

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 40 mg enzalutamīda (enzalutamide).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra mīkstā kapsula satur 52,4 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Baltas līdz dzeltenbaltas iegarenas mīkstās kapsulas (aptuveni 20 mm x 9 mm), kurām vienā pusē ar melnu tinti iespiests “ENZ”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xtandi ir indicētas:

- metastātiska, pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža (CRPC – *castration-resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu nomākšanas terapijas, un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi docetaksela terapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 160 mg enzalutamīda (četras 40 mg kapsulas) vienreizējas iekšķīgi lietojamās dienas devas veidā.

Pacientiem, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošo hormona (LHRH – *luteinising hormone-releasing hormone*) analogu.

Ja pacients aizmirst iedzert Xtandi devu parastajā laikā, nozīmētā deva ir jāiedzer pēc iespējas tuvāk parastajam laikam. Ja pacients aizmirst iedzert devu visas dienas laikā, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Ja pacientam rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte vai nepanesama nevēlama blakusparādība, devas lietošana jāpārtrauc uz vienu nedēļu vai tik ilgi, kamēr simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei, pēc tam jāatsāk lietošana tādā pašā vai samazinātā devā (120 mg vai 80 mg), ja sniegts tāds norādījums.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem

Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja pacients vienlaicīgi lieto spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā. Ja spēcīgā CYP2C8 inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatsāk lietot iepriekšējā enzalutamīda deva, kāda lietota pirms spēcīgā CYP2C8 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Enzalutamīds nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā, jo zāles ir indicētas metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.

Lietošanas veids

Xtandi paredzētas iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot pēc ēšanas vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampju risks

Xtandi jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem predisponējošiem faktoriem, tajā skaitā, bet ne tikai esošiem smadzeņu bojājumiem, insultu, primāru smadzeņu audzēju, metastāzēm smadzenēs vai alkoholismu. Turklāt krampju risks var paaugstināties pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pazemina krampju rašanās sliekšni. Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās krampji, jāpieņem individuāli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms

Saņēmti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (PRES – *Posterior reversible encephalopathy syndrome*) pacientiem, kuri saņēma Xtandi (skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES ir rets, atgriezenisks, neiroloģisks traucējums, kas izpaužas ar šādiem simptomiem, kuri ātri attīstās: krampji, galvassāpes, apjukums, aklums vai citi redzes un neiroloģiski traucējumi ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlamam, ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās PRES, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar Xtandi.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un var izraisīt daudzu vienlaicīgi lietoto zāļu neefektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc, sākot terapiju ar enzalutamīdu, jāpārskata visas vienlaicīgi lietojamās zāles. Jāizvairās no vienlaicīgas enzalutamīda lietošanas ar zālēm, kas ir daudzu metabolisma enzīmu vai transportieru jutīgie substrāti, ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un ja devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar varfarīnu un kumarīna tipa antikoagulantiem. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP2C9 metabolizētu antikoagulantu (piemēram, varfarīnu vai acenokumarolu), papildus jākontrolē Starptautiskais standartizētais koeficients (INR) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo enzalutamīds šajā pacientu populācijā nav pētīts.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos, iespējams paaugstinātas izkliedes audos dēļ. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr laika pagarināšanās, lai sasniegtu līdzsvara koncentrāciju, nav sagaidāma, bet laiks, kad sasniegta maksimāla farmakoloģiskā iedarbība, kā arī enzīma indukcijas sākuma un samazināšanās laiks (skatīt 4.5. apakšpunktu) var pagarināties.

Nesena kardiovaskulāra slimība

3. fāzes pētījumos netika iekļauti pacienti ar nesenu miokarda infarktu (pēdējo 6 mēnešu laikā) vai nestabilu stenokardiju (pēdējo 3 mēnešu laikā), III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas, izņemot tad, ja kreisā kambara izsviedes frakcija (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardiju vai nekontrolētu hipertensiju. Tas ir jāņem vērā, ja Xtandi nozīmē šādiem pacientiem.

Antiandrogēnu terapija var pagarināt QTc intervālu

Pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos anamnēzē vai ar QTc intervāla pagarināšanās riska faktoriem, un pacientiem, kas vienlaicīgi saņem zāles, kas spēj izraisīt QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), pirms uzsākt ārstēšanu ar Xtandi ir jāizvērtē ieguvumu/riska attiecība, ieskaitot *Torsade de pointes* iespējamību.

Lietošana ar ķīmijterapiju

Vienlaicīgas Xtandi lietošanas ar citotoksisku ķīmijterapiju drošums un efektivitāte nav noteikti. Enzalutamīda vienlaicīgai lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu), taču nevar izslēgt docetaksela izraisītas neitropēnijas sastopamības palielināšanos.

Palīgvielas

Xtandi satur sorbītu (E420). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesamību.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Enzalutamīda lietošanas laikā tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, kas citu starpā, izpaudās ar šādiem simptomiem: mēles tūska, lūpu un rīkles tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz enzalutamīda iedarbību

CYP2C8 inhibitori

CYP2C8 ir svarīga loma enzalutamīda eliminācijā un tā aktīvā metabolīta veidošanā. Pēc spēcīga CYP2C8 inhibitora gemfibrozīla (600 mg divreiz dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 326%, bet C_{\max} samazinājās par 18%. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 77%, bet C_{\max} samazinājās par 19%. Ir jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (piem., gemfibrozīla) lietošanas vai arī enzalutamīda terapijas laikā tie jālieto piesardzīgi. Ja pacients vienlaicīgi lieto spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

CYP3A4 ir maza loma enzalutamīda metabolismā. Pēc spēcīga CYP3A4 inhibitora itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 41%, bet C_{\max} nemainījās. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 27%, bet C_{\max} joprojām nemainījās. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2C8 un CYP3A4 inducētāji

Pēc vidēji spēcīga CYP2C8 un spēcīga CYP3A4 inducētāja (piem., rifampicīna) (600 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda un tā aktīva metabolīta laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) samazinājās par 37%, bet C_{\max} nemainījās. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP2C8 vai CYP3A4 inducētājiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Iespējamā enzalutamīda ietekme uz citu zāļu iedarbību

Enzīmu inducēšana

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un palielina daudzu enzīmu un transportieru sintēzi; tāpēc ir sagaidāma mijiedarbība ar daudzām citām zālēm, kas ir šo enzīmu un transportieru substrāti. Koncentrācijas samazināšanās plazmā var būt nozīmīga un var izraisīt klīniskās iedarbības samazināšanos vai zudumu. Pastāv arī paaugstināts aktīvo metabolītu veidošanās risks. Enzīmi, kurus var inducēt, ir CYP3A aknās un zarnās, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 un uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāze (UGTs — glikuronīdu konjugējošie enzīmi). Var inducēt arī transportproteīnu P-gp, un, iespējams, citus transportierus, piemēram, ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu 2 (MRP2), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) un organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1).

In vivo pētījumi liecina, ka enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un mērens CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs. Vienlaicīga enzalutamīda (160 mg vienu reizi dienā) lietošana ar vienreizēju iekšķīgi lietojamu sensitīvu CYP substrātu devu pacientiem ar prostatas vēzi izraisīja midazolama (CYP3A4 substrāta) AUC samazināšanos par 86%, S varfarīna (CYP2C9 substrāta) AUC samazināšanos par 56% un omeprazola (CYP2C19 substrāta) AUC samazināšanos par 70%. UGT1A1 arī var inducēt. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi Xtandi (160 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela (75 mg/m² infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) farmakokinētiku. Docetaksela AUC palielinājās par 12 % [vidējais ģeometriskais rādītājs (*geometric mean ratio* – GMR) = 0,882 (90% TI: 0,767, 1,02)], bet C_{\max} pazeminājās par 4 % [GMR = 0,963 (90% TI: 0,834, 1,11)].

Sagaidāma mijiedarbība ar noteiktām zālēm, kas tiek eliminētas metabolisma vai aktīvas transportēšanas ceļā. Ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta, šīs zāles nedrīkst lietot vai

tās jālieto piesardzīgi. Aknu bojājuma risks pēc paracetamola lietošanas ir paredzams augstāks pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar enzīmu inducētājiem.

Zāļu grupas, kuras var tikt ietekmētas ietver, bet neaprobežojas ar šādām:

- pretsāpju līdzekļi (piem., fentanils, tramadols);
- antibiotikas (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- pretvēža līdzekļi (piem., kabazitaksels);
- antikoagulanti (piem., acenokumarols, varfarīns);
- pretkrampju līdzekļi (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piem., haloperidols);
- beta blokatori (piem., bisoprolols, propranolols);
- kalcija kanālu blokatori (piem., diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils);
- sirds glikozīdi (piem., digoksīns);
- kortikosteroīdi (piem., deksametazons, prednizolons);
- HIV pretvīrusu līdzekļi (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- miega līdzekļi (piem., diazepāms, midazolāms, zolpidēms);
- CYP3A4 metabolizēti stafīni (piem., atorvastatīns, simvastatīns);
- vairogdziedzera preparāti (piem., levotiroksīns).

Pilns enzalutamīda inducēšanas potenciāls var neparādīties aptuveni līdz 1 mēnesim pēc terapijas uzsākšanas, kad tiek sasniegta enzalutamīda līdzsvara koncentrācija plazmā, lai gan neliela inducējoša iedarbība var parādīties ātrāk. Pacientiem, kuri lieto zāles - CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 substrātus, jānovērtē iespējamais farmakoloģiskās iedarbības zudums (vai iedarbības pastiprināšanās gadījumos, kad veidojas aktīvie metabolīti) enzalutamīda terapijas pirmā mēneša laikā, un attiecīgi jāapsver devas pielāgošana. Ņemot vērā enzalutamīda garo eliminācijas pusperiodu (5,8 dienas, skatīt 5.2. apakšpunktu), iedarbība uz enzīmiem var ilgt vienu mēnesi vai ilgāk pēc enzalutamīda lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto zāļu devas pakāpeniska samazināšana, ja tiek pārtraukta terapija ar enzalutamīdu.

CYP1A2 un CYP2C8 substrāti

Enzalutamīds (160 mg vienu reizi dienā) neizraisīja klīniski būtiskas izmaiņas kofeīna (CYP1A2 substrāta) vai pioglitazona (CYP2C8 substrāta) AUC vai C_{max} . Pioglitazona AUC palielinājās par 20%, bet C_{max} samazinājās par 18%. Kofeīna AUC un C_{max} samazinājās attiecīgi par 11% un 4%. Ja CYP1A2 vai CYP2C8 substrātu lieto vienlaicīgi ar Xtandi, deva nav jāpielāgo.

P-gp substrāti

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds var būt transportproteīna P-glikoproteīna inhibitors.

Enzalutamīda ietekme uz P-gp substrātiem *in vivo* nav novērtēta; taču klīniskās lietošanas apstākļos enzalutamīds var būt P-gp inducētājs, aktivējot kodolu pregnāna receptoru (PXR). Zāles ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir P-gp substrāti (piem., kolhicīns, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns), jālieto piesardzīgi, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar Xtandi, kā arī var būt nepieciešama devas pielāgošana, lai uzturētu optimālu koncentrāciju plazmā.

BCRP, MRP2, OAT3 un OCT1 substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt BCRP un MRP2 (zarnās), kā arī organisko anjonu transportiera 3 (OAT3) un organisko katjonu transportiera 1 (OCT1) inhibēšanu (sistēmisku). Teorētiski ir iespējama arī šo transportieru inducēšana, un izrietošā ietekme pagaidām nav zināma.

Zāles, kas pagarina QTc intervālu

Tā kā antiandrogēnu terapija var pagarināt QTc intervālu, rūpīgi jāizvērtē Xtandi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QTc intervālu vai zālēm, kas izraisa *Torsades de pointes*, tādām kā IA klases (piem., hinidīns, dizopiramīds) vai III klases (piem., amiodarons, sotalols,

dofetilīds, ibutilīds) antiaritmiskie līdzekļi, kā arī ar metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskiem līdzekļiem, utt. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pārtikas ietekme uz enzalutamīda iedarbību

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz enzalutamīda iedarbības apjomu. Klīniskajos pētījumos Xtandi tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Dati par Xtandi lietošanu grūtniecības laikā nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai sievietēm reproduktīvā vecumā. Šīs zāles, ja tās lieto grūtniecības laikā, var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai potenciāli izraisīt grūtniecības pārtraukšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai enzalutamīds vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar grūtnieci, ārstēšanas laikā ar enzalutamīdu un 3 mēnešus pēc ārstēšanas ir jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar sievieti reproduktīvā vecumā, terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās ir jālieto prezervatīvs un cita efektīva kontracepcijas metode. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Enzalutamīds ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Nav zināms, vai enzalutamīds izdalās cilvēka pienā. Enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka enzalutamīds ietekmēja žurku un suņu tēviņu reproduktīvo sistēmu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enzalutamīds mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir ziņots par psihiskiem un neiroloģiskiem gadījumiem, tajā skaitā krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar krampjiem vai citiem predisponējošiem faktoriem anamnēzē ir jābrīdina par risku, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumi, lai novērtētu enzalutamīda ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir astēnija/nogurums, karstuma viļņi, galvassāpes un hipertensija. Citas svarīgas nevēlamās blakusparādības ietver kritienus, nepatoloģiskus lūzumus, kognitīvus traucējumus un neitropēniju.

Krampjus novēroja 0,5% ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, 0,1% ar placebo ārstētiem pacientiem un 0,3% ar bikalutamīdu ārstētiem pacientiem.

Saņēmti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu, ko novēroja ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas tālāk atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā konstatētās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un tās biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: leukopēnija, neitropēnija Nav zināmi: trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi*: mēles tūska, lūpu tūska, rīkles tūska
Psihiskie traucējumi	Bieži: nemiers Retāk: vizuālas halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: galvassāpes Bieži: atmiņas traucējumi, amnēzija, uzmanības traucējumi, nemierīgo kāju sindroms Retāk: kognitīvie traucējumi, krampji Nav zināmi*: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Nav zināmi*: QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: karstuma viļņi, hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nav zināmi*: slikta dūša, vemšana, caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: sausa āda, nieze Nav zināmi*: izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: lūzumi** Nav zināmi*: mialģija, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: astēnija/nogurums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Bieži: kritieni

* Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā

** Ietver visus lūzumus, izņemot patoloģiskos lūzumus

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību saraksts

Krampji

Kontrolētos klīniskajos pētījumos krampjus novēroja 10 pacientiem (0,5%) no 2051 pacienta, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, turklāt krampji radās arī vienam pacientam (< 0,1%) placebo grupā un vienam pacientam (0,3%), kurš saņēma bikalutamīdu. Šķiet, ka deva ir svarīgs krampju riska prognostisks faktors, kā tas atspoguļots preklīniskajos datos un devas paaugstināšanas pētījuma datos. No kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar krampjiem anamnēzē vai krampju attīstības riska faktoriem.

AFFIRM pētījumā krampji bija septiņiem pacientiem (0,9%) no 800 pacientiem pēc ķīmijterapijas, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, krampju nebija. Vairākiem no šiem pacientiem bija potenciālie veicinošie faktori, kas varēja neatkarīgi paaugstināt krampju risku. PREVAIL pētījumā vienam pacientam (0,1%) no 871 pacienta, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, un vienam pacientam (0,1%), kas saņēma placebo, novēroja krampjus. Kontrolētos pētījumos ar bikalutamīdu krampjus novēroja 3 pacientiem (0,8%) no 380 pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un ārstēti ar enzalutamīdu un 1 pacientam (0,3%) no 387 pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu.

Vienas grupas pētījumā, lai novērtētu krampju sastopamību pacientiem ar krampju predisponējošiem faktoriem (no kuriem 1,6% bija krampji anamnēzē), 8 no 366 (2,2%) pacientiem, kas saņēma enzalutamīdu, novēroja krampjus. Āstēšanas ilguma mediāna bija 9,3 mēneši.

Mehānisms, kā enzalutamīds var pazemināt krampju sliekšni, nav zināms, bet, iespējams, ir saistīts ar *in vitro* pētījumu datiem, kas liecina, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts saistās ar GABA regulētu hlorīda kanālu un var inhibēt tā aktivitāti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Enzalutamīdam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā enzalutamīda terapija ir jāpārtrauc un jāuzsāk vispārīgi atbalstoši pasākumi, ņemot vērā 5,8 dienu eliminācijas pusperiodu. Pēc pārdozēšanas pacientiem var būt paaugstināts krampju risks.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antiandrogēni, hormonu antagonisti un līdzīgas vielas, ATKĶ kods: L02BB04

Darbības mehānisms

Ir zināms, ka prostatas vēzis ir jutīgs pret androgēniem un reaģē uz androgēnu receptoru signalizēšanas inhibēšanu. Kaut gan pastāv zems vai pat nenosakāms androgēna līmenis serumā, androgēnu receptoru signalizēšana turpina veicināt slimības progresēšanu. Audzēja šūnu attīstības stimulācijai caur androgēnu receptoru ir nepieciešama kodola lokalizācija un DNS saistīšana. Enzalutamīds ir spēcīgs androgēnu receptoru signalizēšanas inhibitors, kas bloķē vairākus soļus androgēnu receptoru signalizēšanas ceļā. Enzalutamīds konkurētspējīgi inhibē androgēnu saistīšanos ar androgēnu receptoriem, inhibē aktivizēto receptoru kodolu translokāciju un aktivizētā androgēnu receptora

saistību ar DNS pat androgēnu receptora hiperekspresijas gadījumā un prostatas vēža šūnās, kas rezistentas pret antiandrogēniem. Terapija ar enzalutamīdu samazina prostatas vēža šūnu augšanu un var izraisīt vēža šūnu atmiršanu un audzēja regresiju. Preklīniskos pētījumos enzalutamīds neuzrāda androgēnu receptoru agonista aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

3. fāzes klīniskajā pētījumā (AFFIRM) pacientiem, kuriem iepriekš docetaksela terapija bija nesekmīga, 54% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri ārstēti ar placebo, PSA līmenis pazeminājās par 50%, salīdzinot ar izejas stāvokli.

