I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi - 40 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Xtandi – 40 mg mīkstās kapsulas
Katra mīkstā kapsula satur 40 mg enzalutamīda (*enzalutamidum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra mīkstā kapsula satur 57,8 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Baltas līdz gandrīz baltas, 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:

- kā monoterapija vai kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju pieaugušu vīriešu ar augsta riska bioķīmiski recidivējoša (BCR – *biochemical recurrent*) pret hormoniem jutīga nemetastātiska prostatas vēža (nmHSPC – *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai, kuri nav piemēroti glābšanas staru terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (mHSPC - *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- augsta riska, nemetastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (CRPC – *castration-resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC 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

Ārstēšana ar enzalutamīdu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi prostatas vēža medikamentozajā ārstēšanā.

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

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

Pacienti ar augsta riska BCR nmHSPC var tikt ārstēti ar Xtandi ar LHRH analogu vai bez tā. Pacientiem, kuri saņem Xtandi ar LHRH analogu vai bez tā, ārstēšana var tikt pārtraukta, ja PSA nav nosakāms (< 0,2 ng/ml) pēc terapijas 36. nedēļas. Ārstēšana jāatsāk, kad PSA rādītājs paaugstinās līdz ≥ 2,0 ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi radikāla prostatektomija, vai ≥ 5,0 ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi primārā staru terapija. Ja PSA ir nosakāms (≥ 0,2 ng/ml) pēc 36 nedēļu terapijas, ārstēšana ir jāturpina (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 CRPC, mHSPC vai augsta riska BCR nmHSPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.

Lietošanas veids
Xtandi paredzētas iekšķīgai lietošanai. Mīkstās kapsulas nedrīkst košļāt, šķīdināt vai atvērt, tās jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot pēc ēšanas vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. un 6.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampju risks
Enzalutamīda lietošana ir saistīta ar krampju rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās krampji, jāpieņem individuāli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms
Saņemti 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.

Atkārtoti primārie ļaundabīgie audzēji
Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, ziņoja par atkārtotiem primāriem ļaundabīgajiem audzējiem. Klīnisko pētījumu 3. fāzes laikā visbiežāk ziņotie notikumi ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, un biežāk nekā placebo grupai, bija urīnpūšļa audzējs (0,3%), resnās zarnas adenokarcinoma (0,2%), pārejas šūnu karcinoma (0,2%) un ļaundabīga melanoma (0,2%).

Pacienti ir jāinformē, ka nekavējoties jāvēršas pie ārsta, gadījumā, ja viņiem ārstēšanas ar enzalutamīdu laikā rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, makroskopiskā hematūrija vai citi simptomi, piemēram, dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

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) ≥ 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: izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu). Enzalutamīda lietošanas laikā ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs – *Severe cutaneous adverse reactions*). Nozīmējot zāles, pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, un uzmanīgi jāuzrauga, vai nerodas ādas reakcijas.

Xtandi monoterapija pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC
Pētījuma EMBARK rezultāti uzrāda, ka Xtandi monoterapijas veidā un kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju nav līdzvērtīgas ārstēšanas iespējas pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Xtandi lietošanu kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju uzskata par vēlamo ārstēšanas iespēju, izņemot gadījumus, kuros androgēnu nomākšanas terapijas pievienošana var izraisīt nepieņemamu toksicitāti vai risku.

Palīgvielas
Xtandi satur 57,8 mg sorbīta (E420) katrā mīkstajā kapsulā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz enzalutamīda iedarbību

CYP2C8 inhibitori
CYP2C8 ir svarīga nozīme 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 nozīme 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). Dažus transportierus var arī inducēt, piemēram, ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu 2 (MRP2) 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%. UGT1A1arī 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/m^2 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 vienlaicīgi 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);
- pretkrampju līdzekļi (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piem., haloperidols);
- antitrombotiskie līdzekļi (piem., acenokumarols, varfarīns, klopidogrels);
- bēta 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);
- imūnsupresanti (piem., takrolims);
- protona sūkņa inhibitori (piem., omeprazols);
- CYP3A4 metabolizēti statīni (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. Pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot 160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu marķiera P-gp substrāta digoksīna devu, līdzsvara koncentrācijā novēroja enzalutamīda vieglu inhibējošu ietekmi uz P-gp. Digoksīna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 33% un 17%. 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 substrāti
Līdzsvara koncentrācijā enzalutamīds neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas attiecībā uz marķiera krūts vēža rezistences proteīna (BCRP – *breast cancer resistance protein*) substrāta rosuvastatīna iedarbību pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot 160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu rosuvastatīna devu. Rosuvastatīna AUC samazinājās par 14%, kamēr C_{max} palielinājās par 6%. Ja BCRP substrāts tiek lietots vienlaicīgi ar Xtandi, deva nav jāpielāgo.

MRP2, OAT3 un OCT1 substrāti
Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt 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).

