būti pastebimas ir anksčiau. Pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kurie yra CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 substratai, pirmą gydymo enzalutamidu mėnesį reikia tirti dėl galimo farmakologinio poveikio išnykimo (arba poveikio padidėjimo atvejais, kai susidaro veiklieji metabolitai) ir apsvaistinti dozės koregavimą, jeigu reikia. Atsižvelgiant į ilgą enzalutamido pusinės eliminacijos periodą (5,8 dienos, žr. 5.2 skyrių), fermentų poveikis gali išlikti vieną mėnesį arba ilgiau po to, kai enzalutamido vartojimas nutraukiamas. Kai nutraukiamas gydymas enzalutamidu, gali reikėti palaipsniui mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

CYP1A2 ir CYP2C8 substratai

Enzalutamidas (160 mg kartą per parą) nesukelia kliniškai reikšmingo kofeino (CYP1A2 substrato) ar pioglitazono (CYP2C8 substrato) AUC ar C_{max} pokyčio. Pioglitazono AUC padidėja 20 %, o C_{max} sumažėja 18 %. Kofeino AUC ir C_{max} sumažėja atitinkamai 11 % ir 4 %. Kai kartu su Xtandi skiriamas CYP1A2 ar CYP2C8 substratas, dozės koreguoti nereikia.

P-gp substratai

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas gali būti ištekėjimo nešiklio P-gp inhibitorius. Enzalutamido poveikis P-gp substratams *in vivo* nevertintas, tačiau klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas gali būti P-gp induktorius, aktyvindamas branduolių pregnano receptorius (PXR). Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatranas, eteksilatas, digoksinas), kai jie skiriami kartu su Xtandi, reikia vartoti atsargiai ir gali tekti koreguoti dozę, kad būtų palaikoma optimali koncentracija plazmoje.

BCRP, MRP2, OAT3 ir OCT1 substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, negalima atmesti BCRP ir MRP2 (žarnyne) bei 3 organinio anijonų nešiklio (OAT3) ir 1 organinio katijonų nešiklio (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (sisteminė sąveika) slopinimo tikimybės. Teoriškai taip pat įmanoma šių nešiklių indukcija, o galutinis poveikis kol kas nežinomas.

Vaistiniai preparatai, kurie pailgina QT intervalą

Nuo tada kai androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą, Xtandi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais pailginančiais QT intervalą ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsade de*

pointes tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiais vaistiniais preparatais, metadonu, moksifloksacinu, antipsichoziniais vaistais ir t.t., turi būti kruopščiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Maisto poveikis enzalutamido poveikiui

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido ekspozicijos dydžiui. Klinikinių tyrimų metu Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Nėra duomenų su žmonėmis apie Xtandi vartojimą nėštumo laikotarpiu ir šis vaistinis preparatas neskirtas vartoti vaisingoms moterims. Vaistinio preparato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali pakenkti vaisiui ar sukelti persileidimą (žr. 5.3 skyrių).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar enzalutamido ar jo metabolitų yra spermoje. Gydomo enzalutamidu laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su nėščia moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą. Gydomo laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su vaisinga moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą arba kitą kontracepcijos metodą. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Enzalutamido negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Nėra žinoma ar enzalutamidas patenka į moters pieną. Enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad enzalutamidas turi įtakos žiurkių ir šunų patinų reprodukciniai sistemai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enzalutamidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes buvo pranešta apie psichines ir neurologines reakcijas, įskaitant traukulius (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai ar linkusiems į kitus veiksnius (žr. 4.4 skyrių), turi būti informuoti apie vairavimo ir mechanizmų valdymo riziką. Enzalutamido poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra astenija/nuovargis, karščio pylimas, galvos skausmas ir hipertenzija. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra pargriuvimai, nepatologiniai lūžiai, pažinimo sutrikimai ir neutropenija.

Traukuliai pasireiškė 0,5 % pacientų, gydytų enzalutamidu, 0,1 % pacientų, vartojusių placebą ir 0,3 % pacientų, gydytų bicalutamidu.

Gauta pranešimų apie retus laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromo atvejus enzalutamidu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija ir dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni: leukopenija, neutropenija Dažnis nežinomas*: trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: liežuvio edema, lūpų edema, ryklės edema
Psichikos sutrikimai	Dažni: nerimas Nedažni: regos haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: galvos skausmas Dažni: atminties sutrikimas, amnezija, dėmesio sutrikimas, neramių kojų sindromas Nedažni: pažinimo sutrikimas, traukuliai Dažnis nežinomas*: laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Dažnis nežinomas*: QT pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni: karščio pylimas, hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnis nežinomas*: pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni: odos sausumas, niežėjimas Dažnis nežinomas*: išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni: lūžiai** Dažnis nežinomas*: mialgija, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	Dažni: ginekomastija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni: astenija / nuovargis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažni: pargriuvimai

* Savanoriški pranešimai po vaistinio preparato pateikimo į rinką

** Apima visus lūžius, išskyrus patologinius

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Traukuliai

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose 11 pacientų (0,5 %) iš 2051 paciento, gydyto 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius, tuo tarpu vienas pacientas, vartojęs placebą ($< 0,1$ %) ir vienas pacientas (0,3 %), gydytas bikalutamidu patyrė traukulius. Atrodo, kad svarbus prognostinis traukulių rizikos požymis yra dozė. Tai rodo ikiklinikiniai duomenys ir dozės didinimo tyrimo duomenys. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kurie anksčiau buvo patyrę traukulių arba kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksnių.

AFFIRM tyrime septyni pacientai (0,9 %) iš 800 pacientų po chemoterapijos, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius. Placebu gydyti pacientai traukulių nepatyrė. Keli iš šių pacientų turėjo potencialiai prisidedančių veiksnių, kurie nepriklausomai gali padidinti traukulių riziką.

PREVAIL tyrime vienas pacientas (0,1 %) iš 871 chemoterapija anksčiau negydytų pacientų, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, ir vienas pacientas (0,1 %), vartojęs placebo, patyrė traukulius. Bicalutamido kontroliuojamuose tyrimuose trys enzalutamidu gydyti pacientai (0,8 %) iš 380 chemoterapija anksčiau negydytų pacientų, ir vienas pacientas (0,3 %) iš 387 pacientų, gydytų bicalutamidu, patyrė traukulius.

Vienos grupės tyrime vertinant traukulių paplitimą pacientams, kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksniai (iš kurių 1,6% anksčiau buvo patyrę traukulius), 8 iš 366 (2,2%) pacientų, gydytų enzalutamidu, patyrė traukulius. Vidutinė gydymo trukmė buvo 9,3 mėnesio.

Mechanizmas, kaip enzalutamidas galėtų mažinti traukulių slenkstį, nežinomas, tačiau gali būti susijęs su duomenimis iš *in vitro* tyrimų, per kuriuos įrodyta, kad enzalutamidas ir aktyvieji metabolitai jungiasi prie GABA receptorių chloro jonų kanalų ir gali slopinti jų aktyvumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Enzalutamidas neturi priešnuodžio. Perdozavus reikia nutraukti gydymą enzalutamidu ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, atsižvelgiant į 5,8 paros pusinės eliminacijos periodą. Perdozavus pacientams gali padidėti traukulių rizika.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hormonų antagonistai ir susiję preparatai, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB04

Veikimo mechanizmas

Žinoma, kad prostatos vėžys yra jautrus androgenams ir reaguoja į androgeninių receptorių signalo slopinimą. Nepaisant mažo ar net neaptinkamo androgenų lygio serume, androgenų receptorių signalo siuntimas toliau skatina ligos progresavimą. Kad būtų stimuliuojamas naviko ląstelių dauginimasis per androgeninius receptorius, reikia tinkamos branduolių lokalizacijos ir DNR sujungimo. Enzalutamidas yra stiprus androgeninių receptorių signalų inhibitorius, blokuojantis kelis androgeninių receptorių signalų patfiziologinio kelio etapus. Enzalutamidas visiškai nuslopina androgenų jungimąsi prie androgenų receptorių, slopina branduolinę aktyvintų receptorių translokaciją ir aktyvintų androgeninių receptorių sąveiką su DNR net esant padidėjusiai androgeninių receptorių išraiškai ir antiandrogenams atspariose prostatos vėžio ląstelėse. Gydymas enzalutamidu sumažina prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir gali sukelti vėžio ląstelių žūtį ir naviko regresavimą. Ikiklinikiniuose tyrimuose enzalutamidas nepasižymėjo androgeninių receptorių agonistų aktyvumu.