Citā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (PREVAIL) pacientiem, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazinājums par $\geq 50\%$, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, $p < 0,0001$).

2. fāzes klīniskajā pētījumā (TERRAIN), pacientiem, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazināšanās par $\geq 50\%$, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma bicalutamīdu, 82,1%, salīdzinot ar 20,9% (starpība = 61,2%, $p < 0,0001$).

Vienas grupas pētījumā (9785-CL-0410) pacientiem, kas iepriekš vismaz 24 nedēļas bija ārstēti ar abirateronu (kombinācijā ar prednizonu), PSA līmeņa pazemināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 22,4%. Atbilstoši iepriekšējai ķīmijterapijai anamnēzē, pacientu procentuālais īpatsvars ar PSA līmeņa pazemināšanos par $\geq 50\%$ bija 22,1% un 23,2% pacientu attiecīgi grupās bez iepriekšējas ķīmijterapijas un ar iepriekšēju ķīmijterapiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enzalutamīda efektivitāte tika pierādīta divos randomizētos, placebo kontrolētos, daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pacientiem ar progresējošu, metastātisku prostatas vēzi, kuriem antiandrogēnu terapija LHRH analogi vai abpusēja orhektomija] bija neefektīva. PREVAIL pētījumā piedalījās pacienti, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju, turpretim AFFIRM pētījumā piedalījās pacienti, kuri iepriekš saņēma docetakselu. Visi pacienti turpināja lietot LHRH analogu, vai viņiem iepriekš bija veikta abpusēja orhektomija. Aktīvās terapijas grupā Xtandi nozīmēja iekšķīgi, 160 mg devā vienu reizi dienā. Abos klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma placebo kontrolgrupā, bija atļauts lietot prednizonu (maksimālā atļautā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienas deva bija 10 mg), bet tas nebija obligāti.

PSA koncentrācijas izmaiņas serumā ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ abos pētījumos pacientiem bija ieteicams turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz tika sasniegti aprakstītie pārtraukšanas kritēriji abos pētījumos.

MDV3100-03 (PREVAIL) pētījums (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Kopumā 1717 pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, un kuriem nebija simptomu vai bija viegli izteikti simptomi, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu iekšķīgi lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 872$), vai iekšķīgi lietojamu placebo vienu reizi dienā ($n = 845$). Pētījumā iekļāva pacientus ar viscerālu slimību, pacientus ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju (NYHA 1. vai 2. klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju sliekšni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē vai stāvokli, kas var veicināt krampjus, un pacienti ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm, prostatas vēža dēļ, tika izslēgti no pētījuma. Pētījuma terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai (radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, ar skeletu saistīts notikums vai slimības klīniska progresēšana) un līdz vai nu citotoksiskas ķīmijterapijas, vai pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai, vai līdz nepieņemamai toksiskai iedarbībai.

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazonā no 42 līdz 93 gadiem) un sadalījums starp rasēm bija šāds: 77% baltās rases pacienti, 10% Āzijas rases pacienti, 2% melnās rases pacienti un 11% citas vai nezināmas rases pacienti. Sešdesmit astoņiem procentiem (68%) pacientu ECOG (Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas - ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 32% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1. Sākotnējā sāpju līmeņa novērtējums pēc apstiprinātas Īsās sāpju novērtēšanas skalas (BPI-SF) (stiprākās sāpes pēdējo 24 stundu laikā skalā no 0 līdz 10) bija 0 - 1. (bez simptomiem) 67% pacientu un 2. - 3. (ar viegli izteiktiem simptomiem) 32% pacientu. Aptuveni 45% pacientu bija izmērāma mīksto audu slimība iekļaušanas brīdī pētījumā un 12% pacientu bija viscerālas metastāzes (plaušās un/vai aknās).

Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija vispārējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression-free survival*). Ieguvuma novērtēšanai bez kombinētajiem primārajiem mērķa kritērijiem izmantoja arī laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai, labāko vispārējo mīksto audu atbildes reakciju, laiku līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam, PSA atbildes reakciju (samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), laiku līdz PSA progresēšanai un laiku līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam.

Radioloģiski apstiprinātu slimības progresēšanu novērtēja, izmantojot PCWG2 kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostikos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un/vai Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – RECIST v 1.1) kritērijus (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītu slimības progresēšanas radioloģisko novērtējumu.

Iepriekš noteiktajā vispārējās dzīvildzes starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes uzlabošanos ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem, samazinot nāves iestāšanās risku par 29,4% [Riska attiecība (RA) = 0,706, (95% TI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Pēc 784 nāves gadījumu novērošanas tika veikta koriģējošā dzīvildzes analīze. Šīs analīzes rezultāti bija līdzīgi starpposmu analīzes rezultātiem (2. tabula, 1. attēls). Koriģējošā analīzē 52% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 81% ar placebo ārstēto pacientu saņēma sekojošas terapijas metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža ārstēšanai, kas varēja pagarināt kopējo dzīvildzi.

2. tabula. Vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

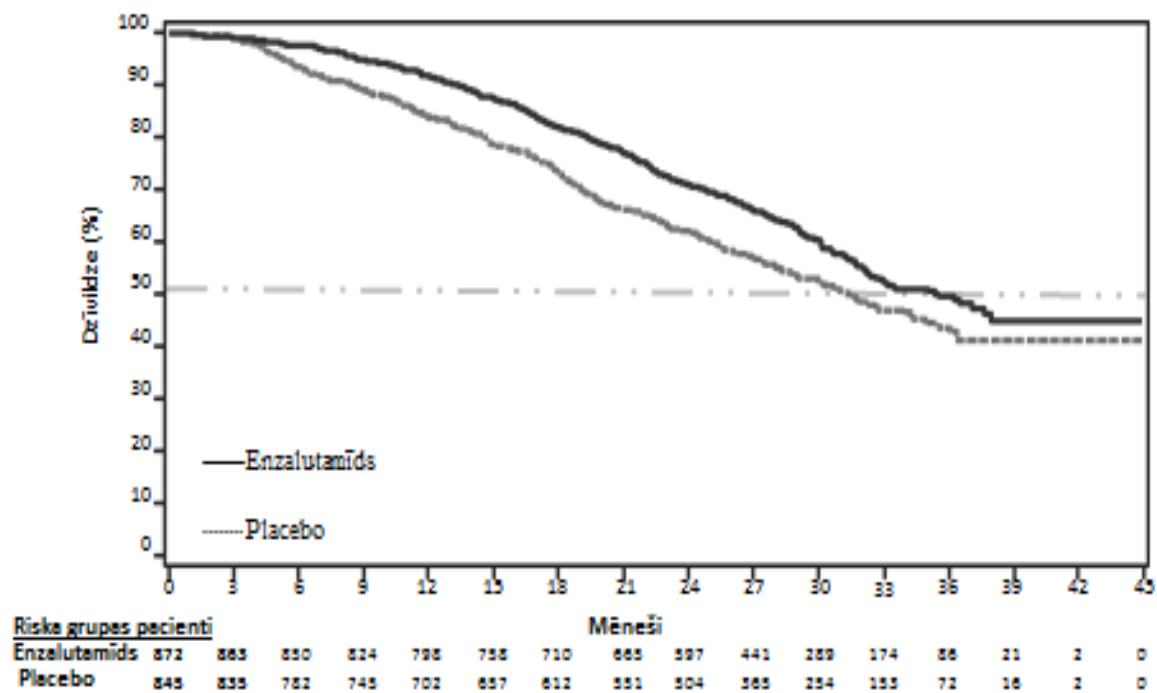
	Enzalutamīds (N = 872)	Placebo (N = 845)
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze		
Nāves gadījumi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	32,4 (30,1; NS)	30,2 (28,0; NS)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Papildinātā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,3 (32,2; NS)	31,3 (28,8; 34,2)
p vērtība ^a	0,0002	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^{a)} p - vērtība ir atvasināta no nestratificētā *log-rank* testa

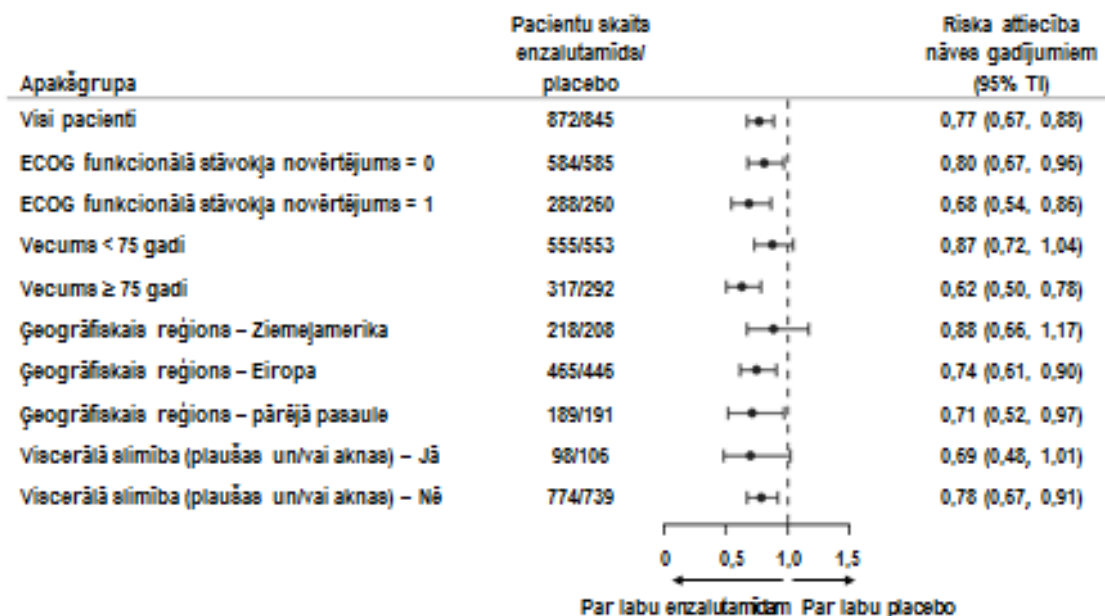
^{b)} riska attiecība ir atvasināta no nestratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam

NS – nav sasniegts.

1. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes, pamatojoties uz papildināto dzīvildzes analīzi PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



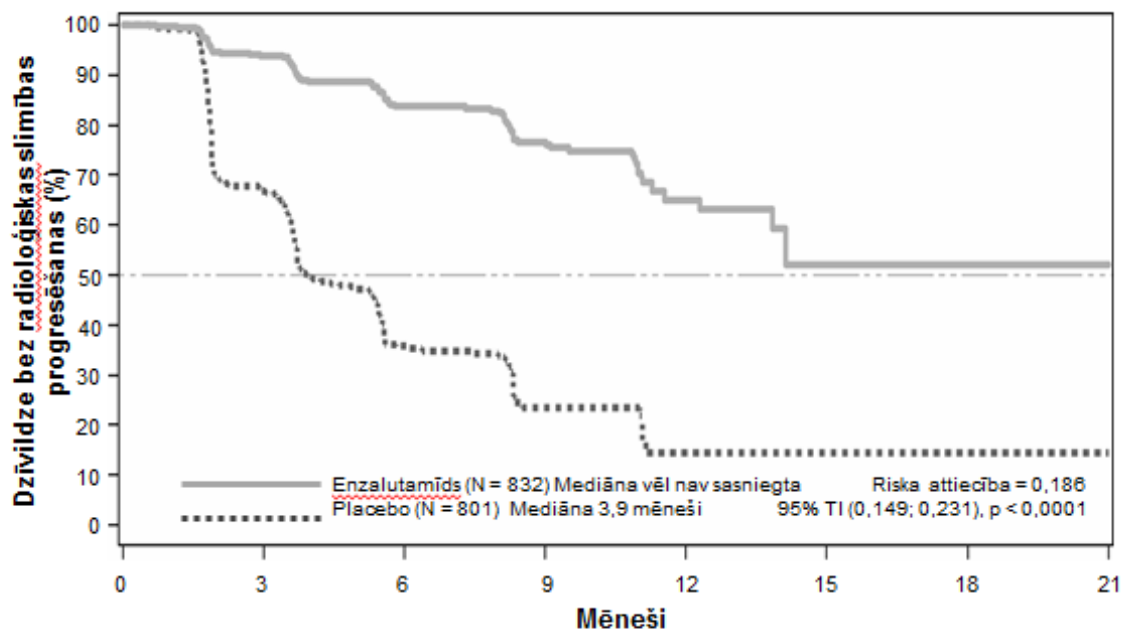
2. attēls. Papildināta vispārējās dzīvildzes analīze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



1

Iepriekš noteiktā rPFS analīzē pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos starp ārstēšanas grupām ar radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 81,4% [RA = 0,186 (95% TI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Notikumu novēroja simts astoņpadsmit (14%) ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem un 321 (40%) ar placebo ārstētiem pacientiem. rPFS mediāna netika sasniegta (95% TI: 13,8, nav sasniegts) enzalutamīda terapijas grupā, bet placebo terapijas grupā tā bija 3,9 mēneši (95% TI: 3,7; 5,4) (3. attēls). Konsekventu rPFS ieguvumu novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās (piem., vecuma, sākotnējā ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma apakšgrupā, PSA un LDH vērtības pētījuma sākumā, Glīsona indekss diagnozes noteikšanas brīdī un viscerālā slimība skrīninga laikā). Iepriekš noteiktajā novērošanas rPFS analīzē, pamatojoties uz pētnieka veikto radioloģiski apstiprinātas progresēšanas novērtējumu, pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos starp ārstēšanas grupām ar radioloģiski apstiprinātu progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 69,3% [RA = 0,307 (95% TI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. rPFS mediāna bija 19,7 mēneši enzalutamīda grupā un 5,4 mēneši placebo grupā.

3. attēls. Kaplana-Meijera līknes dzīvildzei bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



Riska grupas pacienti

Enzalutamīds	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Uz primārās analīzes brīdi bija randomizēti 1633 pacienti.

Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgu uzlabošanos novēroja arī attiecībā uz turpmāk minētajiem prospektīvi definētajiem mērķa kritērijiem.

Laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai bija 28,0 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, un 10,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,350; 95% TI: [0,303; 0,403], p < 0,0001).

Pacientu, ar izmēramu slimību pētījuma sākumā un kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, procentuālais īpatsvars ar objektīvu mīksto audu atbildes reakciju bija 58,8% (95% TI: 53,8; 63,7), salīdzinot ar 5,0% (95% TI: 3,0; 7,7) pacientu, kuri saņēma placebo. Objektīvās atbildes reakcijas absolūtā starpība starp enzalutamīda un placebo grupu bija 53,9% (95% TI: 48,5%; 59,1%, p < 0,0001). Par pilnīgu atbildes reakciju ziņoja 19,7% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,0% ar placebo ārstēto pacientu, un par daļēju atbildes reakciju ziņoja 39,1% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,9% ar placebo ārstēto pacientu.

Enzalutamīds būtiski samazināja pirmā ar skeletu saistītā notikuma risku par 28% [RA = 0,718 (95% TI: 0,610; 0,844) p < 0,0001]. Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai ķirurģiska iejaukšanās kaulos prostatas vēža gadījumā, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 587 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 389 notikumi (66,3%) bija kaulu staru terapija, 79 notikumi (13,5%) bija muguras smadzeņu kompresija, 70 notikumi (11,9%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 45 notikumi (7,6%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 22 notikumi (3,7%) bija ķirurģiska iejaukšanās kaulos.

Pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, p < 0,0001).

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai atbilstoši PCWG2 kritērijiem bija 11,2 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo [RA = 0,169; (95% TI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Ārstēšana ar enzalutamīdu par 37,5% samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 11,3 mēneši enzalutamīda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā.