<u>Pārtikas ietekme uz enzalutamīda iedarbību</u>
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 4.3., 5.3. un 6.6. 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., 5.3. un 6.6. 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

Xtandi var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir ziņots par psihiskiem un neiroloģiskiem gadījumiem, tajā skaitā krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jābrīdina par iespējamu psihiatrisku vai neiroloģisku notikumu potenciālo risku, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. 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, hipertensija, kaulu lūzumi un kritieni. Citas svarīgas nevēlamās blakusparādības ietver išēmisko sirds slimību un krampjus.

Krampjus novēroja 0,6% ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, 0,1% ar placebo ārstētiem pacientiem un 0,3% ar bikalutamīdu ārstētiem pacientiem.

Saņemti 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 (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināms (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 zināms*: trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms*: sejas tūska, mēles tūska, lūpu tūska, rīkles tūska
Psihiskie traucējumi	Bieži: nemiers Retāk: redzes halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: galvassāpes, atmiņas traucējumi, amnēzija, uzmanības traucējumi, disgeizija, nemierīgo kāju sindroms, kognitīvie traucējumi Retāk: krampji[¥] Nav zināms*: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: išēmiskā sirds slimība[†] Nav zināms*: QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: karstuma viļņi, hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Nav zināms*: slikta dūša, vemšana, caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: sausa āda, nieze Nav zināms*: daudzformu eritēma, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: lūzumi[†] Nav zināms*: mialģija, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: ginekomastija, krūtsgala sāpes[#], krūšu jutīgums[#]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: astēnija, nogurums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Ļoti bieži: kritieni

* Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā.

¥ "Krampju" novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā (*SMOs – standardized MedDRA queries*), tai skaitā krampji, *grand mal* krampji, sarežģīti daļēji krampji, daļēji krampji un epilepsijas statuss. Retos gadījumos tas ietver krampjus ar komplikācijām, kas noved līdz nāvei.

† "Miokarda infarkta" un "Citu išēmisku sirds slimību" novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā, iekļaujot vēlamos terminus, kurus novēroja vismaz diviem pacientiem 3. fāzes randomizētos placebo kontrolētos pētījumos: stenokardija, koronāro artēriju slimība, miokarda infarkts, akūts miokarda infarkts, akūts koronārais sindroms, nestabila stenokardija, miokarda išēmija un koronāro artēriju ateroskleroze.

‡ Iekļauj visus vēlamos terminus ar vārdu kaulu "lūzums".

Blakusparādības ar enzalutamīda monoterapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Krampji
Kontrolētos klīniskajos pētījumos krampjus novēroja 31 pacientam (0,6%) no 5110 pacientiem, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, turklāt krampji radās arī četriem pacientiem (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.

9785-CL-0403 (UPWARD) 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 pazeminināt krampju slieksni, 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.

Išēmiskā sirds slimība
Randomizētos placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos išēmisko sirds slimību novēroja 3,5% pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu ar androgēnu nomākšanas terapiju (*ADT – androgen deprivation therapy*), salīdzinot ar 2% pacientiem, kuri saņēma placebo ar ADT. Četrpadsmit (0,4%) ar enzalutamīdu plus ADT ārstētiem pacientiem un 3 (0,1%) ar placebo plus ADT ārstētiem pacientiem bija išēmiska sirds slimība ar letālu iznākumu.

EMBARK pētījumā išēmiskā sirds slimība radās 5,4% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 9% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. Nevienam pacientam, kurš ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, nebija un vienam (0,3%) pacientam, kurš ārstēts ar enzalutamīda monoterapiju, bija išēmiskā sirds slimība ar letālu iznākumu.

Ginekomastija
EMBARK pētījumā ginekomastija (visas pakāpes) tika novērota 29 no 353 pacientiem (8,2%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 159 no 354 pacientiem (44,9%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes ginekomastija netika novērota nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un tika novērota 3 pacientiem (0,8%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūtsgala sāpes
EMBARK pētījumā krūtsgala sāpes (visas pakāpes) tika novērotas 11 no 353 pacientiem (3,1%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 54 no 354 pacientiem (15,3%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūtsgala sāpes netika novērotas nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūšu jutīgums
EMBARK pētījumā krūšu jutīgums (visas pakāpes) tika novērots 5 no 353 pacientiem (1,4%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 51 no 354 pacientiem (14,4%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūšu jutīgums netika novērots nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām 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: hormonu antagonisti un līdzīgas vielas, antiandrogēni, 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, un kā rezultātā, 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 ≥ 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 ≥ 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 pazeminināšanās par ≥ 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 22,4%. Atbilstoši iepriekšējai ķīmijterapijai anamnēzē, pacientu procentuālais īpatsvars ar PSA līmeņa pazeminināšanos par ≥ 50% bija 22,1% un 23,2% pacientu attiecīgi grupās bez iepriekšējas ķīmijterapijas un ar iepriekšēju ķīmijterapiju.

Nemetastātiskā un metastātiskā CRPC MDV3100-09 klīniskā pētījumā (STRIVE) pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku kopējā apstiprināta PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā samazināšanās par ≥ 50%, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu, 81,3% pret 31,3% (starpība = 50,0%, $p < 0{,}0001$).