Farmakodinaminis poveikis

3 fazės klinikiniame tyrime (AFFIRM) tiriant pacientus, kuriems nebuvo veiksminga ankstesnė chemoterapija docetakseliu, 54 % pacientų, gydytų enzalutamidu, palyginti su 1,5 % pacientų, kurie buvo gydyti placebo, mažiausiai 50 % nuo pradinio lygio sumažėjo prostatos specifinio antigeno (PSA) lygis.

Kitame 3 fazės klinikiniame tyrime (PREVAIL) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 %

sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

2 fazės klinikiniam tyrimui (TERRAIN) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 82,1 % palyginti su 20,9 % (skirtumas = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Vienos grupės tyrimui (9785-CL-0410) 22,4 % pacientų, kurie anksčiau mažiausiai 24 savaites buvo gydyti abirateronu (kartu su prednizolonu), PSA lygis sumažėjo ≥ 50 % nuo pradinio lygio. Pagal ankstesnę chemoterapijos taikymo istoriją, pacientų, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija ir kuriems buvo taikyta chemoterapija, grupėse pacientų su PSA lygio sumažėjimu ≥ 50 % dalis buvo atitinkamai 22,1 % ir 23,2 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enzalutamido veiksmingumas pacientams, sergantiems progresavusiu, metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos LHAH analogu arba po orchektomijos, buvo vertinamas dviejuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentrinuose III fazės klinikinuose tyrimuose (CRPC2 [AFFIRM], MDV3100-03 [PREVAIL]). PREVAIL tyrime dalyvavo pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, AFFIRM tyrime dalyvavo pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį. Visi pacientai toliau vartojo LHAH analogą arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchektomija. Aktyvaus gydymo grupėje buvo skiriama 160 mg Xtandi vieną kartą per parą vartojant per burną. Abiejuose klinikinuose tyrimuose kontrolinėje grupėje pacientai vartojo placebo ir pacientams buvo leidžiama, bet nebuvo reikalaujama vartoti prednizoną (didžiausia leistina paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška).

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Todėl abiejuose tyrimuose pacientams buvo rekomenduota vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo nutraukimo kriterijai.

MDV3100-03 (PREVAIL) tyrimas (pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

Į tyrimą įtrauktiems 1717 pacientų, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, santykiu 1:1 buvo randomizuoti į grupes ir skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą vartojant per burną (N=872) arba placebo vieną kartą per parą vartojant per burną (N=845). Tyrimui buvo leidžiama dalyvauti visceraline liga sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems anksčiau buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumas (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją), ir pacientams, vartojantiems traukulių atsiradimo slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę traukuliai arba būklės, kurios gali sukelti traukulius, ir pacientai, kuriems pasireiškia prostatos vėžio sukeliamas vidutinio sunkumo arba sunkus skausmas, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (pasireiškė radiografinis progresavimas, su skeletu susijęs įvykis arba klinikinis progresavimas) ir citotoksinės chemoterapijos ar tiriamųjų veiksmių pradžios, arba iki nepriimtino toksiškumo.

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į grupes. Pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai (nuo 42 iki 93), o pasiskirstymas pagal rases sudarė 77 % europidų, 10 % azijiečių, 2 % juodaodžių ir 11 % kitų ar nežinomų rasių žmonių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ang., *the Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) skalę 68% pacientų buvo įvertinta 0 balų ir 32% pacientų - 1 balu. Pradinio skausmo įvertinimas, apibrėžiamas pagal trumpą skausmo aprašą - trumpąją formą (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*), buvo 0-1 (be simptomų) 67 % pacientų, 2-3 (nesunkūs simptomai) 32 % pacientų (stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas pagal skalę nuo 0 iki 10). Tyrimo pradžioje maždaug 45 % pacientų sirgo

išmatuojama minkštųjų audinių liga, 12 % pacientų buvo nustatytos visceralinės metastazės (plaučių ir [arba] kepenų).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (rPFS). Be pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių, taip pat buvo vertinama nauda pagal laiką iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, bendras geriausias minkštųjų audinių atsakas, laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio, PSA atsakas ($\geq 50\%$ sumažėjimas nuo pradinio lygio), laikotarpis iki PSA progresavimo ir laikotarpis iki FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo.

Radiografinis progresavimas buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, [RECIST v 1.1]) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rPFS, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Pastebėjus 540 mirties atvejų, pirminėje (iš anksto numatytoje) tarpinėje bendro išgyvenamumo analizėje gydymas enzalutamidu parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą sumažėjus mirties rizikai 29,4%, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (rizikos santykis (RS) = 0,706, (95 % PI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$). Pastebėjus 784 mirties atvejus, buvo atlikta atnaujinta išgyvenamumo analizė. Šios analizės rezultatai atitinka tarpinės analizės rezultatus (žr. 2 lentelę ir 1 pav.). Atnaujintoje analizėje 52% pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 81% pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas vėlesnis metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (angl. *Castration-resistant prostate cancer*, CRPC) gydymas, ir tai galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.

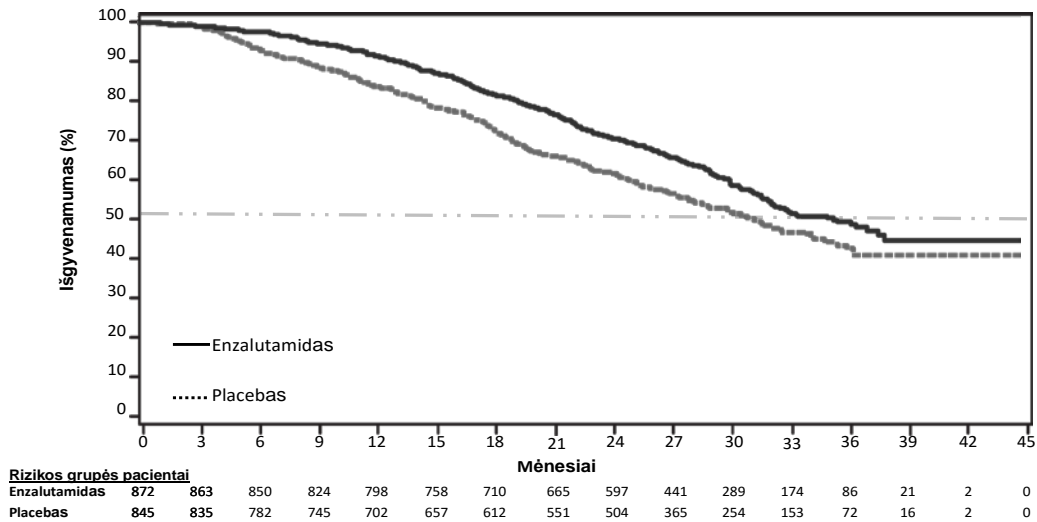
2 lentelė. Bendras išgyvenamumas pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu arba vartojo placebo PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas (N = 872)	Placebas (N = 845)
Pirminė (iš anksto numatyta) tarpinė analizė		
Mirčių skaičius (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	32,4 (30,1, NR)	30,2 (28,0, NR)
p vertė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Atnaujinta išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95% PI)	35,3 (32,2,, NR)	31,3 (28,8, 34,2)
p vertė ^a	0,0002	
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^{a)} p – vertė yra išvesta iš *log rank* testo

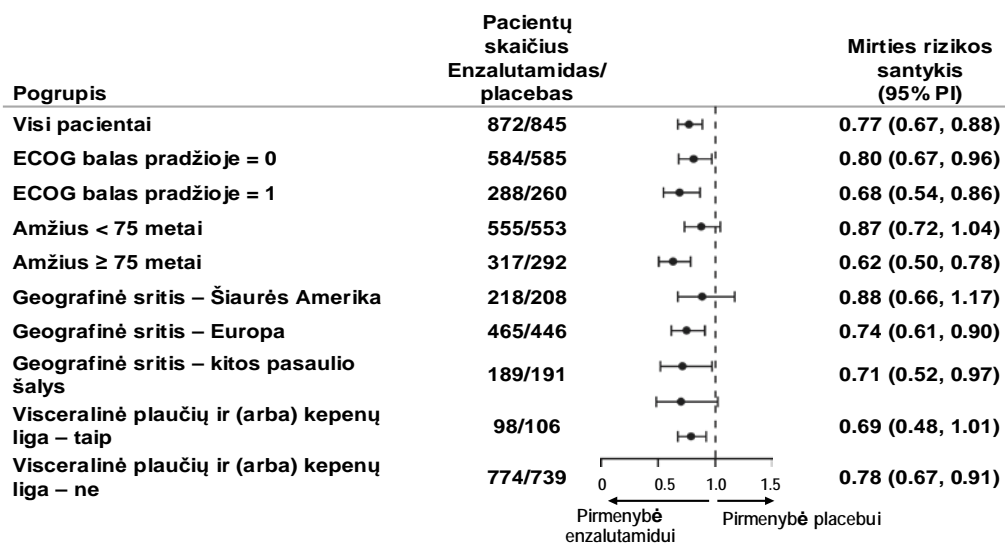
^{b)} Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcinų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 yra enzalutamido naudai. NR – nepasiekta.