9785-CL-0222 (TERRAIN) pētījums (pacienti, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju)

TERRAIN pētījumā piedalījās 375 pacienti, kuri nesaņēma ķīmijterapiju un antiandrogēnu terapiju, un kuri tika randomizēti, lai saņemtu 160 mg enzalutamīda devas vienu reizi dienā ($n = 184$), vai 50 mg bikalutamīda devas vienu reizi dienā ($n = 191$). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 15,7 mēneši pacientiem enzalutamīda grupā un 5,8 mēneši pacientiem bikalutamīda grupā [RA = 0,44 (95% TI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Dzīvildze bez slimības progresēšanas tika novērtēta pēc radioloģiskās slimības progresēšanas pierādījuma ar neatkarīgo centrālo pārskatu, ar skeletu saistītu notikumu rašanos, jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanu vai nāvi, jebkurā gadījumā atkarībā no tā, kas notika pirmais. Atbilstošu dzīvildzi bez slimības progresēšanas novēroja visās iepriekš norādītajās pacientu apakšgrupās.

CRPC2 (AFFIRM) pētījums (pacienti, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju)

Enzalutamīda efektivitāte un drošums pacientiem ar metastātisku CRPC, kuri saņēmuši docetakselu un lietoja LHRH analogu vai kuriem veikta orhektomija, tika novērtēta randomizētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā. Kopumā 1 199 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu iekšķīgi lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($N = 800$), vai placebo vienu reizi dienā ($N = 399$). Prednizolona lietošana pacientiem bija atļauta, bet ne obligāta (maksimālā atļautā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu deva bija 10 mg vienu reizi dienā). Pacienti, kuri randomizēti kādā no grupām, turpināja ārstēšanu līdz slimības progresēšanai (definēta kā radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai ar skeletu saistītu parādību rašanās) un jaunas sistēmiskas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nepieņemamai toksicitātei vai dalības pētījumā pārtraukšanai.

Tālāk norādītie pacientu demogrāfiskie dati un slimības raksturojums izejas stāvoklī bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazonā 41–92) un sadalījums pēc rasēm bija 93% baltās rases pacientu, 4% melnās rases pacientu, 1% aziātu rases pacientu un 2% citas rases pacientu. ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0. – 1. — 91,5% pacientu un 2. — 8,5% pacientu; 28% īsās sāpju novērtējuma skalas vidējais punktu skaits bija ≥ 4 (pacienta ziņoto stiprāko sāpju vidējā vērtība iepriekšējo 24 stundu laikā, kas aprēķināta septiņām dienām pirms randomizēšanas). Vairumam (91%) pacientu bija metastāzes kaulos, un 23% bija viscerālas metastāzes plaušās un/vai aknās. Pētījuma sākumā 41% randomizēto pacientu bija tikai PSA progresēšana, bet 59% pacientu bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana. Piecdesmit viens procents (51%) pacientu pētījuma sākumā lietoja bisfosfonātus.

AFFIRM pētījumā netika iekļauti pacienti ar medicīnisku stāvokli, kas var veicināt krampjus (skatīt 4.8. apakšpunktu), un pacienti, kuri lietoja zāles, kas pazemina krampju sliekšni, kā arī ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāro slimību, piemēram, nekontrolētu hipertensiju, miokarda infarktu vai nestabilu stenokardiju anamnēzē, III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas (ja vien izsviedes frakcija nebija $\geq 45\%$), klīniski nozīmīgu sirds aritmiju vai AV blokādi (bez pastāvīga elektrokardiostimulatora).

Iepriekš plānotā protokola starpposmu analizē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, konstatēja statistiski ticamu labāku vispārējo dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinājumā ar placebo (3. tabula un 4. un 5. attēls).

3. tabula. AFFIRM pētījumā ar enzalutamīdu vai placebo ārstēto pacientu vispārējā dzīvildze (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

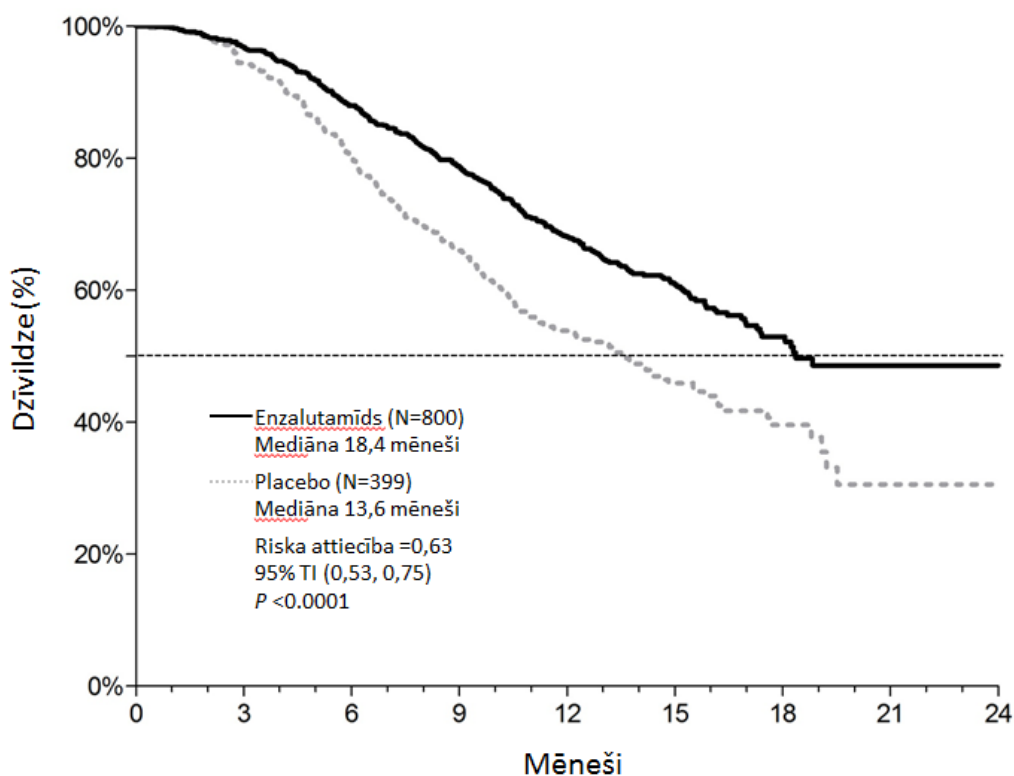
	Enzalutamīds (N = 800)	Placebo (N = 399)
Nāves gadījumi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,4 (17,3; NS)	13,6 (11,3; 15,8)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a P vērtība noteikta *log-rank* testā, kas stratificēts pēc ECOG funkcionālā stāvokļa skalas rādītāja (0 - 1, salīdzinot ar 2) un vidējā sāpju skalas rādītāja (< 4, salīdzinot ar ≥ 4)

^b Riska attiecība noteikta ar stratificēto proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.

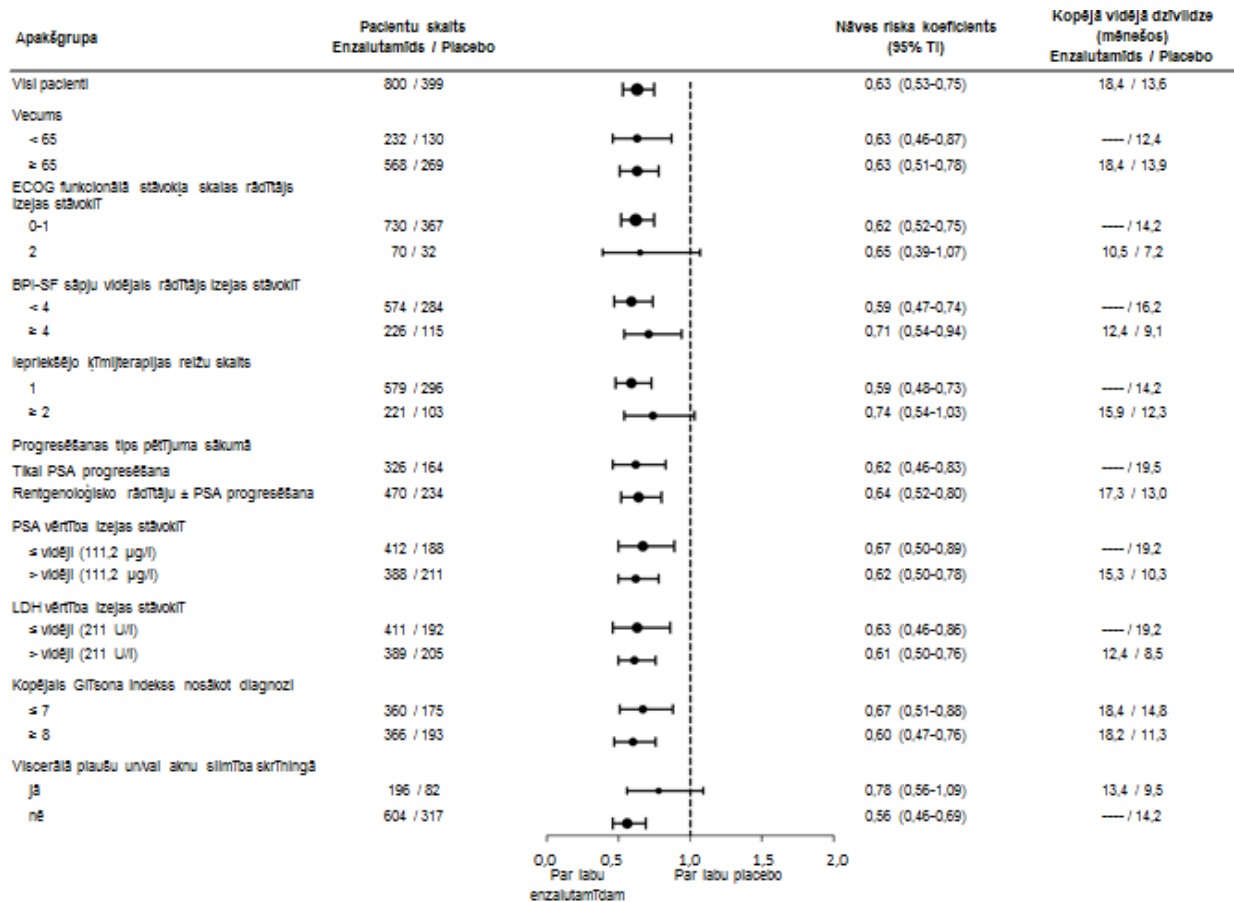
NS – nav sasniegts.

4. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes AFFIRM pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



	800	775	701	627	400	211	72	7	0
<u>Enzalutamīds</u>	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

5. attēls. Vispārējā dzīvildze pa apakšgrupām AFFIRM pētījumā – riska attiecība un 95% ticamības intervāls



ECOG: Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupa; BPI-SF: īsā sāpju novērtējuma skala; PSA: prostatas specifiskais antigēns.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam, galvenie sekundārie mērķa kritēriji (PSA progresēšana, dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas un laiks līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam) statistiski ticami liecināja par labu enzalutamīdam pēc koriģēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pēc pētnieka novērtējuma, izmantojot RECIST v 1.1 mīkstajiem audiem un 2 vai vairāku kaulu bojājumu parādīšanos kaulu skenēšanā, bija 8,3 mēneši pacientiem, kur ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,9 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,404, 95% TI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analīze ietvēra 216 nāves gadījumus bez dokumentētas progresēšanas un 645 dokumentētus progresēšanas gadījumus, no kuriem 303 (47%) bija mīksto audu progresēšanas dēļ, 268 (42%) bija kaulu bojājumu progresēšanas dēļ un 74 (11%) bija gan mīksto audu, gan kaulu bojājumu progresēšanas dēļ.

Apstiprināta PSA samazināšanās par 50% vai 90% attiecīgi 54,0% un 24,8% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un attiecīgi 1,5% un 0,9% pacientu, kuri saņēma placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz PSA progresēšanai bija 8,3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,248, 95% TI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Laika mediāna līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam bija 16,7 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 13,3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,688, 95% TI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai

operācija, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 448 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 277 notikumi (62%) bija kaulu staru terapija, 95 notikumi (21%) bija muguras smadzeņu kompresija, 47 notikumi (10%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 36 notikumi (8%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 7 notikumi (2%) bija kaulu operācija.

9785-CL-0410 pētījums (enzalutamīds pacientiem ar metastātisko pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (CRPC)pēc abiraterona)

Vienas grupas pētījumā piedalījās 214 pacienti ar progresējošo metastātisko CRPC, kuri saņēma enzalutamīdu (160 mg vienu reizi dienā) pēc vismaz 24 nedēļu ilgās abiraterona acetāta terapijas ar prednizonu. rPFS mediāna (radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, pētījuma primārais mērķa kritērijs) bija 8,1 mēneši (95% TI: 6,1, 8,3). Vispārējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. PSA atbildes reakcijas radītājs (noteikts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) bija 22,4% (95% TI: 17,0, 28,6).

145 pacientiem, kas iepriekš saņēma ķīmijterapiju, rPFS mediāna bija 7,9 mēneši (95% TI: 5,5, 10,8). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 23,2% (95% TI: 13,9, 34,9).

69 pacientiem bez iepriekšējās ķīmijterapijas rPFS mediāna bija 8,1 mēneši (95% TI: 5,7, 8,3). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 22,1% (95% TI: 15,6, 29,7).

Lai gan dažiem pacientiem, kas tika ārstēti ar enzalutamīdu pēc abiraterona, novēroja ierobežotu atbildes reakciju, cēlonis šai atradei pagaidām nav skaidrs. Pētījuma dizains neidentificē ne pacientus, kuriem var būt iegūvums, ne optimālu enzalutamīda un abiraterona lietošanas shēmu.

Gados vecāki cilvēki

No 1671 pacienta, kurš 3. fāzes pētījumos saņēma enzalutamīdu, 1261 pacients (75%) bija 65 gadus vecs vai vecāks un 516 pacienti (31%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā šiem gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja nekādas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enzalutamīdam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās prostatas vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Enzalutamīds vāji šķīst ūdenī. Enzalutamīda šķīdība tiek palielināta ar kaprila/kaprīna makrogolglicerīdiem kā emulgētāju/virsmas aktīvo vielu. Preklīniskos pētījumos enzalutamīda uzsūkšanos palielināja, izšķīdinot to kaprila/kaprīna makrogolglicerīdos.

Enzalutamīda farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas pacientiem ar prostatas vēzi un veseliem vīriešiem. Enzalutamīda vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 5,8 dienas (diapazonā no 2,8 līdz 10,2 dienām), un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta aptuveni viena mēneša laikā. Lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā, enzalutamīds uzkrājas aptuveni 8,3 - kārtīgi relatīvi vienai devai. Koncentrācijas plazmā ikdienas svārstības ir nelielas (maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība ir 1,25). Enzalutamīda izvadīšana galvenokārt notiek aknu metabolisma ceļā, izstrādājot aktīvu metabolītu, kas ir tikpat aktīvs kā enzalutamīds un cirkulē aptuveni tādā pašā koncentrācijā plazmā kā enzalutamīds.

Uzsūkšanās

Enzalutamīda maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) pacientiem ir novērota no 1 līdz 2 stundām pēc zāļu lietošanas. Pamatojoties uz masas līdzsvara pētījumu cilvēkiem, enzalutamīda uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir novērtēta kā vismaz 84,2%. Enzalutamīds nav transportproteīna P-glikoproteīna

vai BCRP substrāts. Līdzsvara koncentrācijā enzalutamīda un tā aktīvā metabolīta vidējās C_{max} vērtības ir attiecīgi 16,6 µg/ml (23% mainības koeficients [CV]) un 12,7 µg/ml (30% CV).

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz uzsūkšanās apjomu. Klīniskajos pētījumos Xtandi tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Enzalutamīda vidējais šķietamās izklijes tilpums (V/F) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 110 l (29% CV). Enzalutamīda izklijes tilpums ir lielāks nekā kopējais organisma ūdens daudzums, kas liecina par plašu ārpus asinsvadu izklijēti. Pētījumos ar grauzējiem pierādīts, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts var šķērsot hematoencefālisko barjeru.

97% – 98% enzalutamīda saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. 95% aktīvā metabolīta saistās ar plazmas proteīniem. *In vitro* nenovēroja izspiešanu no saistīšanās ar proteīniem starp enzalutamīdu un citām zālēm ar augstu saistīšanās spēju ar proteīniem (varfarīnu, ibuprofēnu un acetilsalicilskābi).

Biotransformācija

Enzalutamīds tiek plaši metabolizēts. Cilvēka plazmā ir divi galvenie metabolīti: N-desmetilenzalutamīds (aktīvais) un karboksilskābes atvasinājums (neaktīvais). Enzalutamīdu metabolizē CYP2C8 un mazākā apjomā CYP3A4/5 (skatīt 4.5. apakšpunktu), kam abiem ir loma aktīvā metabolīta veidošanā. *In vitro* N-desmetilenzalutamīds tiek metabolizēts līdz karbonskābes metabolītam, piedaloties karboksilesterāzei 1, kurai ir neliela loma arī enzalutamīda metabolizēšanā līdz karbonskābes metabolītam. *In vitro* CYP enzīmi nemetabolizēja N-desmetilenzalutamīdu.

Klīniskās lietošanas apstākļos enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs, vidējs CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs, un tam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz CYP2C8 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Enzalutamīda vidējais šķietamais klīrenss (CL/F) pacientiem ir diapazonā no 0,520 līdz 0,564 l/h.

Pēc ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 84,6% radioaktivitātes konstatē 77 dienā pēc devas lietošanas: 71,0% konstatē urīnā (galvenokārt neaktīva metabolīta veidā ar enzalutamīda un aktīvā metabolīta zīmēm), un 13,6% konstatē fecēs (0,39% no devas neizmainīta enzalutamīda veidā).

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds nav OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts, bet N-desmetilenzalutamīds nav P-gp vai BCRP substrāts.

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds un tā galvenie metabolīti klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē šādus transportierus: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 vai OAT1.

Linearitāte

Devu diapazonā no 40 līdz 160 mg netiek novērotas ievērojamas novirzes no devas proporcionalitātes. Enzalutamīda un aktīvā metabolīta līdzsvara koncentrācijas C_{min} vērtības atsevišķiem pacientiem paliek nemainīgas vairāk nekā vienu gadu ilgstošas terapijas laikā, uzrādot laika-lineāru farmakokinētiku, kad ir sasniegta līdzsvara koncentrācija.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāls pētījums par nieru darbības traucējumu ietekmi uz enzalutamīdu nav veikts. Pacienti ar seruma kreatinīnu > 177 µmol/l (2 mg/dl) netika iekļauti klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar aprēķinātām kreatinīna klīrensa (CrCL) vērtībām ≥ 30 ml/min (novērtēts pēc Kokrofta-Golta formulas) devas pielāgošana nav nepieciešama. Enzalutamīds nav novērtēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā. Šo pacientu ārstēšanā ieteicams ievērot piesardzību. Maz ticams,

ka enzalutamīds tiks ievērojami izvadīts ar intermitējošu hemodialīzi vai nepārtrauktu ambulatoro peritoneālo dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs enzalutamīda vai tā aktīva metabolīta kopējo iedarbību. Tomēr enzalutamīda eliminācijas pusperiods bija divreiz garāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem (10,4 dienas salīdzinot ar 4,7 dienām), iespējams paaugstinātas izkliedes audos dēļ.

Enzalutamīda farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (N = 6), vidēji smagiem (N = 8) vai smagiem (N = 8) aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) izejas stāvoklī un 22 atbilstošiem kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību. Pēc vienas iekšķīgi lietotas 160 mg enzalutamīda devas AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un 24%, AUC un C_{max} pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 29% un samazinājās par 11%, un enzalutamīda AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un samazinājās par 41%, salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un 19%, AUC un C_{max} pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un samazinājās par 17%, un AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 34% un samazinājās par 27%, salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem.

Rase

Vairums pacientu (> 84%) klīniskajos pētījumos bija baltās rases pacienti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem no japāņu pacientu ar prostatas vēzi pētījuma, klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības japāņiem un baltās rases pacientiem nav. Dati, lai novērtētu iespējamās enzalutamīda farmakokinētikas atšķirības citu rasu pacientiem, nav pietiekami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāko cilvēku populācijas farmakokinētikas analīzē nenovēroja klīniski nozīmīgu vecuma ietekmi uz enzalutamīda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enzalutamīda terapija grūsnām pelēm izraisīja palielinātu embriofetālas nāves un ārēju, kā arī skeleta izmaiņu sastopamību. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar enzalutamīdu nav veikti, bet pētījumos ar žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) reproductīvajā sistēmā tika konstatēta atrofija, aspermija/hipospermija un hipertrofija/hiperplāzija, kas atbilst enzalutamīda farmakoloģiskajai iedarbībai. Pētījumos ar pelēm (4 nedēļas), žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) ar enzalutamīdu saistīto reproductīvo orgānu izmaiņas bija orgānu svara samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļa atrofiju. Pelēm (4 nedēļas) un suņiem (39 nedēļas) novēroja *Leidīngā* šūnu hipertrofiju un/vai hiperplāziju. Papildu izmaiņas reproductīvajos audos bija hipofīzes hipertrofija/hiperplāzija un atrofija sēklas pūslīšos žurkām un hipospermija un sēklinieku kanāliņu deģenerācija suņiem. Dzimuma atšķirības žurku piena dziedzeros novēroja (atrofija tēviņiem un daiviņu hiperplāzija mātiņēm). Izmaiņas reproductīvajos orgānos abām sugām bija atbilstošas enzalutamīda farmakoloģiskajai aktivitātei un pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas pēc 8 nedēļu atveseļošanās perioda. Nevienā citā orgānu sistēmā, tajā skaitā aknās, nevienai no sugām nebija citu nozīmīgu izmaiņu klīniskajā patoloģijā vai histopatoloģijā.

Pētījumi ar grūsnām žurkām uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti nokļūst auglī. Pēc radioaktīvi iezīmēta ^{14}C -enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam norādīto maksimālo devu) žurkām 14. grūsnības dienā, maksimāla radioaktivitāte auglim tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija zemāka nekā mātes plazmā ar asinīm/plazmas

attiecību 0,27. Radioaktivitāte auglim samazinājās 0,08 reizes no maksimālas koncentrācijas 72 stundu laikā pēc lietošanas.

Pētījumi ar žurkām zīdīšanas periodā uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam norādīto maksimālo devu) žurkām zīdīšanas periodā maksimāla radioaktivitāte pienā tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija 3,54 reizes augstāka nekā mātes plazmā. Pētījuma rezultāti arī uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti ar pienu nokļūst žurku zīdaiņu audos un pēc tam eliminējas.

Enzalutamīds neizraisīja mutācijas mikrobu mutaģenēzes (Ames) testā un nebija klastogēns ne *in vitro* citoģenētiskā testā ar peļu limfomas šūnām, nedz *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, kuros novērtēja enzalutamīda kancerogēno potenciālu, netika veikti. Enzalutamīds nebija fototoksisks *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Kaprila/kaprīna makrogola-8 glicerīdi

Butilhidroksianizols (E320)

Butilhidroksitoluols (E321)

Kapsulas apvalks

Želatīns

Sorbīta sorbitāna šķīdums

Glicerīns

Titāna dioksīds (E171)

Attīrīts ūdens

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Polivinilacetāta ftalāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kartona maciņš ar PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 28 mīkstām kapsulām. Katrā kartona kastītē ir 4 maciņi (112 mīkstās kapsulas).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/846/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 21. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda (enzalutamide).

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda (enzalutamide).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu E 40.

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu E 80.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xtandi ir indicētas:

- metastātiska, pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža (CRPC – *castration-resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu nomākšanas terapijas, un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi docetaksela terapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 160 mg enzalutamīda (četras 40 mg apvalkotās tabletes vai divas 80 mg apvalkotās tabletes) vienreizējas iekšķīgi lietojamas dienas devas veidā.

Pacienti, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH – *luteinising hormone-releasing hormone*) analogu.

Ja pacients aizmirst iedzert Xtandi devu parastajā laikā, nozīmētā deva ir jāiedzer pēc iespējas tuvāk parastajam laikam. Ja pacients aizmirst iedzert devu visas dienas laikā, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Ja pacientam rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte vai nepanesama nevēlama blakusparādība, devas lietošana jāpārtrauc uz vienu nedēļu vai tik ilgi, kamēr simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei, pēc tam jāatsāk lietošana tādā pašā vai samazinātā devā (120 mg vai 80 mg), ja sniegts tāds norādījums.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem

Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja pacients vienlaicīgi lieto spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā. Ja spēcīgā CYP2C8 inhibitora vienlaicīga lietošana tiek pārtraukta, jāatsāk lietot iepriekšējā enzalutamīda deva, kāda lietota pirms spēcīgā CYP2C8 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (A, B vai C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Enzalutamīds nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā, jo zāles ir indicētas metastātiska CRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.

Lietošanas veids

Xtandi paredzētas iekšķīgai lietošanai. Apvalkotās tabletes jānorij veselās, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot pēc ēšanas vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampju risks

Xtandi jālieto piesardzīgi pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem predisponējošiem faktoriem, tajā skaitā, bet ne tikai esošiem smadzeņu bojājumiem, insultu, primāru smadzeņu audzēju, metastāzēm smadzenēs vai alkoholismu. Turklāt krampju risks var paaugstināties pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pazemina krampju rašanās sliekšni. Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem atfistās krampji, jāpieņem individuāli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms

Saņēmti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu (PRES – *Posterior reversible encephalopathy syndrome*) pacientiem, kuri saņēma Xtandi (skatīt 4.8. apakšpunktu). PRES

ir rets, atgriezenisks, neiroloģisks traucējums, kas izpaužas ar šādiem simptomiem, kuri ātri attīstās: krampji, galvassāpes, apjukums, aklums vai citi redzes un neiroloģiskie traucējumi ar vai bez vienlaicīgas hipertensijas. PRES diagnoze jāapstiprina ar smadzeņu vizualizācijas izmeklējumu, vēlams, ar magnētisko rezonansi (MR). Pacientiem, kuriem attīstās PRES, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar Xtandi.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un var izraisīt daudzu vienlaicīgi lietoto zāļu neefektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc, sākot terapiju ar enzalutamīdu, jāpārskata visas vienlaicīgi lietojamās zāles. Jāizvairās no vienlaicīgas enzalutamīda lietošanas ar zālēm, kas ir daudzu metabolisma enzīmu vai transportieru jutīgie substrāti, ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un ja devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar varfarīnu un kumarīna tipa antikoagulantiem. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP2C9 metabolizētu antikoagulantu (piemēram, varfarīnu vai acenokumarolu), papildus jākontrolē Starptautiskais standartizētais koeficients (INR) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir jāievēro piesardzība, jo enzalutamīds šajā pacientu populācijā nav pētīts.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja enzalutamīda eliminācijas pusperioda pagarināšanos, iespējams paaugstinātas izkliedes audos dēļ. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma. Tomēr laika pagarināšanās, lai sasniegtu līdzsvara koncentrāciju, nav sagaidāma, bet laiks, kad sasniegta maksimāla farmakoloģiskā iedarbība, kā arī enzīma indukcijas sākuma un samazināšanās laiks (skatīt 4.5. apakšpunktu) var pagarināties.

Nesena kardiovaskulāra slimība

3. fāzes pētījumos netika iekļauti pacienti ar nesenu miokarda infarktu (pēdējo 6 mēnešu laikā) vai nestabilu stenokardiju (pēdējo 3 mēnešu laikā), III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas, izņemot tad, ja kreisā kambara izsviedes frakcija (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardiju vai nekontrolētu hipertensiju. Tas ir jāņem vērā, ja Xtandi nozīmē šādiem pacientiem.

Antiandrogēnu terapija var pagarināt QTc intervālu

Pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos anamnēzē vai ar QTc intervāla pagarināšanās riska faktoriem, un pacientiem, kas vienlaicīgi saņem zāles, kas spēj izraisīt QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), pirms uzsākt ārstēšanu ar Xtandi ir jāizvērtē ieguvumu/riska attiecība, ieskaitot *Torsade de pointes* iespējamību.

Lietošana ar ķīmijterapiju

Vienlaicīgas Xtandi lietošanas ar citotoksisku ķīmijterapiju drošums un efektivitāte nav noteikti. Enzalutamīda vienlaicīgai lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu), taču nevar izslēgt docetaksela izraisītas neitropēnijas sastopamības palielināšanos.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Enzalutamīda lietošanas laikā tika novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, kas citu starpā, izpaudās ar šādiem simptomiem: mēles tūska, lūpu un rīkles tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz enzalutamīda iedarbību

CYP2C8 inhibitori

CYP2C8 ir svarīga loma enzalutamīda eliminācijā un tā aktīvā metabolīta veidošanā. Pēc spēcīga CYP2C8 inhibitora gemfibrozīla (600 mg divreiz dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 326%, bet C_{max} samazinājās par 18%. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 77%, bet C_{max} samazinājās par 19%. Ir jāizvairās no spēcīgu CYP2C8 inhibitoru (piem., gemfibrozīla) lietošanas vai arī enzalutamīda terapijas laikā tie jālieto piesardzīgi. Ja pacients vienlaicīgi lieto spēcīgu CYP2C8 inhibitoru, enzalutamīda deva ir jāsamazina līdz 80 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

CYP3A4 ir maza loma enzalutamīda metabolismā. Pēc spēcīga CYP3A4 inhibitora itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās par 41%, bet C_{max} nemainījās. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC palielinājās par 27%, bet C_{max} joprojām nemainījās. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2C8 un CYP3A4 inducētāji

Pēc vidēji spēcīga CYP2C8 un spēcīga CYP3A4 inducētāja (piem., rifampicīna) (600 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem, enzalutamīda un tā aktīva metabolīta laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) samazinājās par 37%, bet C_{max} nemainījās. Ja Xtandi lieto vienlaicīgi ar CYP2C8 vai CYP3A4 inducētājiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Iespējamā enzalutamīda ietekme uz citu zāļu iedarbību

Enzīmu inducēšana

Enzalutamīds ir spēcīgs enzīmu inducētājs un palielina daudzu enzīmu un transportieru sintēzi; tāpēc ir sagaidāma mijiedarbība ar daudzām citām zālēm, kas ir šo enzīmu un transportieru substrāti. Koncentrācijas samazināšanās plazmā var būt nozīmīga un var izraisīt klīniskās iedarbības samazināšanos vai zudumu. Pastāv arī paaugstināts aktīvo metabolītu veidošanās risks. Enzīmi, kurus var inducēt, ir CYP3A aknās un zarnās, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 un uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāze (UGTs — glikuronīdu konjugējošie enzīmi). Var inducēt arī transportproteīnu P-gp, un, iespējams, citus transportierus, piemēram, ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu 2 (MRP2), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) un organisko anjonu transportējošo polipeptīdu 1B1 (OATP1B1).

In vivo pētījumi liecina, ka enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un mērens CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs. Vienlaicīga enzalutamīda (160 mg vienu reizi dienā) lietošana ar vienreizēju iekšķīgi lietojamu sensitīvu CYP substrātu devu pacientiem ar prostatas vēzi izraisīja midazolama (CYP3A4 substrāta) AUC samazināšanos par 86%, S varfarīna (CYP2C9 substrāta) AUC samazināšanos par 56% un omeprazola (CYP2C19 substrāta) AUC samazināšanos par 70%. UGT1A1 arī var inducēt. Klīniskajā pētījumā pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi Xtandi (160 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz intravenozi ievadīta docetaksela (75 mg/m² infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām) farmakokinētiku. Docetaksela AUC palielinājās par 12 % [vidējais ģeometriskais rādītājs (*geometric mean ratio* – GMR) = 0,882 (90% TI: 0,767, 1,02)], bet C_{max} pazeminājās par 4 % [GMR = 0,963 (90% TI : 0,834, 1,11)].

Sagaidāma mijiedarbība ar noteiktām zālēm, kas tiek eliminētas metabolisma vai aktīvas transportēšanas ceļā. Ja to terapeitiskā ietekme pacientam ir ļoti svarīga un devas pielāgošana, pamatojoties uz iedarbības vai koncentrācijas plazmā kontroli, ir sarežģīta, šīs zāles nedrīkst lietot vai

tās jālieto piesardzīgi. Aknu bojājuma risks pēc paracetamola lietošanas ir paredzams augstāks pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar enzīmu inducētājiem.

Zāļu grupas, kuras var tikt ietekmētas ietver, bet neaprobežojas ar šādām:

- pretsāpju līdzekļi (piem., fentanils, tramadols);
- antibiotikas (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- pretvēža līdzekļi (piem., kabazitaksels);
- antikoagulanti (piem., acenokumarols, varfarīns);
- pretkrampju līdzekļi (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piem., haloperidols);
- beta blokatori (piem., bisoprolols, propranolols);
- kalcija kanālu blokatori (piem., diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils);
- sirds glikozīdi (piem., digoksīns);
- kortikosteroīdi (piem., deksametazons, prednizolons);
- HIV pretvīrusu līdzekļi (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- miega līdzekļi (piem., diazepāms, midazolāms, zolpidēms);
- CYP3A4 metabolizēti stafīni (piem., atorvastatīns, simvastatīns);
- vairogdziedzera preparāti (piem., levotiroksīns).

Pilns enzalutamīda inducēšanas potenciāls var neparādīties aptuveni līdz 1 mēnesim pēc terapijas uzsākšanas, kad tiek sasniegta enzalutamīda līdzsvara koncentrācija plazmā, lai gan neliela inducējoša iedarbība var parādīties ātrāk. Pacientiem, kuri lieto zāles – CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 substrātus, jānovērtē iespējamais farmakoloģiskās iedarbības zudums (vai iedarbības pastiprināšanās gadījumos, kad veidojas aktīvie metabolīti) enzalutamīda terapijas pirmā mēneša laikā, un attiecīgi jāapsver devas pielāgošana. Ņemot vērā enzalutamīda garo eliminācijas pusperiodu (5,8 dienas, skatīt 5.2. apakšpunktu), iedarbība uz enzīmiem var ilgt vienu mēnesi vai ilgāk pēc enzalutamīda lietošanas pārtraukšanas. Var būt nepieciešama vienlaicīgi lietoto zāļu devas pakāpeniska samazināšana, ja tiek pārtraukta terapija ar enzalutamīdu.