1 pav. Kaplan Meier bendro išgyvenamumo kreivės, kurios remiasi atnaujinta išgyvenamumo analize PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



1

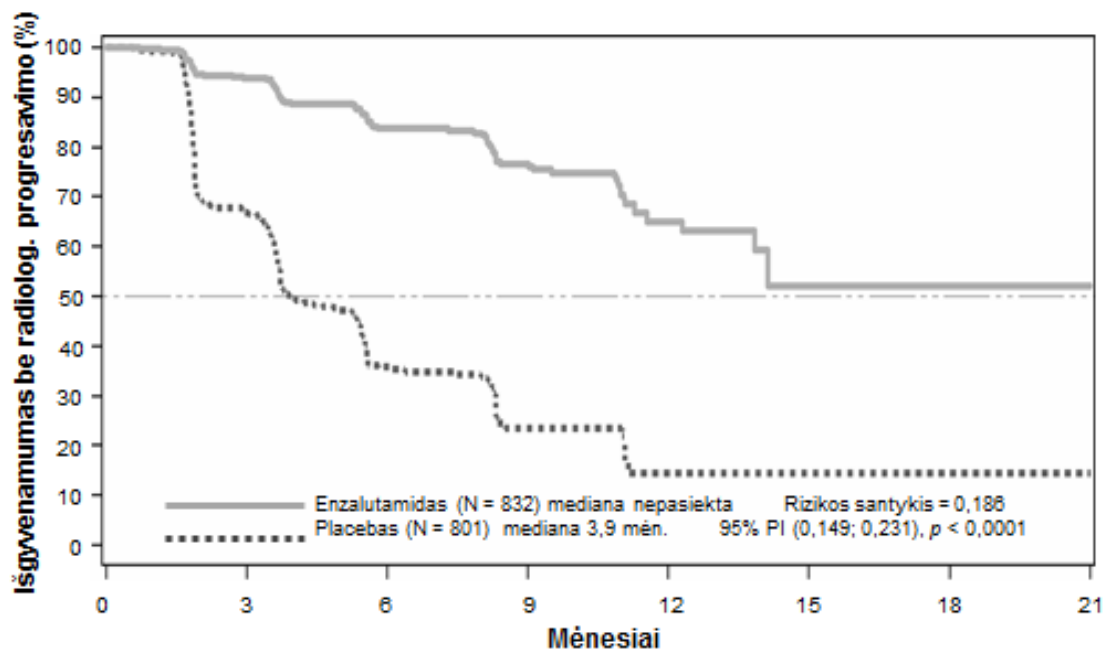
2 pav. Atnaujinta bendro išgyvenamumo analizė pagal pograpius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



1

Pirminė (iš anksto numatyta) rPFS analizė parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių, kai 81,4 % sumažėjo radiografinio progresavimo arba mirties rizika (RS = 0,186 (95 % PI: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$). Reiškiniai nustatyti 118 (14 %) pacientų, gydytų enzalutamidu ir 321 (40 %) pacientui, vartojusiam placebo. rPFS mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 13,8, nepasiekta) enzalutamidu gydytoje grupėje ir buvo 3,9 mėnesio (95 % PI: 3,7, 5,4) grupėje, vartojusioje placebo (3 pav.). Pastovi rPFS nauda buvo pastebėta visuose pirminio tyrimo pacientų pogrupiuose (pvz., amžius, pradiniai ECOG rezultatai, pradinės PSA ir LDH reikšmės, Gleason balas diagnozės metu ir visceralinė liga atrankos metu). Pirminio tyrimo rPFS analizė, kuri remiasi tyrėjo radiografinio progresavimo vertinimu, parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių 69,3 % sumažėjus radiografinio progresavimo arba mirties rizikai (RS = 0,307 [95 % PI: 0,267, 0,353], $p < 0,0001$). rPFS mediana buvo 19,7 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,4 mėnesio placebo grupėje.

3 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be radiografinio progresavimo kreivės PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



Rizikos grupės pacientai

Enzalutamidas	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebas	801	305	79	20	5	0	0	0

Pirminės analizės metu buvo atrinkti 1 633 pacientai atsitiktinių imčių būdu.

Be pagrindinių vertinamųjų baigčių, statistiškai reikšmingas pagerėjimas taip pat nustatytas pagal toliau numatytus apibrėžtus kriterijus.

Laiko iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana buvo 28,0 mėnesiai pacientams, gydytiems enzalutamidu ir 10,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo. (RS = 0,350, 95 % PI: [0,303, 0,403], $p < 0,0001$).

Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga ir kuriems pasireiškė objektyvi minkštųjų audinių reakcija į gydymą, buvo 58,8 % (95 % PI: 53,8, 63,7) enzalutamidu gydytų pacientų lyginant su 5,0 % (95 % PI: 3,0, 7,7) pacientų, vartojusių placebo. Absoliutus objektyvios minkštųjų audinių reakcijos skirtumas enzalutamido ir placebo grupėse buvo 53,9 % (95 % PI: 48,5 %, 59,1 %, $p < 0,0001$). Visiška reakcija į gydymą nustatyta 19,7 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 1,0 % pacientų, vartojusių placebo, o dalinė reakcija nustatyta 39,1 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 3,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Enzalutamidas reikšmingai sumažino pirmojo su skeletu susijusio reiškinio atsiradimo riziką 28 % (RS = 0,718 [95 % PI: 0,610, 0,844], p reikšmė < 0,0001). Su skeletu susijęs reiškinys buvo apibrėžtas kaip paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas, patologiniai kaulų lūžiai, nugaros smegenų kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą buvo įtraukti 587 su skeletu susiję reiškiniai, iš kurių 389 (66,3 %) buvo paliatyvus spindulinis kaulų gydymas, 79 (13,5 %) – nugaros smegenų kompresija, 70 (11,9 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 45 reiškiniai (7,6 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 22 (3,7 %) – chirurginis kaulų gydymas.

Enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, p < 0,0001).

Laiko iki PSA progresavimo mediana pagal PCWG2 kriterijus buvo 11,2 mėnesio pacientams, gydytiems enzalutamidu, ir 2,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo (RS = 0,169, [95 % PI: 0,147, 0,195], p < 0,0001).

Gydymas enzalutamidu sumažino FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 37,5 %, lyginant su placebo (p < 0,001). Laiko iki FACT-P sumažėjimo mediana buvo 11,3 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje.

9785-CL-0222 (TERRAIN) tyrimas (pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

TERRAIN tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 375 chemoterapija ir antiandrogenų terapija anksčiau negydyti pacientai, kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 184), arba 50 mg bikalutamido kartą per parą (N = 191). PFS mediana pacientams, gydytiems enzalutamidu, buvo 15,7 mėnesio palyginus su 5,8 mėnesio pacientams, gydytiems bikalutamidu [RS = 0,44 (95 % PI: 0,34, 0,57), p < 0,0001]. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo buvo apibūdinamas kaip objektyvus nepriklausomas centralizuotai peržiūrimas ligos progresavimo radiografinis įvertinimas, su skeletu susijusio įvykio atsiradimas, antineoplastinės terapijos pradėjimas ar mirtis dėl bet kokios priežasties, bet ko, kas įvyko anksčiau. Pastovi PFS nauda buvo pastebėta visuose numatytuose pacientų pogrupiuose.