CYP1A2 un CYP2C8 substrāti

Enzalutamīds (160 mg vienu reizi dienā) neizraisīja klīniski būtiskas izmaiņas kofeīna (CYP1A2 substrāta) vai pioglitazona (CYP2C8 substrāta) AUC vai C_{max} . Pioglitazona AUC palielinājās par 20%, bet C_{max} samazinājās par 18%. Kofeīna AUC un C_{max} samazinājās attiecīgi par 11% un 4%. Ja CYP1A2 vai CYP2C8 substrātu lieto vienlaicīgi ar Xtandi, deva nav jāpielāgo.

P-gp substrāti

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds var būt transportproteīna P-glikoproteīna inhibitors.

Enzalutamīda ietekme uz P-gp substrātiem *in vivo* nav novērtēta; taču klīniskās lietošanas apstākļos enzalutamīds var būt P-gp inducētājs, aktivējot kodolu pregnāna receptoru (PXR). Zāles ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir P-gp substrāti (piem., kolhicīns, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns), jālieto piesardzīgi, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar Xtandi, kā arī var būt nepieciešama devas pielāgošana, lai uzturētu optimālu koncentrāciju plazmā.

BCRP, MRP2, OAT3 un OCT1 substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt BCRP un MRP2 (zarnās), kā arī organisko anjonu transportiera 3 (OAT3) un organisko katjonu transportiera 1 (OCT1) inhibēšanu (sistēmisku). Teorētiski ir iespējama arī šo transportieru inducēšana, un izrietošā ietekme pagaidām nav zināma.

Zāles, kas pagarina QTc intervālu

Tā kā antiandrogēnu terapija var pagarināt QTc intervālu, rūpīgi jāizvērtē Xtandi lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QTc intervālu, vai zālēm, kas izraisa *Torsades de pointes*, tādām kā IA klases (piem., hinidīns, dizopiramīds) vai III klases (piem., amiodarons, sotalols,

dofetilīds, ibutilīds) antiaritmiskie līdzekļi, kā arī ar metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskiem līdzekļiem utt. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pārtikas ietekme uz enzalutamīda iedarbību

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz enzalutamīda iedarbības apjomu. Klīniskajos pētījumos Xtandi tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Dati par Xtandi lietošanu grūtniecības laikā nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai sievietēm reproduktīvā vecumā. Šīs zāles, ja tās lieto grūtniecības laikā, var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai potenciāli izraisīt grūtniecības pārtraukšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai enzalutamīds vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar grūtnieci, ārstēšanas laikā ar enzalutamīdu un 3 mēnešus pēc ārstēšanas ir jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumattiecības ar sievieti reproduktīvā vecumā, terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās ir jālieto prezervatīvs un cita efektīva kontracepcijas metode. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Enzalutamīds ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Enzalutamīds nav paredzēts lietošanai sievietēm. Nav zināms, vai enzalutamīds izdalās cilvēka pienā. Enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka enzalutamīds ietekmēja žurku un suņu tēviņu reproduktīvo sistēmu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enzalutamīds mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir ziņots par psihiskiem un neiroloģiskiem gadījumiem, tajā skaitā krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar krampjiem vai citiem predisponējošiem faktoriem anamnēzē ir jābrīdina par risku, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumi, lai novērtētu enzalutamīda ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir astēnija/nogurums, karstuma viļņi, galvassāpes un hipertensija. Citas svarīgas nevēlamās blakusparādības ietver kritienus, nepatoloģiskus lūzumus, kognitīvus traucējumus un neitropēniju.

Krampjus novēroja 0,5% ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, 0,1% ar placebo ārstētiem pacientiem un 0,3% ar bikalutamīdu ārstētiem pacientiem.

Saņēmti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu, ko novēroja ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas tālāk atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā konstatētās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un tās biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk: leikopēnija, neitropēnija Nav zināmi*: trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi*: mēles tūska, lūpu tūska, rīkles tūska
Psihiskie traucējumi	Bieži: nemiers Retāk: vizuālas halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: galvassāpes Bieži: atmiņas traucējumi, amnēzija, uzmanības traucējumi, nemierīgo kāju sindroms Retāk: kognitīvie traucējumi, krampji Nav zināmi*: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Nav zināmi*: QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: karstuma viļņi, hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nav zināmi*: slikta dūša, vemšana, caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: sausa āda, nieze Nav zināmi*: izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: lūzumi** Nav zināmi*: mialģija, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: astēnija/nogurums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Bieži: kritieni

* Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā.

** Ietver visus lūzumus, izņemot patoloģiskos lūzumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Krampji

Kontrolētos klīniskajos pētījumos krampjus novēroja 10 pacientiem (0,5%) no 2051 pacienta, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, turklāt krampji radās arī vienam pacientam ($< 0,1\%$) placebo grupā un vienam pacientam (0,3%), kurš saņēma bikalutamīdu. Šķiet, ka deva ir svarīgs krampju riska prognostisks faktors, kā tas atspoguļots preklīniskajos datos un devas paaugstināšanas pētījuma datos. No kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar krampjiem anamnēzē vai krampju attīstības riska faktoriem.

AFFIRM pētījumā krampji bija septiņiem pacientiem (0,9%) no 800 pacientiem pēc ķīmijterapijas, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, krampju nebija. Vairākiem no šiem pacientiem bija potenciālie veicinošie faktori, kas varēja neatkarīgi paaugstināt krampju risku. PREVAIL pētījumā vienam pacientam (0,1%) no 871 pacienta, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, un vienam pacientam (0,1%), kas saņēma placebo, novēroja krampjus. Kontrolētos pētījumos ar bikalutamīdu krampjus novēroja 3 pacientiem (0,8%) no 380 pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un ārstēti ar enzalutamīdu un 1 pacientam (0,3%) no 387 pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu.

Vienas grupas pētījumā, lai novērtētu krampju sastopamību pacientiem ar krampju predisponējošiem faktoriem (no kuriem 1,6% bija krampji anamnēzē), 8 no 366 (2,2%) pacientiem, kas saņēma enzalutamīdu, novēroja krampjus. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 9,3 mēneši.

Mehānisms, kā enzalutamīds var pazemināt krampju sliekšni, nav zināms, bet, iespējams, ir saistīts ar *in vitro* pētījumu datiem, kas liecina, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts saistās ar GABA regulētu hlorīda kanālu un var inhibēt tā aktivitāti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Enzalutamīdam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā enzalutamīda terapija ir jāpārtrauc un jāuzsāk vispārīgi atbalstoši pasākumi, ņemot vērā 5,8 dienu eliminācijas pusperiodu. Pēc pārdozēšanas pacientiem var būt paaugstināts krampju risks.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antiandrogēni, hormonu antagonisti un līdzīgas vielas, ATĶ kods: L02BB04

Darbības mehānisms

Ir zināms, ka prostatas vēzis ir jutīgs pret androgēniem un reaģē uz androgēnu receptoru signalizēšanas inhibēšanu. Kaut gan pastāv zems vai pat nenosakāms androgēna līmenis serumā, androgēnu receptoru signalizēšana turpina veicināt slimības progresēšanu. Audzēja šūnu attīstības stimulācijai caur androgēnu receptoru ir nepieciešama kodola lokalizācija un DNS saistīšana. Enzalutamīds ir spēcīgs androgēnu receptoru signalizēšanas inhibitors, kas bloķē vairākus soļus androgēnu receptoru signalizēšanas ceļā. Enzalutamīds konkurētspējīgi inhibē androgēnu saistīšanos ar androgēnu receptoriem, inhibē aktivizēto receptoru kodolu translokāciju un aktivizētā androgēnu receptora saistību ar DNS pat androgēnu receptora hiperekspresijas gadījumā un prostatas vēža šūnās, kas rezistentas pret antiandrogēniem. Terapija ar enzalutamīdu samazina prostatas vēža šūnu augšanu un var izraisīt vēža šūnu atmiršanu un audzēja regresiju. Preklīniskos pētījumos enzalutamīds neuzrāda androgēnu receptoru agonista aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

3. fāzes klīniskajā pētījumā (AFFIRM) pacientiem, kuriem iepriekš docetaksela terapija bija nesekmīga, 54% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri ārstēti ar placebo, PSA līmenis pazeminājās par 50%, salīdzinot ar izejas stāvokli.

Citā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (PREVAIL) pacientiem, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazinājums par $\geq 50\%$, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, $p < 0,0001$).

2. fāzes klīniskajā pētījumā (TERRAIN), pacientiem, kas iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju un kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (definēts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma bikalutamīdu, 82,1%, salīdzinot ar 20,9% (starpība = 61,2%, $p < 0,0001$).

Vienas grupas pētījumā (9785-CL-0410) pacientiem, kas iepriekš vismaz 24 nedēļas bija ārstēti ar abirateronu (kombinācijā ar prednizonu), PSA līmeņa pazemināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 22,4%. Atbilstoši iepriekšējai ķīmijterapijai anamnēzē, pacientu procentuālais īpatsvars ar PSA līmeņa pazemināšanos par $\geq 50\%$ bija 22,1% un 23,2% pacientu attiecīgi grupās bez iepriekšējas ķīmijterapijas un ar iepriekšēju ķīmijterapiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enzalutamīda efektivitāte tika pierādīta divos randomizētos, placebo kontrolētos, daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pacientiem ar progresējošu, metastātisku prostatas vēzi, kuriem antiandrogēnu terapija [LHRH analogi vai abpusēja orhektomija] bija neefektīva. PREVAIL pētījumā piedalījās pacienti, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju, turpretim AFFIRM pētījumā piedalījās pacienti, kuri iepriekš saņēma docetakselu. Visi pacienti turpināja lietot LHRH analogu, vai viņiem iepriekš bija veikta abpusēja orhektomija. Aktīvās terapijas grupā Xtandi nozīmēja iekšķīgi, 160 mg devā vienu reizi dienā. Abos klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma placebo kontrolgrupā, bija atļauts lietot prednizonu (maksimālā atļautā prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienas deva bija 10 mg), bet tas nebija obligāti.

PSA koncentrācijas izmaiņas serumā ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ abos pētījumos pacientiem bija ieteicams turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz tika sasniegti aprakstītie pārtraukšanas kritēriji abos pētījumos.

MDV3100-03 (PREVAIL) pētījums (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Kopumā 1717 pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, un kuriem nebija simptomu vai bija viegli izteikti simptomi, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu iekšķīgi lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($n = 872$), vai iekšķīgi lietojamu placebo vienu reizi dienā ($n = 845$). Pētījumā iekļāva pacientus ar viscerālu slimību, pacientus ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju (NYHA 1. vai 2. klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju sliekšni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē vai stāvokli, kas var veicināt krampjus, un pacienti ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm prostatas vēža dēļ, tika izslēgti no pētījuma. Pētījuma terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai (radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, ar skeletu saistīts notikums vai slimības klīniska progresēšana) un līdz vai nu citotoksiskas ķīmijterapijas, vai pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanai, vai līdz nepieņemamai toksiskai iedarbībai.

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazonā no 42 līdz 93 gadiem) un sadalījums starp rasēm bija šāds: 77% baltās rases pacienti, 10% Āzijas rases pacienti, 2% melnās rases pacienti un 11% citas vai nezināmas rases pacienti. Sešdesmit astoņiem procentiem (68%) pacientu ECOG (Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas - ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 32% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1. Sākotnējā sāpju līmeņa novērtējums pēc apstiprinātas Īsās sāpju novērtēšanas skalas (BPI-SF) (stiprākās sāpes pēdējo 24 stundu laikā skalā no 0 līdz 10) bija 0 - 1. (bez simptomiem) 67% pacientu un 2. - 3. (ar viegli izteiktiem simptomiem) 32% pacientu. Aptuveni 45% pacientu bija izmērāma mīksto audu slimība iekļaušanas brīdī pētījumā un 12% pacientu bija viscerālas metastāzes (plaušās un/vai aknās).

Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija vispārējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression-free survival*). Ieguvuma novērtēšanai bez kombinētajiem primārajiem mērķa kritērijiem izmantoja arī laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai, labāko vispārējo mīksto audu atbildes reakciju, laiku līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam, PSA atbildes reakciju (samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), laiku līdz PSA progresēšanai un laiku līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam.

Radioloģiski apstiprinātu slimības progresēšanu novērtēja, izmantojot PCWG2 kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostikos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un/vai Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST v 1.1*) kritērijus (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītu slimības progresēšanas radioloģisko novērtējumu.

Iepriekš noteiktajā vispārējās dzīvildzes starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes uzlabošanu ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem, samazinot nāves iestāšanās risku par 29,4% [Riska attiecība (RA) = 0,706, (95% TI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Pēc 784 nāves gadījumu novērošanas tika veikta koriģējošā dzīvildzes analīze. Šīs analīzes rezultāti bija līdzīgi starpposmu analīzes rezultātiem (2. tabula, 1. attēls). Koriģējošā analīzē 52% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 81% ar placebo ārstēto pacientu saņēma sekojošas terapijas metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža ārstēšanai, kas varēja pagarināt kopējo dzīvildzi.

2. tabula. Vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

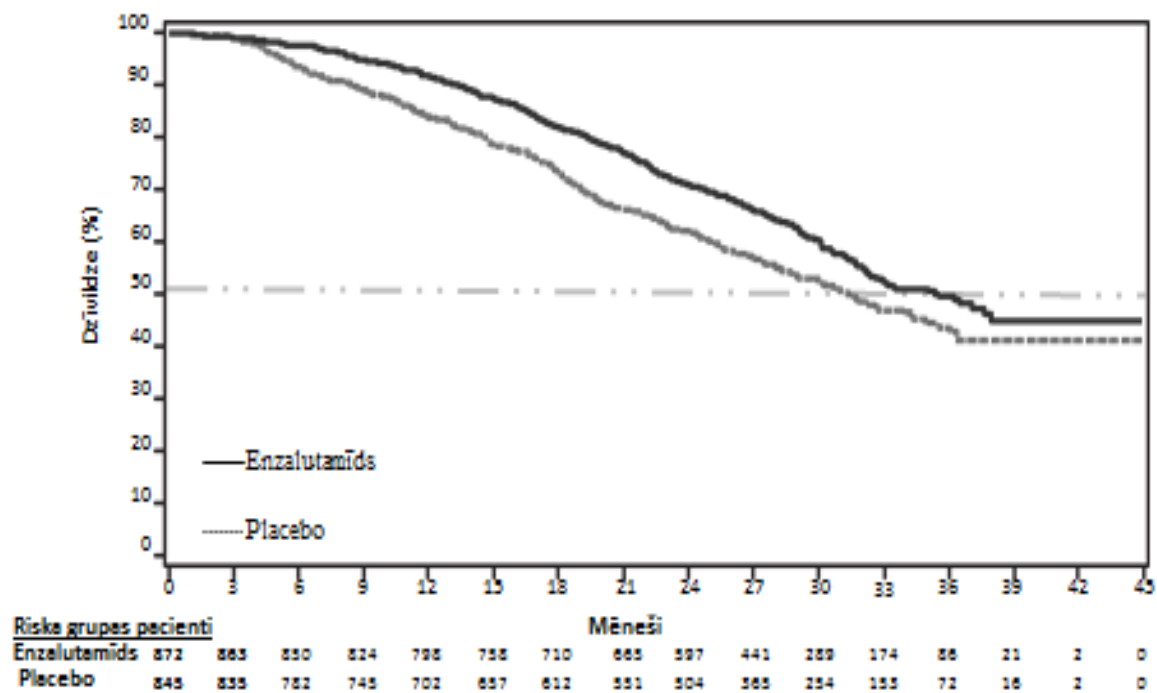
	Enzalutamīds (N = 872)	Placebo (N = 845)
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze		
Nāves gadījumi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	32,4 (30,1; NS)	30,2 (28,0; NS)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Papildinātā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,3 (32,2 ; NS)	31,3 (28,8 ; 34,2)
p vērtība ^a	0,0002	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,77 (0,67 ; 0,88)	

^{a)} p - vērtība ir atvasināta no nestratificētā *log-rank* testa.