CRPC2 (AFFIRM) tyrimas (pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija)

Enzalutamido veiksmingumas ir saugumas metastazavusiu KAPV sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti docetakseliu ir vartojo LHAH analogą arba kuriems buvo atlikta orchiektomija, buvo vertinamas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame daugiacentriame 3 fazės klinikiniame tyrime. Iš viso atsitiktinai atrinkti 1 199 pacientai santykiu 2:1. Jiems buvo skiriamas arba geriamasis enzalutamidas 160 mg kartą per parą doze (N = 800), arba placebo kartą per parą (N = 399). Pacientams buvo leidžiama, tačiau neprivaloma vartoti prednizoną (didžiausia leidžiama paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška dozė). Pacientai, atsitiktinai atrinkti į bet kurią grupę, tęsė gydymą iki ligos progresavimo (apibūdinama kaip patvirtintas radiologinis progresavimas arba su skeletu susijusio įvykio atsiradimas) ir gydymo nauju sisteminiu antineoplastiniu preparatu, nepriimtino toksiškumo ar gydymo nutraukimo.

Gydymo grupėse buvo suderintos toliau nurodytos pacientų demografinės ir pradinių ligų charakteristikos. Vidutinis amžius buvo 69 metai (nuo 41 iki 92), rasinis pasiskirstymas: 93 % europidų, 4 % juodaodžių, 1 % azijiečių ir 2 % kitų. 91,5 % pacientų ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) balas buvo 0–1, 8,5 % pacientų – 2; 28 % vidutinis trumpo skausmo aprašo balas buvo ≥ 4 (vidutinis paciento jaustas stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas, skaičiuojant septynias dienas prieš atsitiktinę atranką). Dauguma (91 %) pacientų turėjo metastazių kauluose, 23 % – žarnyne, plaučiuose ir (arba) kepenyse. Tyrimo pradžioje 41 % atsitiktinai atrinktų pacientų nustatytas tik PSA

progresavimas, o 59 % pacientų nustatytas radiologinis progresavimas. 51 % pacientų pradžioje vartojo bisfosfonatus.

Į AFFIRM tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ligomis, kurios gali predisponuoti traukulius (žr. 4.8 skyrių), ir vartojantys vaistinius preparatus, kurie žinomi kaip sumažinantys traukulių slenkstį, taip pat sergantys kliniškai sunkia širdies ir kraujagyslių liga, pvz., nekontroliuojama hipertenzija, neseniai patyrę miokardo infarktą, sergantys nestabiliąja krūtinės angina, III ar IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (nebent išstūmimo frakcija buvo $\geq 45\%$), turintys kliniškai reikšmingų skilvelių ritmo sutrikimų ar AV blokadą (be nuolatinio stimulatoriaus).

Protokole nurodyta tarpinė analizė po 520 mirčių parodė statistiškai reikšmingą pacientų, gydytų enzalutamidu, bendro išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo (3 lentelė ir 4 bei 5 pav.).

3 lentelė. Enzalutamidu ir placebo gydytų pacientų bendras išgyvenamumas AFFIRM tyrime (ketintų gydyti pacientų analizė)

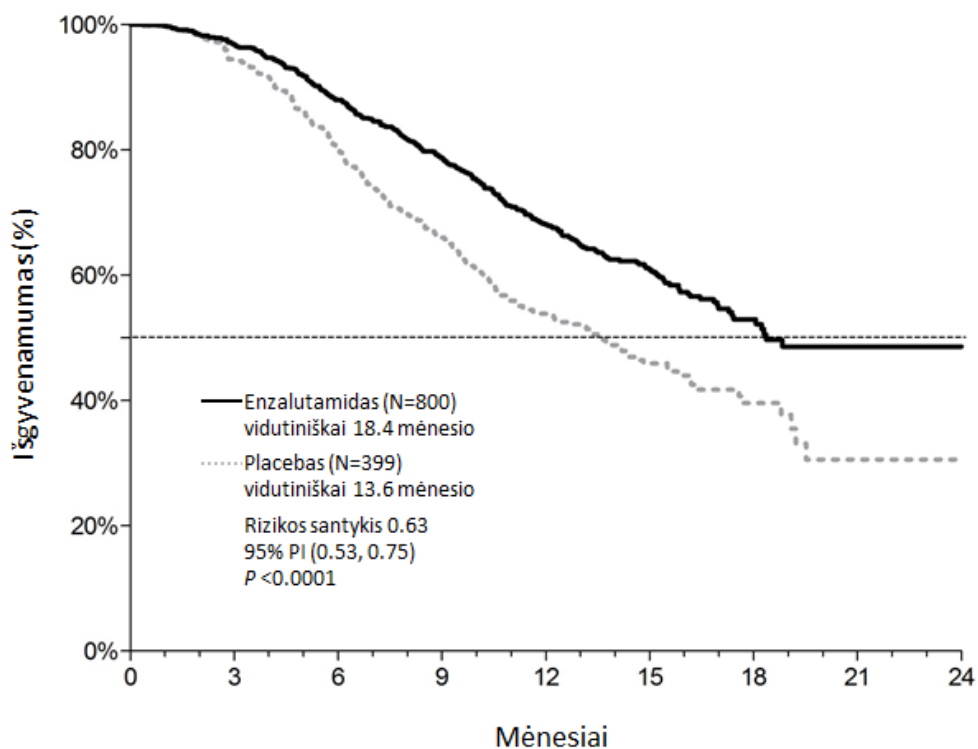
	Enzalutamidas (N = 800)	Placebas (N = 399)
Mirtys (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiai) (95 % PI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,631 (0,529, 0,752)	

^a P reikšmė apskaičiuojama pagal logaritminį testą (ang. *log-rank test*), stratifikuojant ECOG būklės balą (0–1, palyginti su 2) ir vidutinį skausmo balą (< 4, palyginti su ≥ 4).

^b Rizikos santykis apskaičiuojamas iš stratifikuoto proporcinės rizikos modelio. Mažesnis nei < 1 rizikos santykis enzalutamido naudai.

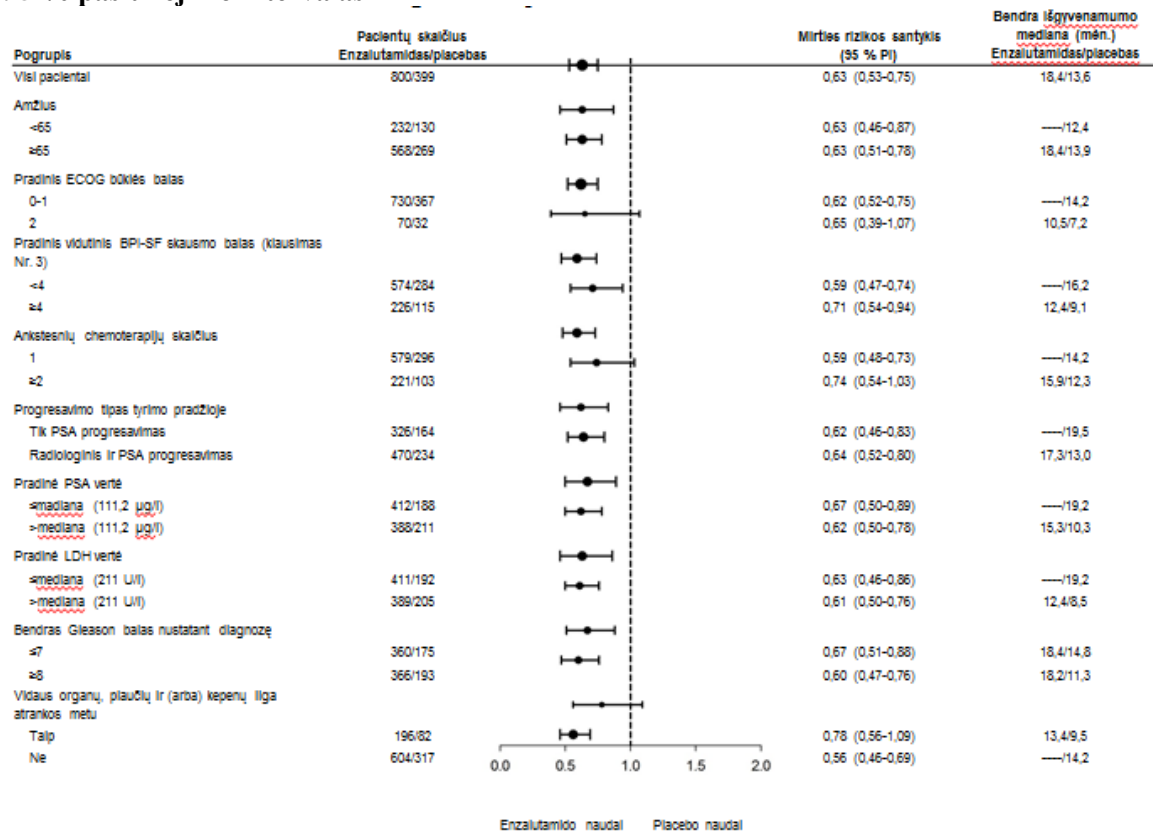
NR – nepasiekta.