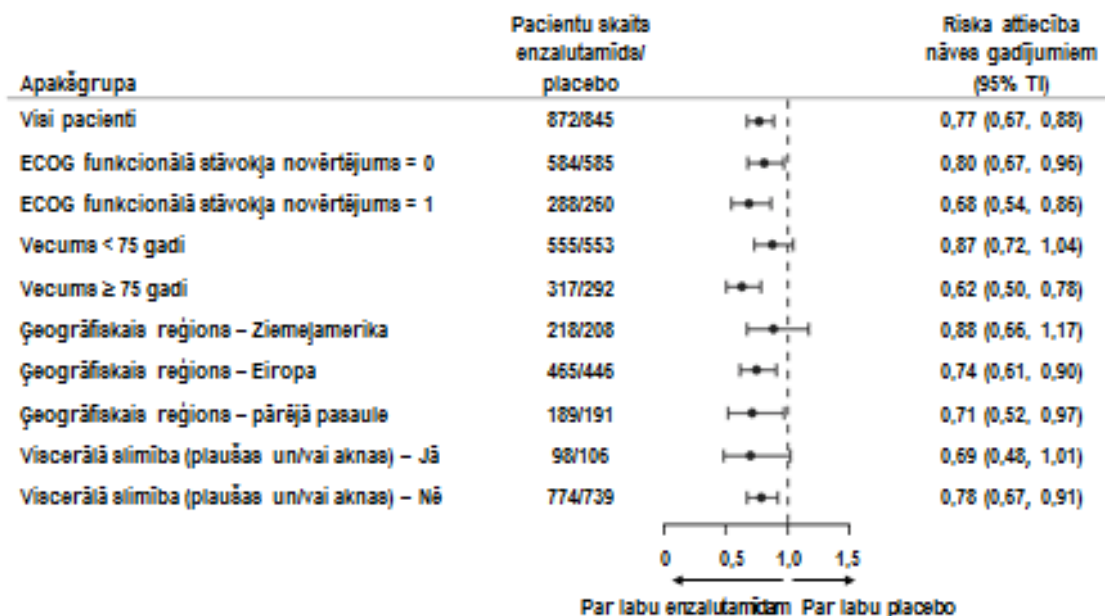
^{b)} riska attiecība ir atvasināta no nestratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.

NS – nav sasniegts.

1. attēls. Kaplāna-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes, pamatojoties uz papildināto dzīvildzes analīzi PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



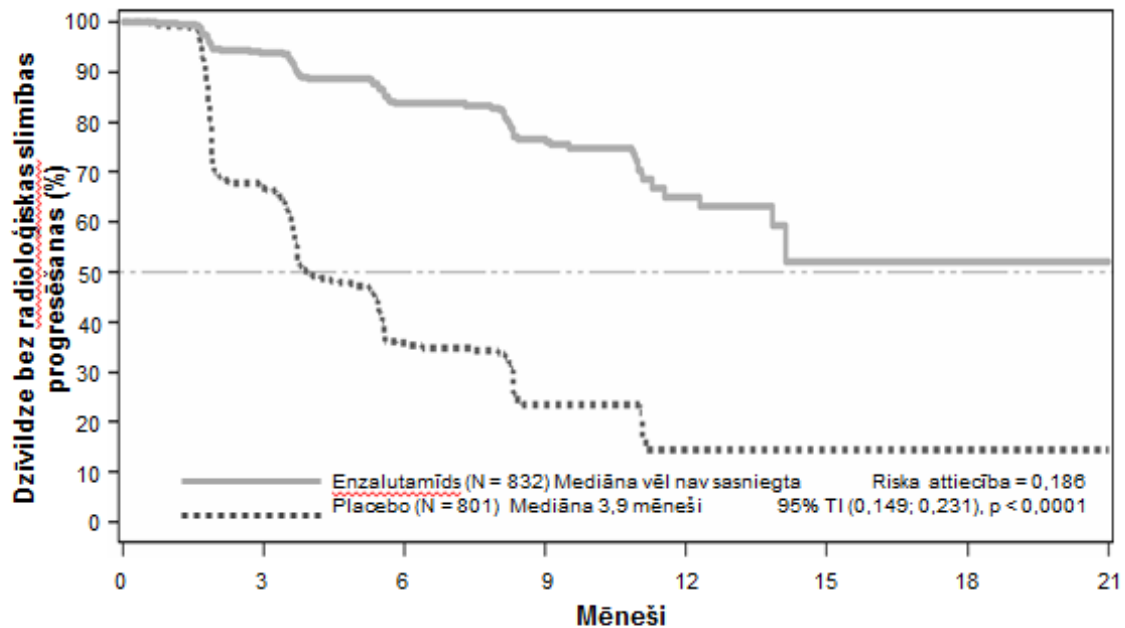
2. attēls. Papildināta vispārējās dzīvildzes analīze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



1

Iepriekš noteiktā rPFS analīzē pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos starp ārstēšanas grupām ar radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 81,4% [RA = 0,186 (95% TI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Notikumu novēroja simts astoņpadsmit (14%) ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem un 321 (40%) ar placebo ārstētiem pacientiem. rPFS mediāna netika sasniegta (95% TI: 13,8, nav sasniegts) enzalutamīda terapijas grupā, bet placebo terapijas grupā tā bija 3,9 mēneši (95% TI: 3,7; 5,4) (3. attēls). Konsekventu rPFS ieguvumu novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās (piem., vecuma, sākotnējā ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma apakšgrupā, PSA un LDH vērtības pētījuma sākumā, Glīsona indekss diagnozes noteikšanas brīdī un viscerālā slimība skrīninga laikā). Iepriekš noteiktajā novērošanas rPFS analīzē, pamatojoties uz pētnieka veikto radioloģiski apstiprinātas progresēšanas novērtējumu, pierādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos starp ārstēšanas grupām ar radioloģiski apstiprinātu progresēšanas riska samazināšanos vai nāves riska samazināšanos par 69,3% [RA = 0,307 (95% TI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. rPFS mediāna bija 19,7 mēneši enzalutamīda grupā un 5,4 mēneši placebo grupā.

3. attēls. Kaplāna-Meijera līknes dzīvildzei bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



Riska grupas pacienti

Enzalutamīds	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

Uz primārās analīzes brīdi bija randomizēti 1633 pacienti.

Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem statistiski nozīmīgu uzlabošanos novēroja arī attiecībā uz turpmāk minētajiem prospektīvi definētajiem mērķa kritērijiem.

Laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas uzsākšanai bija 28,0 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, un 10,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,350; 95% TI: [0,303; 0,403], p < 0,0001).

Pacientu, ar izmēramu slimību pētījuma sākumā un kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, procentuālais īpatsvars ar objektīvu mīksto audu atbildes reakciju bija 58,8% (95% TI: 53,8; 63,7), salīdzinot ar 5,0% (95% TI: 3,0; 7,7) pacientu, kuri saņēma placebo. Objektīvās atbildes reakcijas absolūtā starpība starp enzalutamīda un placebo grupu bija 53,9% (95% TI: 48,5%; 59,1%, p < 0,0001). Par pilnīgu atbildes reakciju ziņoja 19,7% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,0% ar placebo ārstēto pacientu, un par daļēju atbildes reakciju ziņoja 39,1% ar enzalutamīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,9% ar placebo ārstēto pacientu.

Enzalutamīds būtiski samazināja pirmā ar skeletu saistītā notikuma risku par 28% [RA = 0,718 (95% TI: 0,610; 0,844) p < 0,0001]. Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai ķirurģiska iejaukšanās kaulos prostatas vēža gadījumā, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 587 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 389 notikumi (66,3%) bija kaulu staru terapija, 79 notikumi (13,5%) bija muguras smadzeņu kompresija, 70 notikumi (11,9%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 45 notikumi (7,6%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 22 notikumi (3,7%) bija ķirurģiska iejaukšanās kaulos.

Pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, bija būtiski augstāks kopējā PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 78,0%, salīdzinot ar 3,5% (starpība = 74,5%, p < 0,0001).

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai atbilstoši PCWG2 kritērijiem bija 11,2 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo [RA = 0,169; (95% TI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Ārstēšana ar enzalutamīdu par 37,5% samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 11,3 mēneši enzalutamīda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā.

9785-CL-0222 (TERRAIN) pētījums (pacienti, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju)

TERRAIN pētījumā piedalījās 375 pacienti, kuri nesaņēma ķīmijterapiju un antiandrogēnu terapiju, un kuri tika randomizēti, lai saņemtu 160 mg enzalutamīda devas vienu reizi dienā ($n = 184$) vai 50 mg bikalutamīda devas vienu reizi dienā ($n = 191$). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 15,7 mēneši pacientiem enzalutamīda grupā un 5,8 mēneši pacientiem bikalutamīda grupā [RA = 0,44 (95% TI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Dzīvildze bez slimības progresēšanas tika novērtēta pēc radioloģiskās slimības progresēšanas pierādījuma ar neatkarīgo centrālo pārskatu, ar skeletu saistītu notikumu rašanos, jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanu vai nāvi, jebkurā gadījumā atkarībā no tā, kas notika pirmais. Atbilstošu dzīvildzi bez slimības progresēšanas novēroja visās iepriekš norādītajās pacientu apakšgrupās.

CRPC2 (AFFIRM) pētījums (pacienti, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju)

Enzalutamīda efektivitāte un drošums pacientiem ar metastātisku CRPC, kuri saņēmuši docetakselu un lietoja LHRH analogu vai kuriem veikta orhektomija, tika novērtēta randomizētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā. Kopumā 1 199 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu iekšķīgi lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā ($N = 800$), vai placebo vienu reizi dienā ($N = 399$). Prednizolona lietošana pacientiem bija atļauta, bet ne obligāta (maksimālā atļautā prednizolona vai līdzvērtīgu zāļu deva bija 10 mg vienu reizi dienā). Pacienti, kuri randomizēti kādā no grupām, turpināja ārstēšanu līdz slimības progresēšanai (definēta kā radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai ar skeletu saistītu parādību rašanās) un jaunas sistēmiskas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nepieņemamai toksicitātei vai dalības pētījumā pārtraukšanai.

Tālāk norādītie pacientu demogrāfiskie dati un slimības raksturojums izejas stāvoklī bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazonā 41–92) un sadalījums pēc rasēm bija 93% baltās rases pacientu, 4% melnās rases pacientu, 1% aziātu rases pacientu un 2% citas rases pacientu. ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0.–1. — 91,5% pacientu un 2. — 8,5% pacientu; 28% īsās sāpju novērtējuma skalas vidējais punktu skaits bija ≥ 4 (pacienta ziņoto stiprāko sāpju vidējā vērtība iepriekšējo 24 stundu laikā, kas aprēķināta septiņām dienām pirms randomizēšanas). Vairumam (91%) pacientu bija metastāzes kaulos, un 23% bija viscerālas metastāzes plaušās un/vai aknās. Pētījuma sākumā 41% randomizēto pacientu bija tikai PSA progresēšana, bet 59% pacientu bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana. Piecdesmit viens procents (51%) pacientu pētījuma sākumā lietoja bisfosfonātus.

AFFIRM pētījumā netika iekļauti pacienti ar medicīnisku stāvokli, kas var veicināt krampjus (skatīt 4.8. apakšpunktu), un pacienti, kuri lietoja zāles, kas pazemina krampju sliekšni, kā arī ar klīniski nozīmīgu kardiovaskulāro slimību, piemēram, nekontrolētu hipertensiju, miokarda infarktu vai nestabilu stenokardiju anamnēzē, III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas (ja vien izsviedes frakcija nebija $\geq 45\%$), klīniski nozīmīgu sirds aritmiju vai AV blokādi (bez pastāvīga elektrokardiostimulatora).

Iepriekš plānotā protokola starpposmu analizē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, konstatēja statistiski ticamu labāku vispārējo dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinājumā ar placebo (3. tabula un 4. un 5. attēls).

3. tabula. AFFIRM pētījumā ar enzalutamīdu vai placebo ārstēto pacientu vispārējā dzīvildze (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

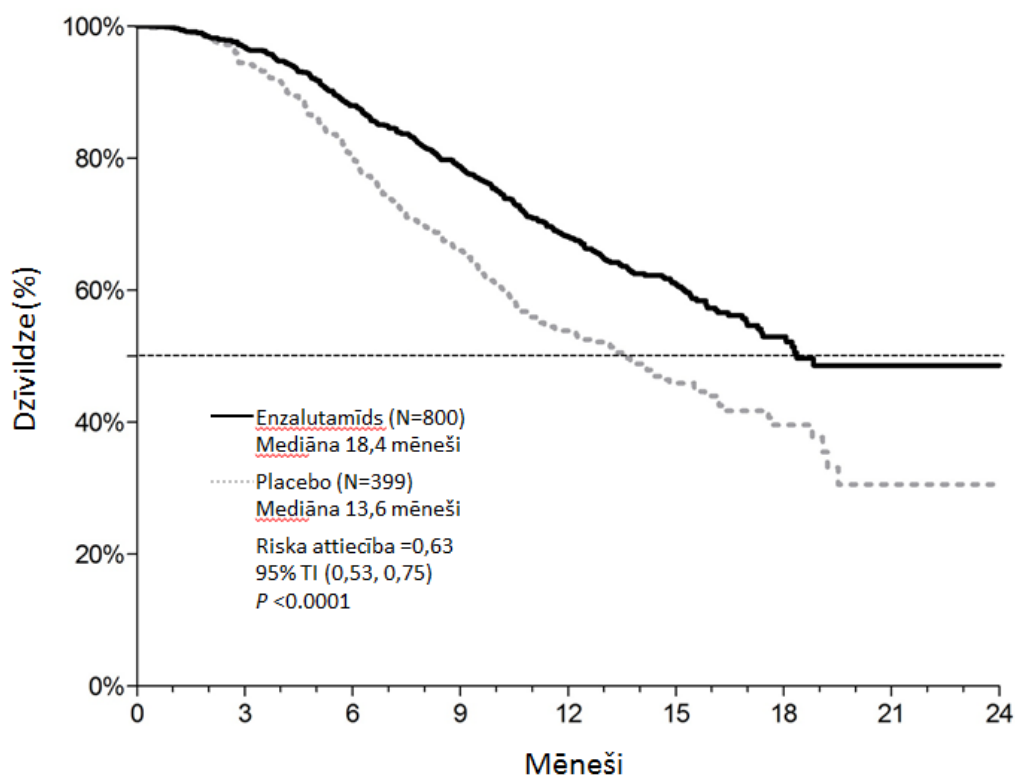
	Enzalutamīds (N = 800)	Placebo (N = 399)
Nāves gadījumi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,4 (17,3, NS)	13,6 (11,3, 15,8)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a P vērtība noteikta *log-rank* testā, kas stratificēts pēc ECOG funkcionālā stāvokļa skalas rādītāja (0 - 1, salīdzinot ar 2) un vidējā sāpju skalas rādītāja (< 4, salīdzinot ar ≥ 4)

^b Riska attiecība noteikta ar stratificēto proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.

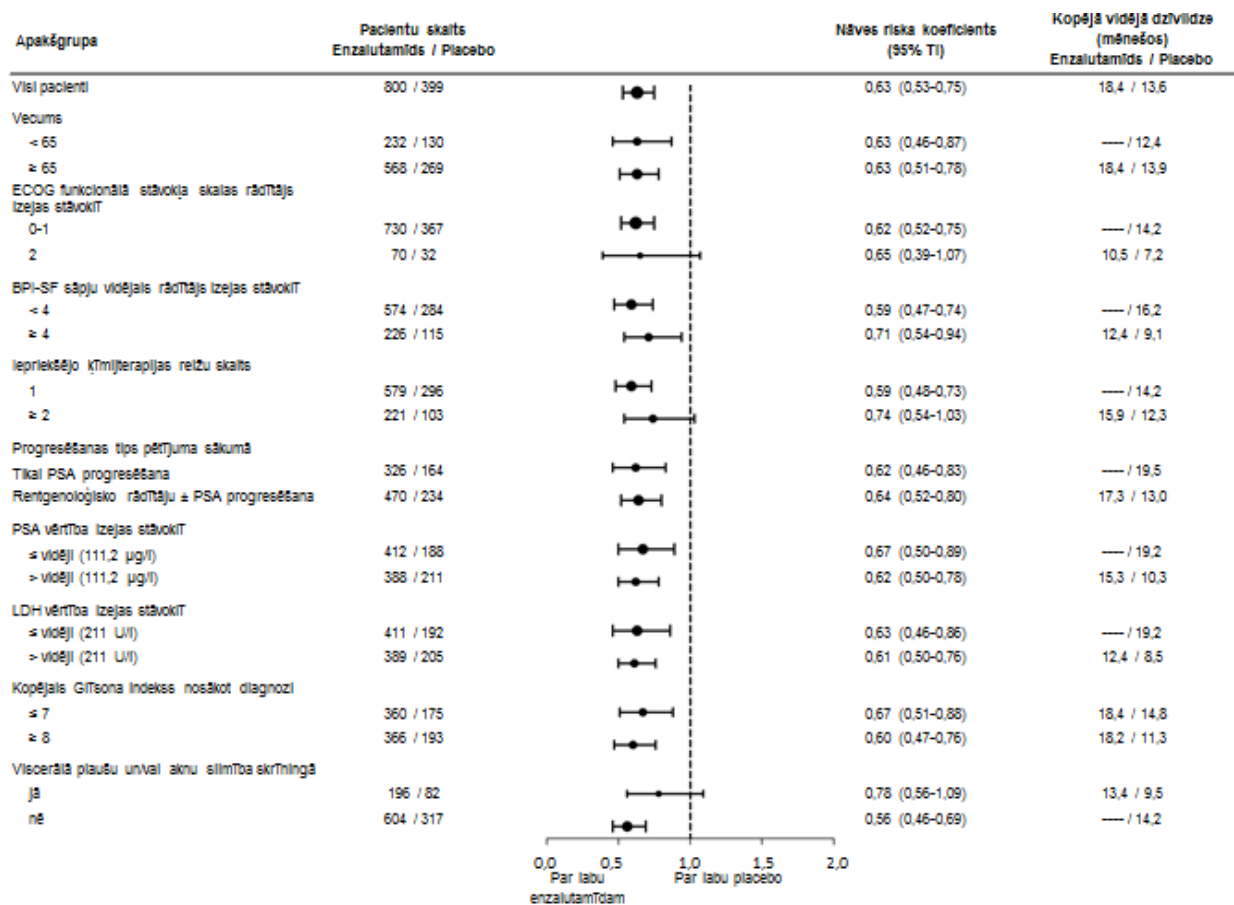
NS – nav sasniegts.