4 paveikslėlis. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivės AFFIRM tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



		Mėnesiai							
Enzalutamidas	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

5 paveikslėlis. Bendras išgyvenamumas pagal pogrupius AFFIRM tyrime – rizikos santykis ir 95 % pasitikėjimo intervalas



ECOG: Rytų kooperacinė onkologijos grupė; BPI-SF: trumpas skausmo aprašas – trumpoji forma (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: prostatos specifinis antigenas

Be nustatyto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, enzalutamido pranašumą parodė ir po daugelio tyrimų korekcijos buvo statistiškai reikšmingi esminiai antriniai vertinimo kriterijai (PSA progresavimas, išgyvenamumas be radiologinio progresavimo ir laikas iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių).

Išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrėjo vertinimu, naudojant RECIST v1.1 minkštiesiems audiniams ir matant 2 arba daugiau kaulų pažeidimų kaulų skenogramose, buvo 8,3 mėnesio tarp pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 2,9 mėnesio tarp pacientų, gydytų placebo (RS = 0,404, 95 % PI: [0,350, 0,466]; $p < 0,0001$). Į analizę buvo įtraukta 216 mirčių, kai nebuvo dokumentais patvirtinto progresavimo, ir 645 dokumentais patvirtintų progresavimo įvykių, iš kurių 303 (47 %) buvo progresavimas minkštuosiuose audiniuose, 268 (42 %) – kaulų pažeidimų progresavimas, 74 (11 %) – ir minkštųjų audinių, ir kaulų pažeidimai.

Patvirtintas PSA sumažėjimas 50 % arba 90 % buvo atitinkamai 54,0 % ir 24,8 % enzalutamidu gydytų pacientų ir atitinkamai 1,5 % ir 0,9 % tarp placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$). Laiko iki PSA progresavimo mediana buvo 8,3 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų, ir 3,0 mėnesio tarp placebo vartojusių pacientų (RS = 0,248, 95 % PI: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).

Laiko iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių mediana buvo 16,7 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų ir 13,3 mėnesio placebo vartojusių pacientų (RS = 0,688, 95 % PI: [0,566, 0,835]; $p < 0,0001$). Su skeletu susijęs įvykis apibūdinamas kaip spindulinė terapija arba kaulų operacija, patologinis kaulų lūžis, stuburo kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą įtraukti 448 su skeletu susiję įvykiai, iš kurių 277 (62 %) buvo kaulų švitinimas, 95 (21 %) – nugaros smegenų kompresija, 47 (10 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 36 (8 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 7 (2 %) – kaulų operacija.

9785-CL-0410 tyrimas (skirtas enzalutamidas po abiraterono vartojimo pacientams, sergantiems metastazavusiu KAPV)

Vienos grupės tyrime 214 pacientų, sergančių metastazavusiu KAPV, buvo skiriamas enzalutamidas (160 mg kartą per parą) po mažiausiai 24 savaites trukusio gydymo abiraterono acetatu kartu su prednizolonu. rPFS mediana (išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 6,1, 8,3). OS (bendrojo išgyvenamumo) mediana nebuvo pasiekta. PSA atsakas (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio) buvo 22,4 % (95 % PI: 17,0, 28,6).

145 pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 7,9 mėnesio (95 % PI: 5,45, 10,84). PSA atsakas buvo 23,2 % (95 % PI: 13,9, 34,9).

69 pacientams, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 5,7, 8,3). PSA atsakas buvo 22,1 % (95 % PI: 15,6, 29,7).

Nors kai kurių pacientų, gydytų enzalutamidu po abiraterono vartojimo, atsakas buvo nedidelis, šių išvadų paaiškinimas kol kas yra nežinomas. Tyrimu nebuvo numatyta nustatyti nei pacientų, kurie tikėtina turėjo naudos, nei optimalios enzalutamido ir abiraterono skyrimo sekos.

Senyvi žmonės

Iš 1 671 paciento, kuris III fazės tyrimo metu buvo gydytas enzalutamidu, 1 261 pacientas (75 %) buvo 65 metų arba vyresnis, 516 pacientų (31 %) buvo 75 metų arba vyresni. Tarp šių vyresnių ir jaunesnių pacientų nenustatyta jokių bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enzalutamido tyrimų prostatos karcinomai gydyti su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Enzalutamidas prastai tirpsta vandenyje. Enzalutamido tirpumas padidintas kaprilokaproilo makrogolgliceridais kaip emulsikliu / surfaktantu. Iiklinikinių tyrimų metu enzalutamido absorbcija padidėjo, kai jis buvo ištirpintas kaprilokaproilo makrogolgliceriduose.

Enzalutamido farmakokinetika buvo vertinta pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, ir sveikiems vyrams. Vidutinis galutinis enzalutamido pusperiodis ($t_{1/2}$) pacientams po vienos per burną vartojamos dozės yra 5,8 paros (svyruoja nuo 2,8 iki 10,2 parų), pastovi koncentracija pasiekama apytiksliai po vieno mėnesio. Skiriant kasdien per burną, enzalutamido susikaupia apytiksliai 8,3 karto daugiau nei viena dozė. Paros koncentracijos plazmoje svyravimai yra nedideli (didžiausios ir mažiausios koncentracijos santykis 1,25). Enzalutamidas šalinamas pirmiausia metabolizuojant kepenyse, susidarant aktyviajam metabolitui, kuris toks pat aktyvus kaip ir enzalutamidas ir kraujyje cirkuliuoja tokia pačia plazmos koncentracija kaip ir enzalutamidas.

Absorbcija

Geriamųjų plėvele dengtų enzalutamido tablečių absorbcija buvo tirta sveikiems vyrams savanoriams suvartojus vieną 160 mg Xtandi plėvele dengtų tablečių dozę. Farmakokinetikos esant pusiausvyrinei apykaitai prognozavimui buvo taikomas farmakokinetikos modeliavimas ir imitavimas. Remiantis gautomis prognozėmis bei kitais pagalbinais duomenimis, laiko, per kurį pasiekama didžiausia enzalutamido koncentracija plazmoje (C_{max}), mediana buvo 2 valandos (intervalas 0,5–6 val.), o enzalutamido ir jo metabolitų farmakokinetinės savybės pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis vartojant Xtandi plėvele dengtų tablečių ir minkštųjų kapsulių buvo panašios. Metastazuojančiu KAPV sergantiems pacientams suvartojus minkštąją geriamąją kapsulę (Xtandi 160 mg per parą) vidutinės

enzalutamido ir jo metabolitų C_{max} vertės plazmoje pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai 16,6 µg/ml (variacijos koeficientas 23 %) ir 12,7 µg/ml (variacijos koeficientas 30 %).

Remiantis masių pusiausvyros tyrimu su žmonėmis, apskaičiuota, kad geriamojo enzalutamido absorbcija yra 84,2 %. Enzalutamidas nėra ištekėjimo nešiklių P-gp ar BCRP substratas.

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido absorbcijai. Klinikiniuose tyrimuose Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Vidutinis enzalutamido pasiskirstymo tūris (V/F) pacientams po vienos geriamosios dozės yra 110 l (VK 29 %). Enzalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei viso organizmo vandens tūris – tai reiškia didelį ekstravazalinį pasiskirstymą. Tyrimai su graužikais rodo, kad enzalutamidas ir jo aktyvieji metabolitai gali pereiti smegenų ir kraujo barjerą.

97 %–98 % enzalutamido susijungęs su plazmos baltymais, daugiausia albuminu. Veiklusis metabolitas 95 % prisijungęs prie plazmos baltymų. Jungimosi su baltymais persitvarkymo tarp enzalutamido ir kitų gerai besijungiančių vaistinių preparatų (varfarino, ibuprofeno ir salicilo rūgšties) *in vitro* nenustatyta.

Biotransformacija

Enzalutamidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Žmogaus plazmoje yra du pagrindiniai metabolitai: N-desmetilo enzalutamidas (veiklusis) ir karboksilinės rūgšties darinys (neveiklus). Enzalutamidas metabolizuojamas per CYP2C8 ir mažesne apimtimi per CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių), iš kurių abu dalyvauja susidarant veikliajam metabolitui. *In vitro* N-desmetilenzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą metabolizuoja karboksilesterazė 1, kuri taip pat atlieka nedidelį vaidmenį metabolizuojant enzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą. Tyrimo *in vitro* metu nustatyta, kad N-desmetilenzalutamidas nemetabolizuojamas dalyvaujant CYP.

Klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, vidutinis CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius ir neturi kliniškai reikšmingo poveikio CYP2C8 (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Vidutinis enzalutamido tariamasis klirensas (CL/F) pacientams svyruoja nuo 0,520 iki 0,564 l/val.

Paskyrus per burną vartojamo ¹⁴C-enzalutamido, 84,6 % radioaktyvumo išnyksta per 77 paras po dozės pavartojimo: 71,0 % pasišalina su šlapimu (pirmiausia kaip neveiklus metabolitas, su enzalutamido ir veikliojo metabolito pėdsakais), 13,6 % – su išmatomis (0,39 % dozės, kaip nepasikeitęs enzalutamidas).

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas nėra OATP1B1, OATP1B3 ar OCT1 substratas; N-desmetilenzalutamidas nėra P-gp arba BCRP substratas.

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas ir pagrindiniai jo metabolitai esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopina šių nešiklių: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 arba OAT1.

Tiesinis/ netiesinis pobūdis

Didinant vaistinio preparato dozę nuo 40 mg iki 160 mg, koncentracija plazmoje didėjo beveik proporcingai (didelių nukrypimų nebuvo). Enzalutamido ir veikliojo metabolito pastovios C_{min} (minimalios koncentracijos) reikšmės atskiriems pacientams liko nepakitusios ilgiau nei per metus ilgalaikio gydymo, o tai rodo tiesinę laiko farmakokinetiką, kai pasiekama pastovi koncentracija.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Oficialių inkštų funkcijos sutrikimo tyrimų su enzalutamidu neatlikta. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatininas serume > 177 µmol/l (2 mg/dl). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kurių apskaičiuotos kreatinino klirenso (CrCL) reikšmės ≥ 30 ml/min. (apskaičiuota pagal Cockcroft ir Gault formulę), dozės koreguoti nereikia. Enzalutamidas nebuvo vertintas pacientams, sergantiems sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu (CrCL < 30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkštų liga,

tad juos gydant rekomenduojama būti atsargiems. Nesitikima, kad atliekant protarpinę hemodializę ar nuolatinę ambulatorinę peritoninę dializę būtų pašalinama daug enzalutamido.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas neturi ženklaus poveikio enzalutamido ar jo veikliojo metabolito bendrajai ekspozicijai. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, enzalutamido pusinės eliminacijos periodas buvo dvigubai ilgesnis, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems (10,4 dienos, lyginant su 4,7 dienomis), ir tai gali būti susiję su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose.

Enzalutamido farmakokinetika tirta asmenims, sergantiems pradiniu lengvu (N = 6), vidutinio sunkumo (N = 8) ar sunkiu (N = 8) kepenų funkcijos sutrikimu (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), ir 22 parinktiems kontroliniams tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Po vienos per burną vartojamos 160 mg enzalutamido dozės enzalutamido AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 5 % ir 24 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 29 % ir sumažėjo 11 %, o tiriamiesiems, sergantiems sunkiu sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 5 % ir sumažėjo 41 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais. Suminis neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 14 % ir 19 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 14 % ir sumažėjo 17 %, o sergantiesiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 34 % ir sumažėjo 27 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais.

Rasė

Dauguma pacientų klinikiniuose tyrimuose (> 84 %) buvo europidai. Remiantis tyrimo, kuriame dalyvavo prostatos vėžiu sergantys japonų pacientai, farmakokinetikos duomenimis, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp japonų ir europidų pacientų nenustatyta. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti kitų rasių enzalutamido farmakokinetikos skirtumus.

Senyvi žmonės

Populiacijos, kuriai tirta farmakokinetika, duomenimis nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio enzalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingas peles gydant enzalutamidu, padaugėjo embriono ir (arba) vaisiaus mirčių ir išorinių bei skeleto pokyčių. Su enzalutamidu neatlikta toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų, tačiau tyrimuose su žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 ir 39 savaičių) pastebėta atrofijos, aspermijos / hipospermijos ir reprodukcinės sistemos hipertrofijos / hiperplazijos požymių, kurie atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą. Tyrimuose su pelėmis (4 savaitės), žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 bei 39 savaitės) su enzalutamidu susiję reprodukcinės sistemos organų pokyčiai – organų svoris sumažėjo, pasireiškiant prostatos ir sėklidės prielipo atrofijai. Nustatyta Leidigo (*Leydig*) ląstelių hipertrofija ir (arba) hiperplazija pelėms (4 savaitės) ir šunims (39 savaitės). Papildomi reprodukcinio audinio pokyčiai buvo posmegeninės liaukos hipertrofija / hiperplazija ir sėklinių pūslelių atrofija žiurkėms, sėklidžių hipospermijos ir sėklinių kanalėlių degeneracija šunims. Pastebėta žiurkių pieno liaukų nuo lyties priklausomų pokyčių (patinėliams – atrofija, patelėms – skiltinė hiperplazija). Abiejų rūšių reprodukcinė organų pokyčiai atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą ir pranyksta arba iš dalies pranyksta po 8 savaičių sveikimo laikotarpio. Tarp kitų rūšių jokių kitų organų sistemų, įskaitant kepenis, svarbių klinikinės patologijos ar histopatologinių pokyčių nenustatyta.

Su nėščiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai prasiskverbia į vaisių. Žiurkėms 14-ą nėštumo dieną skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ^{14}C -enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas vaisiui buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo mažesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje: audinių/plazmos santykis 0,27. Praėjus 72 val. po pavartojimo, radioaktyvumas vaisiui sumažėjo iki 0,08 karto nuo didžiausios koncentracijos.

Su žindančiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną. Žindančioms žiurkių patelėms skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas piene buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo iki 3,54 karto didesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje. Tyrimų rezultatai taip pat parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai per pieną prasiskverbia į žiurkių jauniklių audinius ir vėliau pašalinami.

Enzalutamidas nesukėlė mutacijų bakterijų mutagenzės (*Ames*) tyrimo metu ir nebuvo klastogeninis jokio *in vitro* citogenetinio tyrimo su pelių limfomos ląstelėmis arba *in vivo* pelės mikrobranduolių tyrimo metu. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, skirtų enzalutamido kancerogeniškumui įvertinti, neatlikta. Enzalutamidas *in vitro* nebuvo fototoksiškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės acetato sukcinatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės apvalkalas

Hipromeliozė
Talkas
Makrogolis (8 000)
Titano oksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

40 mg plėvele dengtos tabletės
Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės.
Kiekvienoje dėžutėje yra 112 plėvele dengtų tablečių (4 dėklai).

80 mg plėvele dengtos tabletės
Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių.
Kiekvienoje dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės (4 dėklai).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekomis tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/002 (plėvele dengta tabletė 40 mg)

EU/1/13/846/003 (plėvele dengta tabletė 80 mg)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. birželio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĒLYNUOJU RĒMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/001 112 minkštųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS BE MĖLYNOJO RĖMELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 minkštosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU RĖMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĒLYNUOJU RĒMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/003

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS BE MĒLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS BE MĒLYNOJO RĒMELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 80 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės enzalutamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi
3. Kaip vartoti Xtandi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xtandi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas

Xtandi sudėtyje yra veikliosios medžiagos enzalutamido. Xtandi vartojamas suaugusių vyrų prostatos vėžiui, išplitusio kitose organizmo dalyse, gydyti.

Kaip Xtandi veikia

Xtandi yra vaistas, kuris blokuoja hormonų, vadinamų androgenais (pvz., testosterono), aktyvumą. Užblokuodamas androgenus enzalutamidas sustabdo prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi

Xtandi vartoti negalima:

- jeigu yra alergija enzalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu esate nėščia arba galite pastoti (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 5 iš 1000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei vienas iš 1000 žmonių, vartojusių placebo (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Xtandi“ toliau ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Kai kurios situacijos, kai traukulių rizika gali būti didesnė:

- jeigu anksčiau patyrėte traukulių epizodų;
- jeigu esate patyrę sunkų galvos sužalojimą ar yra buvusi galvos trauma;
- jeigu buvo ištikęs tam tikros rūšies insultas;
- jeigu turėjote smegenų auglį ar vėžį išplitusį į smegenis;
- jeigu reguliariai arba retkarčiais geriate didelius kiekius alkoholio ;
- jeigu vartojate vaistų, kurie gali sukelti traukulius, arba kurie gali padidinti jautrumą traukuliams (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir Xtandi“).

Jeigu gydymo laikotarpiu patiriate traukulių:

Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES - retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Xtandi:

- jeigu vartojate bet kokį vaistą, padedantį išvengti kraujo krešulių (pvz., varfariną, acenokumarolį);
- jeigu chemoterapijai vartojate docetakselį;
- jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu sutrikusi inkstų funkcija.

Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka:

Jeigu sergate širdies ir kraujagyslių ligomis, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją) arba vartojote vaistų šioms ligoms gydyti. Vartojant Xtandi gali padidėti širdies ritmo sutrikimų rizika.

Jei esate alergiški enzalutamidui, gali pasireikšti liežuvio, lūpų ar gerklės tinimas. Jei esate alergiški enzalutamidui ar kitoms šiame vaiste esančioms medžiagoms, Xtandi nevartokite.

Jeigu jums galioja tai, kas parašyta pirmiau, arba abejojate, pasitarkite su savo gydytoju prieš vartodami šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xtandi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums reikia žinoti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus. Jų sąrašą pasiimkite, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kai jums paskiriamas naujas vaistas. Neturėtumėte pradėti ar nutraukti vartoti jokio vaisto, kol nepasitarėte su gydytoju, kuris paskyrė Xtandi.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų. Kai vartojami kartu su Xtandi, šie vaistai gali padidinti traukulių riziką:

- tam tikri vaistai astmai ir kitoms kvėpavimo ligoms gydyti (pvz., aminofilinas, teofilinas);
- vaistai, vartojami tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., depresijai ir šizofrenijai, gydyti (pvz., klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas, bupropionas, litis, chlorpromazinas, mezoridazinas, tioridazinas, amitriptilinas, dezipraminas, doksepinas, imipraminas, maprotilinas, mirtazapinas);
- tam tikri vaistai skausmui gydyti (pvz., petidinas).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų. Toliau nurodyti vaistai gali turėti įtakos Xtandi poveikiui arba Xtandi gali turėti įtakos jų poveikiui.

Tai yra vaistai, vartojami:

- cholesterolio kiekiui mažinti (pvz., gemfibrozilis, atorvastatinas, simvastatinas);
- skausmui gydyti (pvz., fentanilis, tramadolis);
- vėžiui gydyti (pvz., kabazitakselis);
- epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis);
- tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., stipriam nerimui ar šizofrenijai, gydyti (pvz., diazepamamas, midazolamas, haloperidolis);

- miego sutrikimams gydyti (pvz., zolpidemas);
- širdies ligoms gydyti ar kraujospūdžiui mažinti (pvz., bisoprololis, digoksinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, propranololis, verapamilis);
- su uždegimu susijusioms sunkioms ligoms gydyti (pvz., deksametazonas, prednizolonas);
- ŽIV infekcijai gydyti (pvz., indinaviras, ritonaviras);
- bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas);
- skydliaukės ligoms gydyti (pvz., levotiroksinas);
- podagrai gydyti (pvz., kolchicinas);
- siekiant išvengti širdies ligų ar insulto (dabigatrano eteksilatas).

Xtandi gali trukdyti kai kurių vaistų (pvz., chinidino, prokainamido, amiodarono ir sotalolio), skirtų gydyti širdies ritmo sutrikimus, veikimui ar kartu vartojamas su kai kuriais kitais vaistais (pvz., metadonu (vartojamas skausmui malšinti ir kartu su kitomis priemonėmis – narkotikais piktnaudžiaujančių pacientų detoksikacijai), moksifloksacinu (antibiotiku), antipsichoziniais vaistais, kurie vartojami sunkių psichikos ligų gydymui) gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš pirmiau išvardytų vaistų. Gali reikėti pakeisti Xtandi ar bet kurių kitų vaistų, kuriuos vartojate, dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- **Xtandi neskirtas vartoti moterims.** Šis vaistas gali turėti žalos negimusiam vaikui ar sukelti persileidimą, jeigu vartoja nėščia moteris. Jo negalima vartoti nėščiai, galinčiai pastoti ar žindančiai moteriai.
- Šis vaistas gali turėti poveikį vyrų vaisingumui.
- Jeigu turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir 3 mėnesius po gydymo naudokite prezervatyvus ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvus, kad apsaugotumėte negimusį vaiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti arba naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes šalutinis Xtandi poveikis gali pasireikšti traukuliais. Jeigu Jums traukulių rizika yra padidėjusi (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), pasakykite gydytojui.

Xtandi sudėtyje yra sorbitolio

Vienoje šio vaisto minkštojoje kapsulėje yra 57,8 mg sorbitolio (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Xtandi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Iprasta dozė yra 160 mg (keturios minkštosios kapsulės), vartojama tuo pačiu metu kartą per parą.

Xtandi vartojimas

- Minkštąją kapsulę nurykite sveiką, užgerdami vandeniu.
- Prieš nurydami minkštosios kapsulės nekramtykite, netirpinkite ir neatidarykite.
- Xtandi galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kol vartojate Xtandi.

Ką daryti pavartojus per didelę Xtandi dozę?

Jeigu išgersite daugiau minkštųjų kapsulių, nei paskirta, nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti traukulių ar kitokio šalutinio poveikio rizika.

Pamiršus pavartoti Xtandi

- Jeigu užmiršote pavartoti Xtandi įprastu metu, įprastą dozę suvartokite kuo greičiau, kai tik prisiminsite.
- Jeigu Xtandi pavartoti užmiršote visą parą, įprastą dozę vartokite kitą parą.
- Jeigu Xtandi užmiršote suvartoti daugiau nei vieną parą, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xtandi

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 5 iš 1000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei vienas iš 1000 žmonių, vartojusių placebo.

Traukuliai labiau tikėtini, jeigu vartojate didesnę, nei rekomenduojama, šio vaisto dozę, jeigu vartojate tam tikrus kitus vaistus arba jeigu jums yra didesnė traukulių rizika (žr. 2 skyrių).

Jeigu patyrėte traukulių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių) – retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Nuovargis, galvos skausmas, karščio pylimai, didelis kraujospūdis.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pargriuvimai, kaulų lūžiai, nerimo jausmas, odos sausumas, niežėjimas, sunkumas prisiminti, krūtų padidėjimas vyrams (ginekomastija), neramių kojų sindromas (nekontroliuojamas noras judinti kurią nors kūno dalį, paprastai koją), sumažėjęs dėmesys, užmaršumas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Haliucinacijos, sunkumas aiškiai mąstyti, mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Raumenų skausmas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas, pakitimai elektrokardiogramoje (QT intervalo pailgėjimas), virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, išbėrimą, vėmimą, lūpų, liežuvio ir/arba ryklės patinimas, trombocitų kiekio sumažėjimas (tai padidina kraujavimo ir mėlynių atsiradimo riziką), viduriavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xtandi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės dėklo ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Nevartokite minkštosios kapsulės, kuri ištekėjusi, pažeista ar yra sugadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xtandi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enzalutamidas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.
- Kitos pagalbinės minkštosios kapsulės medžiagos yra kaprilokaproilo makrogolio-8 gliceridai, butilhidroksianizolas (E320) ir butilhidroksitoluenas (E321).
- Kapsulės apvalkalo sudėtinės medžiagos yra želatina, sorbitolio sorbitano tirpalas (žr. 2 skyrių), glicerolis, titano dioksidas (E171) ir išgrynintas vanduo.
- Rašalo sudėtinės medžiagos yra juodasis geležies oksidas (E172) ir polivinilo acetato ftalatas.

Xtandi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Xtandi minkštosios kapsulės yra baltos (balkšvos) pailgos minkštosios kapsulės (apytiksliai 20 mm ir 9 mm) su užrašu „ENZ“ vienoje pusėje.
- Kiekvienoje dėžutėje yra 112 minkštųjų kapsulių 4 lizdiniuose dėkluose po 28 minkštąsias kapsules kiekviename.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės enzalutamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi
3. Kaip vartoti Xtandi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xtandi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas

Xtandi sudėtyje yra veikliosios medžiagos enzalutamido. Xtandi vartojamas suaugusių vyrų prostatos vėžiui, išplitusio kitose organizmo dalyse, gydyti.