4. attēls. Kaplāna-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes AFFIRM pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



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

5. attēls. Vispārējā dzīvildze pa apakšgrupām AFFIRM pētījumā – riska attiecība un 95% ticamības intervāls



ECOG: Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupa; BPI-SF: īsā sāpju novērtējuma skala; PSA: prostatas specifiskais antigēns.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam, galvenie sekundārie mērķa kritēriji (PSA progresēšana, dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas un laiks līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam) statistiski ticami liecināja par labu enzalutamīdam pēc korigēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pēc pētnieka novērtējuma, izmantojot RECIST v 1.1 mīkstajiem audiem un 2 vai vairāku kaulu bojājumu parādīšanos kaulu skenēšanā, bija 8,3 mēneši pacientiem, kur ārstēti ar enzalutamīdu, un 2,9 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,404, 95% TI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analīze ietvēra 216 nāves gadījumus bez dokumentētas progresēšanas un 645 dokumentētus progresēšanas gadījumus, no kuriem 303 (47%) bija mīksto audu progresēšanas dēļ, 268 (42%) bija kaulu bojājumu progresēšanas dēļ un 74 (11%) bija gan mīksto audu, gan kaulu bojājumu progresēšanas dēļ.

Apstiprināta PSA samazināšanās par 50% vai 90% attiecīgi 54,0% un 24,8% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un attiecīgi 1,5% un 0,9% pacientu, kuri saņēma placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz PSA progresēšanai bija 8,3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,248, 95% TI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Laika mediāna līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam bija 16,7 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, un 13,3 mēneši pacientiem, kuri ārstēti ar placebo (RA = 0,688, 95% TI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Ar skeletu saistītais notikums tika definēts kā kaulu staru terapija vai

operācija, patoloģisks kaulu lūzums, muguras smadzeņu kompresija vai pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai. Analīzē tika iekļauti 448 ar skeletu saistītie notikumi, no kuriem 277 notikumi (62%) bija kaulu staru terapija, 95 notikumi (21%) bija muguras smadzeņu kompresija, 47 notikumi (10%) bija patoloģisks kaulu lūzums, 36 notikumi (8%) bija pretaudzēju terapijas maiņa kaulu sāpju ārstēšanai un 7 notikumi (2%) bija kaulu operācija.

9785-CL-0410 pētījums (enzalutamīds pacientiem ar metastātisko pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (CRPC) pēc abiraterona)

Vienas grupas pētījumā piedalījās 214 pacienti ar progresējošo metastātisko CRPC, kuri saņēma enzalutamīdu (160 mg vienu reizi dienā) pēc vismaz 24 nedēļu ilgās abiraterona acetāta terapijas ar prednizonu. rPFS mediāna (radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, pētījuma primārais mērķa kritērijs) bija 8,1 mēneši (95% TI: 6,1, 8,3). Vispārējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. PSA atbildes reakcijas radītājs (noteikts kā samazināšanās par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) bija 22,4% (95% TI: 17,0, 28,6).

145 pacientiem, kas iepriekš saņēma ķīmijterapiju, rPFS mediāna bija 7,9 mēneši (95% TI: 5,5, 10,8). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 23,2% (95% TI: 13,9, 34,9).

69 pacientiem bez iepriekšējās ķīmijterapijas rPFS mediāna bija 8,1 mēneši (95% TI: 5,7, 8,3). PSA atbildes reakcijas radītājs bija 22,1% (95% TI: 15,6, 29,7).

Lai gan dažiem pacientiem, kas tika ārstēti ar enzalutamīdu pēc abiraterona, novēroja ierobežotu atbildes reakciju, cēlonis šai atradei pagaidām nav skaidrs. Pētījuma dizains neidentificē ne pacientus, kuriem var būt ieguvums, ne optimālu enzalutamīda un abiraterona lietošanas shēmu.

Gados vecāki cilvēki

No 1671 pacienta, kurš 3. fāzes pētījumos saņēma enzalutamīdu, 1261 pacients (75%) bija 65 gadus vecs vai vecāks, un 516 pacienti (31%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā šiem gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja nekādas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enzalutamīdam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās prostatas vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Enzalutamīds vāji šķīst ūdenī. Enzalutamīda šķīdība tiek palielināta ar kaprila/kaprīna makrogolglicerīdiem kā emulgētāju/virsmas aktīvo vielu. Preklīniskos pētījumos enzalutamīda uzsūkšanos palielināja, izšķīdinot to kaprila/kaprīna makrogolglicerīdos.

Enzalutamīda farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas pacientiem ar prostatas vēzi un veseliem vīriešiem. Enzalutamīda vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 5,8 dienas (diapazonā no 2,8 līdz 10,2 dienām), un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta aptuveni viena mēneša laikā. Lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā, enzalutamīds uzkrājas aptuveni 8,3 - kārtīgi relatīvi vienai devai. Koncentrācijas plazmā ikdienas svārstības ir nelielas (maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība ir 1,25). Enzalutamīda izvadīšana galvenokārt notiek aknu metabolisma ceļā, izstrādājot aktīvu metabolītu, kas ir tikpat aktīvs kā enzalutamīds un cirkulē aptuveni tādā pašā koncentrācijā plazmā kā enzalutamīds.

Uzsūkšanās

Enzalutamīda tablešu perorālā uzsūkšanās tika novērtēta veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem pēc vienas 160 mg Xtandi apvalkoto tablešu devas lietošanas, un lai prognozētu farmakokinētisko profilu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, tika izmantota farmakokinētiskā modelēšana un simulēšana. Pamatojoties uz šīm prognozēm un citiem papildu datiem, laika, kas nepieciešams enzalutamīda

maksimālās koncentrācijas (C_{max}) sasniegšanai plazmā, mediāna ir 2 stundas (diapazonā no 0,5 līdz 6 stundām), un enzalutamīda un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiskie profili līdzsvara stāvoklī ir līdzīgi tablešu un Xtandi mīksto kapsulu zāļu formas profiliem. Pēc kapsulas zāļu formas (Xtandi 160 mg vienu reizi dienā) iekšķīgas lietošanas pacientiem ar metastātisku CRPC enzalutamīda un tā aktīvā metabolīta C_{max} vidējās vērtības plazmā līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 16,6 µg/ml [23% mainības koeficients (CV)] un 12,7 µg/ml (30% CV).

Pamatojoties uz masas līdzsvara pētījumu cilvēkiem, enzalutamīda uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir novērtēta kā vismaz 84,2%. Enzalutamīds nav transportproteīna P-glikoproteīna vai BCRP substrāts.

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz uzsūkšanās apjomu. Klīniskajos pētījumos Xtandi tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Enzalutamīda vidējais šķietamās izkļiedes tilpums (V/F) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 110 l (29% CV). Enzalutamīda izkļiedes tilpums ir lielāks nekā kopējais organisma ūdens daudzums, kas liecina par plašu ārpus asinsvadu izkļiedi. Pētījumos ar grauzējiem pierādīts, ka enzalutamīds un tā aktīvais metabolīts var šķērsot hematoencefālisko barjeru.

97% – 98% enzalutamīda saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. 95% aktīvā metabolīta saistās ar plazmas proteīniem. *In vitro* nenovēroja izspiešanu no saistīšanās ar proteīniem starp enzalutamīdu un citām zālēm ar augstu saistīšanās spēju ar proteīniem (varfarīnu, ibuprofēnu un acetilsalicilskābi).

Biotransformācija

Enzalutamīds tiek plaši metabolizēts. Cilvēka plazmā ir divi galvenie metabolīti: N-desmetilenzalutamīds (aktīvais) un karboksilskābes atvasinājums (neaktīvais). Enzalutamīdu metabolizē CYP2C8 un mazākā apjomā CYP3A4/5 (skatīt 4.5. apakšpunktu), kam abiem ir loma aktīvā metabolīta veidošanā. *In vitro* N-desmetilenzalutamīds tiek metabolizēts līdz karbonskābes metabolītam, piedaloties karboksilesterāzei 1, kurai ir neliela loma arī enzalutamīda metabolizēšanā līdz karbonskābes metabolītam. *In vitro* CYP enzīmi nemetabolizēja N-desmetilenzalutamīdu.

Klīniskās lietošanas apstākļos enzalutamīds ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs, vidējs CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs, un tam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz CYP2C8 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Enzalutamīda vidējais šķietamais klīrens (CL/F) pacientiem ir diapazonā no 0,520 līdz 0,564 l/h.

Pēc ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 84,6% radioaktivitātes konstatē 77 dienā pēc devas lietošanas: 71,0% konstatē urīnā (galvenokārt neaktīva metabolīta veidā ar enzalutamīda un aktīvā metabolīta zīmēm), un 13,6% konstatē fecēs (0,39% no devas neizmainīta enzalutamīda veidā).

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds nav OATP1B1, OATP1B3 vai OCT1 substrāts, bet N-desmetilenzalutamīds nav P-gp vai BCRP substrāts.

In vitro dati liecina, ka enzalutamīds un tā galvenie metabolīti klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhibē šādus transportierus: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 vai OAT1.

Linearitāte

Devu diapazonā no 40 līdz 160 mg netiek novērotas ievērojamas novirzes no devas proporcionalitātes. Enzalutamīda un aktīvā metabolīta līdzsvara koncentrācijas C_{min} vērtības atsevišķiem pacientiem paliek nemainīgas vairāk nekā vienu gadu ilgstošas terapijas laikā, uzrādot laika-lineāru farmakokinētiku, kad ir sasniegta līdzsvara koncentrācija.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāls pētījums par nieru darbības traucējumu ietekmi uz enzalutamīdu nav veikts. Pacienti ar seruma kreatinīnu > 177 μmol/l (2 mg/dl) netika iekļauti klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar aprēķinātām kreatinīna klīrensa (CrCL) vērtībām $m \geq 30$ ml/min (novērtēts pēc Kokrofta-Golta formulas) devas pielāgošana nav nepieciešama. Enzalutamīds nav novērtēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā. Šo pacientu ārstēšanā ieteicams ievērot piesardzību. Maz ticams, ka enzalutamīds tiks ievērojami izvadīts ar intermitējošu hemodialīzi vai nepārtrauktu ambulatoro peritoneālo dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs enzalutamīda vai tā aktīva metabolīta kopējo iedarbību. Tomēr enzalutamīda eliminācijas pusperiods bija divreiz garāks pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem (10,4 dienas salīdzinot ar 4,7 dienām), iespējams paaugstinātas izkļiedes audos dēļ.

Enzalutamīda farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (N = 6), vidēji smagiem (N = 8) vai smagiem (N = 8) aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas) izejas stāvoklī un 22 atbilstošiem kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību. Pēc vienas iekšķīgi lietotas 160 mg enzalutamīda devas AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un 24%, AUC un C_{max} pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 29% un samazinājās par 11%, un enzalutamīda AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 5% un samazinājās par 41%, salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem. Saskaitot nesaistīto enzalutamīdu un nesaistīto aktīvo metabolītu, AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un 19%, AUC un C_{max} pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 14% un samazinājās par 17%, un AUC un C_{max} pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 34% un samazinājās par 27%, salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem.

Rase

Vairums pacientu (> 84%) klīniskajos pētījumos bija baltās rases pacienti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem no japāņu pacientu ar prostatas vēzi pētījuma, klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības japāņiem un baltās rases pacientiem nav. Dati, lai novērtētu iespējamās enzalutamīda farmakokinētikas atšķirības citu rasu pacientiem, nav pietiekami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāku cilvēku populācijas farmakokinētikas analīzē nenovēroja klīniski nozīmīgu vecuma ietekmi uz enzalutamīda farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enzalutamīda terapija grūsnām pelēm izraisīja palielinātu embriofetālas nāves un ārēju, kā arī skeleta izmaiņu sastopamību. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar enzalutamīdu nav veikti, bet pētījumos ar žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) reproductīvajā sistēmā tika konstatēta atrofija, aspermija/hipospermija un hipertrofija/hiperplāzija, kas atbilst enzalutamīda farmakoloģiskajai iedarbībai. Pētījumos ar pelēm (4 nedēļas), žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) ar enzalutamīdu saistīto reproductīvo orgānu izmaiņas bija orgānu svara samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļa atrofiju. Pelēm (4 nedēļas) un suņiem (39 nedēļas) novēroja *Leidīga* šūnu hipertrofiju un/vai hiperplāziju. Papildu izmaiņas reproductīvajos audos bija hipofīzes hipertrofija/hiperplāzija un atrofija sēklas pūslīšos žurkām un hipospermija un sēklinieku kanāliņu deģenerācija suņiem. Dzimuma atšķirības žurku piena dziedzeros novēroja (atrofija tēviņiem un daiviņu hiperplāzija mātītēm). Izmaiņas reproductīvajos orgānos abām sugām bija atbilstošas enzalutamīda farmakoloģiskajai aktivitātei un pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas pēc 8 nedēļu

atveseļošanās perioda. Nevienā citā orgānu sistēmā, tajā skaitā aknās, nevienai no sugām nebija citu nozīmīgu izmaiņu klīniskajā patoloģijā vai histopatoloģijā.

Pētījumi ar grūsnām žurkām uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti nokļūst auglī. Pēc radioaktīvi iezīmēta ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam norādīto maksimālo devu) žurkām 14. grūsnības dienā, maksimāla radioaktivitāte auglim tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija zemāka nekā mātes plazmā ar asu/plazmas attiecību 0,27. Radioaktivitāte auglim samazinājās 0,08 reizes no maksimālas koncentrācijas 72 stundu laikā pēc lietošanas.

Pētījumi ar žurkām zīdīšanas periodā uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta ¹⁴C-enzalutamīda iekšķīgas lietošanas 30 mg/kg devā (kas ir apmēram 1,9 reizes lielāka par cilvēkam norādīto maksimālo devu) žurkām zīdīšanas periodā maksimāla radioaktivitāte pienā tika sasniegta 4 stundu laikā pēc lietošanas un bija 3,54 reizes augstāka nekā mātes plazmā. Pētījuma rezultāti arī uzrādīja, ka enzalutamīds un/vai tā metabolīti ar pienu nokļūst žurku zīdaiņu audos un pēc tam eliminējas.

Enzalutamīds neizraisīja mutācijas mikrobu mutaģenēzes (Ames) testā un nebija klastogēns ne *in vitro* citoģenētiskā testā ar peļu limfomas šūnām, nedz *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā. Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, kuros novērtēja enzalutamīda kancerogēno potenciālu, netika veikti. Enzalutamīds nebija fototoksisks *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts

Mikrokristāliskā celuloze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Talks

Makrogols (8000)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

40 mg apvalkotās tabletes

Kartona maciņš ar PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 28 apvalkotām tabletēm. Katrā kartona kastītē ir 112 apvalkotās tabletes (4 maciņi).

80 mg apvalkotās tabletes

Kartona maciņš ar PVH/PHTFE/alumīnija blisteri ar 14 apvalkotām tabletēm. Katrā kartona kastītē ir 56 apvalkotās tabletes (4 maciņi).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/846/002 (apvalkotā tablete 40 mg)

EU/1/13/846/003 (apvalkotā tablete 80 mg)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 21. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE AR ZILU KĀRBU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg mīkstās kapsulas
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsula satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/846/001 112 mīkstās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 40 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg mīkstās kapsulas
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsula satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sorbītu (E420).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

xtandi 40 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/846/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/846/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piekdiena
Sestdiena
Svētdiena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes
enzalutamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 80 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xtandi 40 mg mīkstās kapsulas enzalutamide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xtandi lietošanas
3. Kā lietot Xtandi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xtandi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam tās lieto

Xtandi satur aktīvo vielu enzalutamīdu. Xtandi lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem, kad vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām.

Kā Xtandi darbojas

Xtandi ir zāles, kas darbojas bloķējot hormonu, ko sauc par androgēniem, (piem., testosterona) darbību. Bloķējot androgēnus, enzalutamīds aptur priekšdziedzera vēža šūnu attīstību un dalīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Xtandi lietošanas

Nelietojiet Xtandi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Par krampjiem ziņoja 5 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā vienam no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo (skatīt arī Citas zāles un Xtandi tālāk tekstā un 4. punktu Iespējamās blakusparādības).