Kaip Xtandi veikia

Xtandi yra vaistas, kuris blokuoja hormonų, vadinamų androgenais (pvz., testosterono), aktyvumą. Užblokuodamas androgenus enzalutamidas sustabdo prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi

Xtandi vartoti negalima:

- jeigu yra alergija enzalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu esate nėščia arba galite pastoti (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 5 iš 1000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei vienas iš 1000 žmonių, vartojusių placebo (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Xtandi“ toliau ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Kai kurios situacijos, kai traukulių rizika gali būti didesnė:

- jeigu anksčiau patyrėte traukulių epizodų;
- jeigu esate patyrę sunkų galvos sužalojimą ar yra buvusi galvos trauma;
- jeigu buvo ištikęs tam tikros rūšies insultas;
- jeigu turėjote smegenų auglį ar vėžį išplitusį į smegenis;
- jeigu reguliariai arba retkarčiais geriate didelius kiekius alkoholio ;
- jeigu vartojate vaistų, kurie gali sukelti traukulius, arba kurie gali padidinti jautrumą traukuliams (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir Xtandi“).

Jeigu gydymo laikotarpiu patiriate traukulių:

Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nusrešti, kad turite nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES - retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Xtandi:

- jeigu vartojate bet kokį vaistą, padedantį išvengti kraujo krešulių (pvz., varfariną, acenokumarolį);
- jei jums gydyti skiriama chemoterapija, pavyzdžiui, docetakselis;
- jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu sutrikusi inkstų funkcija.

Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka:

Jeigu sergate širdies ir kraujagyslių ligomis, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją) arba vartojote vaistų šioms ligoms gydyti. Vartojant Xtandi gali padidėti širdies ritmo sutrikimų rizika.

Jei esate alergiški enzalutamidui, jums gali ištinti liežuvis, lūpos ar gerklė. Jei esate alergiški enzalutamidui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai, Xtandi nevartokite.

Jeigu jums galioja tai, kas parašyta pirmiau, arba abejojate, pasitarkite su savo gydytoju prieš vartodami šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xtandi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums reikia žinoti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus. Jų sąrašą pasiimkite, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kai jums paskiriamas naujas vaistas. Neturėtumėte pradėti ar nutraukti vartoti jokio vaisto, kol nepasitarėte su gydytoju, kuris paskyrė Xtandi.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų. Kai vartojami kartu su Xtandi, šie vaistai gali padidinti traukulių riziką:

- tam tikri vaistai astmai ir kitoms kvėpavimo ligoms gydyti (pvz., aminofilinas, teofilinas);
- vaistai, vartojami tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., depresijai ir šizofrenijai, gydyti (pvz., klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas, bupropionas, litis, chlorpromazinas, mezoridazinas, tioridazinas, amitriptilinas, dezipraminas, doksepinas, imipraminas, maprotilinas, mirtazapinas);
- tam tikri vaistai skausmui gydyti (pvz., petidinas).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų. Toliau nurodyti vaistai gali turėti įtakos Xtandi poveikiui arba Xtandi gali turėti įtakos jų poveikiui.

Tai yra vaistai, vartojami:

- cholesterolio kiekiui mažinti (pvz., gemfibrozilis, atorvastatinas, simvastatinas);
- skausmui gydyti (pvz., fentanilis, tramadolis);
- vėžiui gydyti (pvz., kabazitakselis);
- epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis);
- tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., stipriam nerimui ar šizofrenijai, gydyti (pvz., diazepamamas, midazolamas, haloperidolis);

- miego sutrikimams gydyti (pvz., zolpidemas);
- širdies ligoms gydyti ar kraujospūdžiui mažinti (pvz., bisoprololis, digoksinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, propranololis, verapamilis);
- su uždegimu susijusioms sunkioms ligoms gydyti (pvz., deksametazonas, prednizolonas);
- ŽIV infekcijai gydyti (pvz., indinaviras, ritonaviras);
- bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas);
- skydliaukės ligoms gydyti (pvz., levotiroksinas);
- podagrai gydyti (pvz., kolchicinas);
- siekiant išvengti širdies ligų ar insulto (dabigatrano eteksilatas).

Xtandi gali trukdyti kai kurių vaistų (pvz., chinidino, prokainamido, amiodarono ir sotalolio), skirtų gydyti širdies ritmo sutrikimus, veikimui ar kartu vartojamas su kai kuriais kitais vaistais (pvz., metadonu (vartojamas skausmui malšinti ir kartu su kitomis priemonėmis – narkotikais piktnaudžiaujančių pacientų detoksikacijai), moksifloksacinu (antibiotiku), antipsichoziniais vaistais, kurie vartojami sunkių psichikos ligų gydymui) gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš pirmiau išvardytų vaistų. Gali reikėti pakeisti Xtandi ar bet kurių kitų vaistų, kuriuos vartojate, dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- **Xtandi neskirtas vartoti moterims.** Šis vaistas gali turėti žalos negimusiam vaikui ar sukelti persileidimą, jeigu vartoja nėščia moteris. Jo negalima vartoti nėščiai, galinčiai pastoti ar žindančiai moteriai.
- Šis vaistas gali turėti poveikį vyrų vaisingumui.
- Jeigu turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir 3 mėnesius po gydymo naudokite prezervatyvus ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvus, kad apsaugotumėte negimusį vaiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti arba naudoti įrankius ar valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes šalutinis Xtandi poveikis gali pasireikšti traukuliais. Jeigu Jums traukulių rizika yra padidėjusi (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“), pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Xtandi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įprasta dozė yra 160 mg (keturios 40 mg plėvele dengtos tabletės arba dvi 80 mg plėvele dengtos tabletės), vartojama tuo pačiu metu kartą per parą.

Xtandi vartojimas

- Tabletes nurykite sveikas, užgerdami vandeniu.
- Prieš nurydami tablečių nekramtykite ir netirpinkite.
- Xtandi galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kol vartojate Xtandi.

Ką daryti pavartojus per didelę Xtandi dozę?

Jeigu išgersite daugiau tablečių, nei paskirta, nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti traukulių ar kitokio šalutinio poveikio rizika.

Pamiršus pavartoti Xtandi

- Jeigu užmiršote pavartoti Xtandi įprastu metu, įprastą dozę suvartokite kuo greičiau, kai tik

- prisiminsite.
- Jeigu Xtandi pavartoti užmiršote visą parą, įprastą dozę vartokite kitą parą.
 - Jeigu Xtandi užmiršote suvartoti daugiau nei vieną parą, nedelsdami pasakykite gydytojui.
 - **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xtandi

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 5 iš 1000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei vienas iš 1000 žmonių, vartojusių placebo.

Traukuliai labiau tikėtini, jeigu vartojate didesnę, nei rekomenduojama, šio vaisto dozę, jeigu vartojate tam tikrus kitus vaistus arba jeigu jums yra didesnė traukulių rizika (žr. 2 skyrių).

Jeigu patyrėte traukulių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad turite nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių) – retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, akumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Nuovargis, galvos skausmas, karščio pylimai, didelis kraujospūdis.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pargriuvimai, kaulų lūžiai, nerimo jausmas, odos sausumas, niežėjimas, sunkumas prisiminti, krūtų padidėjimas vyrams (ginekomastija), neramių kojų sindromas (nekontroliuojamas noras judinti kurią nors kūno dalį, paprastai koją), sumažėjęs dėmesys, užmaršumas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Haliucinacijos, sunkumas aiškiai mąstyti, mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Raumenų skausmas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas, pakitimai elektrokardiogramoje (QT intervalo pailgėjimas), virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, išbėrimą, vėmimą, lūpų, liežuvio ir/arba ryklės patinimas, trombocitų kiekio sumažėjimas (tai padidina kraujavimo ir mėlynių atsiradimo riziką), viduriavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xtandi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės dėklo ir išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xtandi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra enzalutamidas.

Kiekvienoje Xtandi 40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

Kiekvienoje Xtandi 80 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

Kitos pagalbinės plėvele dengtos tabletės medžiagos yra:

- Tabletės šerdis: hipromeliozės acetato sukcinatas, mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas
- Tabletės apvalkalas: hipromeliozė, talkas, makrogolis 8000, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172).

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (mažiau kaip 23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Xtandi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E40“. Kiekvienoje dėžutėje yra 112 tablečių 4 lizdiniuose dėkluose, po 28 tabletes kiekviename.

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E80“. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 tabletės 4 lizdiniuose dėkluose, po 14 tablečių kiekviename.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.