Dažas situācijas, kad krampju risks var būt augstāks, ir šādas:

- Jums agrāk ir bijuši krampji;
- Jums ir bijusi nopietna galvas trauma;
- Jums ir bijusi noteikta veida trieka;
- Jums ir bijis smadzeņu audzējs vai vēzis, kas ir izplatījies smadzenēs;
- Jūs regulāri vai laiku pa laikam lietojat daudz alkohola;
- Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt krampjus, vai kas palielina krampju iespējamību (skatīt Citas

zāles un Xtandi).

Ja Jums ir krampji ārstēšanas laikā:

pārtrauciet lietot Xtandi un nelietojiet vairs nevienu kapsulu. Pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Saņemti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu – retu, atgriezenisku, neiroloģisku stāvokli – pacientiem, kuri ārstēti ar Xtandi. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Pirms Xtandi lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (piem., varfarīnu, acenokumarolu);
- ja Jūs lietojat ķīmijterapijas zāles, piemēram, docetakselu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

jebkāda sirds asinsvadu patoloģija, tajā skaitā sirdsdarbības ritma traucējumi (aritmija) vai saņemat zāles šī stāvokļa ārstēšanai. Lietojot Xtandi, sirdsdarbības ritma traucējumu risks var palielināties. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu, iespējama mēles, lūpu vai rīkles tūska. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, nelietojiet Xtandi.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Xtandi

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāzina zāļu nosaukumi, kuras lietojat. Nēsājiet līdzī zāļu sarakstu, lai varētu tās uzrādīt ārstam, kad Jums tiek parakstītas jaunas zāles. Jūs nedrīkst sākt un pārtraukt nevienu zāļu lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu, kas nozīmēja Xtandi.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Xtandi, tās var paaugstināt krampju risku:

- noteiktas zāles, ko lieto astmas vai citu elpceļu slimību ārstēšanai (piem., aminofilīns, teofilīns);
- zāles, ko lieto konkrētu psihisku traucējumu, piemēram, depresijas un šizofrēnijas, ārstēšanai (piem., klozapīns, olanzapīns, risperidons, ziprazidons, bupropions, litija sāls, hlorpromazīns, mesoridazīns, tioridazīns, amitriptilīns, dezipramīns, doksepīns, imipramīns, maprotilīns, mirtazapīns);
- noteiktas pretsāpju zāles (piem., petidīns).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat tālāk norādītās zāles. Šīs zāles var ietekmēt Xtandi iedarbību vai Xtandi var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Tās ietver noteiktas zāles, kuras izmanto, lai:

- pazeminātu holesterīna līmeni (piem., gemfibrozils, atorvastatīns, simvastatīns);
- ārstētu sāpes (piem., fentanils, tramadols);
- ārstētu vēzi (piem., kabazitaksels);
- ārstētu epilepsiju (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);

- ārstētu noteiktus psihiskus stāvokļus, piemēram, spēcīgu nemieru vai šizofrēniju (piem., diazepāms, midazolāms, haloperidols);
- ārstētu miega traucējumus (piem., zolpidēms);
- ārstētu sirds stāvokļus vai pazeminātu asinsspiedienu (piem., bisoprolols, digoksīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, propranolols, verapamils);
- ārstētu nopietnu ar iekaisumu saistītu slimību (piem., deksametazons, prednizolons);
- ārstētu HIV infekciju (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- ārstētu bakteriālu infekciju (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus (piem., levotiroksīns);
- ārstētu podagru (piem., kolhicīns);
- novērstu sirds stāvokļus vai trieku (dabigatrāna eteksilāts).

Xtandi var mijiedarboties ar zālēm, kas tiek lietotas, lai ārstētu sirds darbības ritma traucējumus (piem., hinīnuprokaīnamīdu, amiodaronu un sotalolu), vai var palielināt sirds darbības ritma traucējumu risku, vienlaikus lietojot to ar citām zālēm (piem., metadonu (lieto sāpju atvieglošanai un kā detoksifikācijas programmas daļu atkarības no narkotikām gadījumā), moksifloksacīnu (antibiotika), antipsihotiskiem līdzekļiem, kurus lieto nopietnu garīgo slimību ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no iepriekš norādītajām zālēm. Iespējams, ka būs jāmaina Xtandi vai citu lietoto zāļu deva.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- **Xtandi nav paredzēts lietošanai sievietēm.** Šīs zāles var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai potenciāli izraisīt grūtniecības pārtraukšanu, ja tās lieto sievietes, kurām ir grūtniecība. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes, kurām ir grūtniecības, var būt grūtniecība vai kuras baro bērnu ar krūti.
- Šīs zāles, iespējams, var ietekmēt vīriešu fertilitāti.
- Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var būt grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi. Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai ir grūtniecība, lietojiet prezervatīvu, lai aizsargātu nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīm zālēm var būt mērena ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot iekārtas vai mehānismus, jo Xtandi iespējamās blakusparādības ietver krampjus. Ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks (skatīt 2. punktu Brīdinājumi un piesardzība lietošanā), konsultējieties ar ārstu.

Xtandi satur sorbitolu

Šīs zāles satur sorbitu (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir noteiktu cukuru nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Xtandi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Parastā deva ir 160 mg (četras kapsulas), ko lieto vienu reizi dienā tajā pašā laikā.

Xtandi lietošana

- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni.
- Pirms kapsulu norīšanas nekošļājiet, nešķīdiniet un neatveriet tās.
- Xtandi var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Xtandi lietošanas laikā ārsts var izrakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Xtandi vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā noteikts, pārtrauciet Xtandi lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Jums var paaugstināties krampju vai citu blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Xtandi

- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi ierastajā laikā, lietojiet parasto devu, tiklīdz atceraties.
- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi devu visas dienas laikā, lietojiet parasto devu nākamajā dienā.
- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi ilgāk par vienu dienu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Xtandi

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Krampji

Par krampjiem ziņoja 5 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā vienam no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo.

Krampji visdrīzāk var rasties, ja esat lietojis devu, kas lielāka par šo zāļu ieteikto devu, ja lietojat citas noteiktas zāles vai ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks, nekā parasti (skatīt 2. punktu).

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Saņemti reti ziņojumi par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 1 000) – rets, atgriezenisks, neiroloģisks stāvoklis, pacientiem, kuri ārstēti ar Xtandi. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu.

Ja Jums ir krampji, pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Vairāk nelietojiet Xtandi.

Citas iespējamās blakusparādības ir minētas tālāk.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Nogurums, galvassāpes, karstuma viļņi, augsts asinsspiediens

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Kritieni, kaulu lūzumi, nemiera sajūta, sausa āda, nieze, atmiņas traucējumi, krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija), nemierīgo kāju sindroma simptomi (nekontrolējama vēlēšanās kustināt ķermeņa daļu, parasti kāju), samazinātas koncentrēšanās spējas, aizmāršība

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Halucinācijas, apgrūtināta skaidra domāšana, zems balto asins šūnu skaits

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes, izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) (QTc intervāla pagarināšanās), kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā slikta dūša, izsitumi, vemšana, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska, trombocītu skaita samazināšanās (kas paaugstina asiņošanas un zilumu veidošanās risku), caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xtandi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona maciņa vai ārējās kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet nevienu kapsulu, kas ir pārplisusi, bojāta vai tai redzamas viltošanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xtandi satur

- Aktīvā viela ir enzalutamīds. Katra kapsula satur 40 mg enzalutamīda.
- Citas kapsulas sastāvdaļas ir kaprila/kaprīna makrogola-8 glicerīdi, butilhidroksianizols (E320) un butilhidroksitoluols (E321).
- Kapsulas apvalka sastāvdaļas ir želatīns, sorbīta sorbitāna šķīdums (skatīt 2. punktu), glicerīns, tītāna dioksīds (E171) un attīrīts ūdens.
- Tintes sastāvdaļas ir melnais dzelzs oksīds (E172) un polivinilacetāta ftalāts.

Xtandi ārējais izskats un iepakojums

- Xtandi kapsulas ir baltas līdz dzeltenbaltas iegarenas mīkstās kapsulas (aptuveni 20 mm x 9 mm), kurām vienā pusē iespiests “ENZ”.
- Katrā kartona kastītē ir 112 kapsulas 4 maciņos ar blisteriem, kurā katrā ir pa 28 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes

enzalutamide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xtandi lietošanas
3. Kā lietot Xtandi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xtandi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam tās lieto

Xtandi satur aktīvo vielu enzalutamīdu. Xtandi lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem, kad vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām.

Kā Xtandi darbojas

Xtandi ir zāles, kas darbojas bloķējot hormonu, ko sauc par androgēniem, (piem., testosterona) darbību. Bloķējot androgēnus, enzalutamīds aptur priekšdziedzera vēža šūnu attīstību un dalīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Xtandi lietošanas

Nelietojiet Xtandi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampji

Par krampjiem ziņoja 5 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā vienam no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo (skatīt arī Citas zāles un Xtandi tālāk tekstā un 4. punktu Iespējamās blakusparādības).

Dažas situācijas, kad krampju risks var būt augstāks, ir šādas:

- Jums agrāk ir bijuši krampji;
- Jums ir bijusi nopietna galvas trauma;
- Jums ir bijusi noteikta veida trieka;
- Jums ir bijis smadzeņu audzējs vai vēzis, kas ir izplatījies smadzenēs;
- Jūs regulāri vai laiku pa laikam lietojat daudz alkohola;
- Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt krampjus, vai kas palielina krampju iespējamību (skatīt Citas

zāles un Xtandi).

Ja Jums ir krampji ārstēšanas laikā:
pārtrauciet lietot Xtandi un nelietojiet vairs nevienu tableti. Pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Saņemti reti ziņojumi par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu – retu, atgriezenisku, neiroloģisku stāvokli – pacientiem, kuri ārstēti ar Xtandi. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Pirms Xtandi lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (piem., varfarīnu, acenokumarolu);
- ja Jūs lietojat ķīmijterapijas zāles, piemēram, docetakselu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

jebkāda sirds asinsvadu patoloģija, tajā skaitā sirdsdarbības ritma traucējumi (aritmija) vai saņemat zāles šī stāvokļa ārstēšanai. Lietojot Xtandi, sirdsdarbības ritma traucējumu risks var palielināties. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu, iespējama mēles, lūpu vai rīkles tūska. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, nelietojiet Xtandi.

Ja neesat pārlicināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Xtandi

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums jāzina zāļu nosaukumi, kuras lietojat. Nēsājiet līdzīgu zāļu sarakstu, lai varētu tās uzrādīt ārstam, kad Jums tiek parakstītas jaunas zāles. Jūs nedrīkst sākt un pārtraukt nevienu zāļu lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu, kas nozīmēja Xtandi.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Xtandi, tās var paaugstināt krampju risku:

- noteiktas zāles, ko lieto astmas vai citu elpceļu slimību ārstēšanai (piem., aminofilīns, teofilīns);
- zāles, ko lieto konkrētu psihisku traucējumu, piemēram, depresijas un šizofrēnijas, ārstēšanai (piem., klozapīns, olanzapīns, risperidons, ziprazidons, bupropions, litija sāls, hlorpromazīns, mesoridazīns, tioridazīns, amitriptilīns, dezipramīns, doksepīns, imipramīns, maprotilīns, mirtazapīns);
- noteiktas pretsāpju zāles (piem., petidīns).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat tālāk norādītās zāles. Šīs zāles var ietekmēt Xtandi iedarbību vai Xtandi var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Tās ietver noteiktas zāles, kuras izmanto, lai:

- pazeminātu holesterīna līmeni (piem., gemfibrozils, atorvastatīns, simvastatīns);
- ārstētu sāpes (piem., fentanils, tramadols);
- ārstētu vēzi (piem., kabazitaksels);
- ārstētu epilepsiju (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- ārstētu noteiktus psihiskus stāvokļus, piemēram, spēcīgu nemieru vai šizofrēniju (piem.,

- diazepāms, midazolāms, haloperidols);
- ārstētu miega traucējumus (piem., zolpidēms);
- ārstētu sirds stāvokļus vai pazeminātu asinsspiedienu (piem., bisoprolols, digoksīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, propranolols, verapamils);
- ārstētu nopietnu ar iekaisumu saistītu slimību (piem., deksametazons, prednizolons);
- ārstētu HIV infekciju (piem., indinavīrs, ritonavīrs);
- ārstētu bakteriālu infekciju (piem., klaritromicīns, doksiciklīns);
- ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus (piem., levotiroksīns);
- ārstētu podagru (piem., kolhicīns);
- novērstu sirds stāvokļus vai trieku (dabigatrāna eteksilāts).

Xtandi var mijiedarboties ar zālēm, kas tiek lietotas, lai ārstētu sirdsdarbības ritma traucējumus (piem., hinīnuprokaīnamīdu, amiodaronu un sotalolu), vai var palielināt sirdsdarbības ritma traucējumu risku, vienlaikus lietojot to ar citām zālēm (piem., metadonu (lieto sāpju atvieglošanai un kā detoksifikācijas programmas daļu atkarības no narkotikām gadījumā), moksifloksacīnu (antibiotika), antipsihotiskiem līdzekļiem, kurus lieto nopietnu garīgo slimību ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no iepriekš norādītajām zālēm. Iespējams, ka būs jāmaina Xtandi vai citu lietoto zāļu deva.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- **Xtandi nav paredzēts lietošanai sievietēm.** Šīs zāles var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam vai potenciāli izraisīt grūtniecības pārtraukšanu, ja tās lieto sievietes, kurām ir grūtniecība. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes, kurām ir grūtniecības, var būt grūtniecība vai kuras baro bērnu ar krūti.
- Šīs zāles, iespējams, var ietekmēt vīriešu fertilitāti.
- Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai var būt grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi. Ja Jums ir dzimumattiecības ar sievieti, kurai ir grūtniecība, lietojiet prezervatīvu, lai aizsargātu nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīm zālēm var būt mērena ietekme uz Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot iekārtas vai mehānismus, jo Xtandi iespējamās blakusparādības ietver krampjus. Ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks (skatīt 2. punktu – Brīdinājumi un piesardzība lietošanā), konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Xtandi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Parastā deva ir 160 mg (četras 40 mg apvalkotās tabletes vai divas 80 mg apvalkotās tabletes), ko lieto vienu reizi dienā tajā pašā laikā.

Xtandi lietošana

- Norijiet tabletes veselās, uzdzerot ūdeni.
- Pirms tablešu norīšanas nekošļājiet un nešķīdiniet tās.
- Xtandi var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Xtandi lietošanas laikā ārsts var izrakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Xtandi vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, pārtrauciet Xtandi lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Jums var paaugstināties krampju vai citu blakusparādību risks.

Ja esat aizmirsis lietot Xtandi

- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi ierastajā laikā, lietojiet parasto devu, tiklīdz atceraties.
- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi devu visas dienas laikā, lietojiet parasto devu nākamajā dienā.
- Ja esat aizmirsis lietot Xtandi ilgāk par vienu dienu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Xtandi

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja to nav norādījis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Krampji

Par krampjiem ziņoja 5 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā vienam no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo.

Krampji visdrīzāk var rasties, ja esat lietojis devu, kas lielāka par šo zāļu ieteikto devu, ja lietojat citas noteiktas zāles vai ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks, nekā parasti (skatīt 2. punktu).

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES)

Saņēmti reti ziņojumi par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (var ietekmēt līdz 1 lietotājam no 1 000) – rets, atgriezenisks, neiroloģisks stāvoklis, pacientiem, kuri ārstēti ar Xtandi. Ja Jums ir krampji, pastiprinās galvassāpes, apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu.

Ja Jums ir krampji, pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Vairāk nelietojiet Xtandi.

Citas iespējamās blakusparādības ir minētas tālāk.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Nogurums, galvassāpes, karstuma viļņi, augsts asinsspiediens.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Kritieni, kaulu lūzumi, nemiera sajūta, sausa āda, nieze, atmiņas traucējumi, krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija), nemierīgo kāju sindroma simptomi (nekontrolējama vēlēšanās kustināt ķermeņa daļu, parasti kāju), samazinātas koncentrēšanās spējas, aizmāršība.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Halucinācijas, apgrūtināta skaidra domāšana, zems balto asins šūnu skaits.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes, izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) (QTc intervāla pagarināšanās), kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā slikta dūša), izsitumi, vemšana, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska, trombocītu skaita samazināšanās (kas paaugstina asiņošanas un zilumu veidošanās risku), caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xtandi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona maciņa vai ārējās kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xtandi satur

Aktīvā viela ir enzalutamīds.

Katra Xtandi 40 mg apvalkotā tablete satur 40 mg enzalutamīda.

Katra Xtandi 80 mg apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda.

Citas apvalkotās tabletes sastāvdaļas:

- tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts, mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: hipromeloze, talks, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Xtandi ārējais izskats un iepakojums

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu E 40. Katrā kartona kastītē ir 112 tabletes 4 maciņos ar blisteriem, kurā katrā ir pa 28 tabletēm.

Xtandi 80 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu E 80. Katrā kartona kastītē ir 56 tabletes 4 maciņos ar blisteriem, kurā katrā ir pa 14 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija
Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel.: +45 4343 0355

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

Malta
E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 447184

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0)203 379 8700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.