Nemetastātiskā CRPC MDV3100-14 klīniskā pētījumā (PROSPER), pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku apstiprināta PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā

samazināšanās par ≥ 50%, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 76,3% pret 2,4% (starpība = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enzalutamīda efektivitāte tika pierādīta trijos randomizētos, placebo kontrolētos, daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pacientiem ar progresējošu prostatas vēzi, kuriem slimība progresēja, lietojot androgēnu nomākšanas terapiju [LHRH analogus vai pēc abpusējas orhektomijas]. PREVAIL pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju, turpretim AFFIRM pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš saņēma docetakselu; un PROSPER pētījumā piedalījās pacienti ar nemetastātisku CRPC. Efektivitāte tika pierādīta pacientiem ar mHSPC vienā randomizētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Citā randomizētā, placebo kontrolētā daudzcentru, 3. fāzes klīniskajā pētījumā [MDV3100-13 (EMBARK)] tika pierādīta efektivitāte pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC. Visi pacienti tika ārstēti ar LHRH analogu vai tiem bija veikta abpusēja orhektomija, ja nav norādīts citādi.

Aktīvās terapijas grupās Xtandi nozīmēja iekšķīgi, 160 mg devā vienu reizi dienā. Piecos klīniskajos pētījumos (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM un PREVAIL) pacientiem, kas saņēma placebo kontrolgrupā, un pacientiem nebija jālieto prednizons.

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

MDV3100-13 (EMBARK) pētījums (pacienti ar augsta riska BCR nemetastātisku HSPC)

EMBARK pētījumā piedalījās 1068 pacienti ar augsta riska BCR nmHSPC, kuri tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā vienlaikus ar ADT (N = 355), enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā kā atklātu monoterapiju (N = 355) vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā vienlaikus ar ADT (N = 358) (ADT definēta kā leiprolīds). Visiem pacientiem tika veikta iepriekšējā galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju vai staru terapiju (tostarp brahiterapiju), vai abas ārstnieciskos nolūkos. Pacientiem bija nepieciešams nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR – *blinded independent central review*) un augsta riska bioķīmiskais recidīvs (definēts ar PSA dubultošanās laiku ≤ 9 mēneši). Pacientiem bija arī nepieciešamas PSA vērtības ≥ 1 ng/ml, ja viņiem iepriekš bija veikta radikāla prostatektomija (ar staru terapiju vai bez tās) kā primārā terapija prostatas vēža ārstēšanai, vai PSA vērtības vismaz 2 ng/ml virs zemāka līmeņa, ja viņiem iepriekš bija veikta tikai staru terapija. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē iepriekš bija veikta prostatektomija un kuri bija piemēroti kandidāti glābšanas staru terapijai pēc pētnieka vērtējuma.

Pacienti tika iedalīti pēc PSA rādītāja atlases laikā (≤ 10 ng/ml salīdzinājumā ar > 10 ng/ml), PSA dubultošanās laika (≤ 3 mēneši salīdzinājumā ar > 3 mēnešiem līdz ≤ 9 mēnešiem) un iepriekšējās hormonālās terapijas (ar iepriekšējo hormonālo terapiju salīdzinājumā bez iepriekšējās hormonālās terapijas). Pacientiem, kuriem PSA vērtības nebija nosakāmas (< 0,2 ng/ml) 36. nedēļā, ārstēšana tika apturēta 37. nedēļā un pēc tam atkārtoti atsākta, kad PSA vērtības paaugstinājās līdz ≥ 2,0 ng/ml pacientiem ar iepriekšēju prostatektomiju vai ≥ 5,0 ng/ml pacientiem bez iepriekšējas prostatektomijas. Pacientiem, kuriem PSA vērtības bija nosakāmas 36. nedēļā (≥ 0,2 ng/ml), ārstēšanu turpināja bez apturēšanas līdz pastāvīgas ārstēšanas pārtraukšanas kritēriju sasniegšanai. Ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta, kad radioloģiskas progresēšanas attīstība tika apstiprināta ar centrālo pārskatu pēc sākotnējās vietējās nolasīšanas.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti starp trim ārstēšanas grupām. Kopējā vecuma mediāna randomizācijas brīdī bija 69 gadi (diapazons: no 49,0 līdz 93,0). Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rases pacienti (83,2%); 7,3% bija aziātu rases pacienti, un 4,4%

bija melnās rases pacienti. PSA dubultošanās laika mediāna bija 4,9 mēneši. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš bija veikta galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju, 75% pacientu iepriekš bija veikta staru terapija (tai skaitā brahiterapija), un 49% pacientu iepriekš bija veikti abu terapiju veidi. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu bija Glīsona indekss ≥ 8. Pētījuma sākumā 92% pacientu Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group*) novērtējums bija 0, un 8% pacientu tas bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (MFS – *metastasis-free survival*) pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīdu ar ADT, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT, bija primārais mērķa kritērijs. Dzīvildze bez metastāzēm tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskai progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

Daudzkārtīgi pārbaudītie sekundārie mērķa kritēriji, kas tika novērtēti, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai un kopējā dzīvildze. Cits daudzkārtīgi pārbaudītais sekundārais mērķa kritērijs bija MFS pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīda monoterapiju, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT.

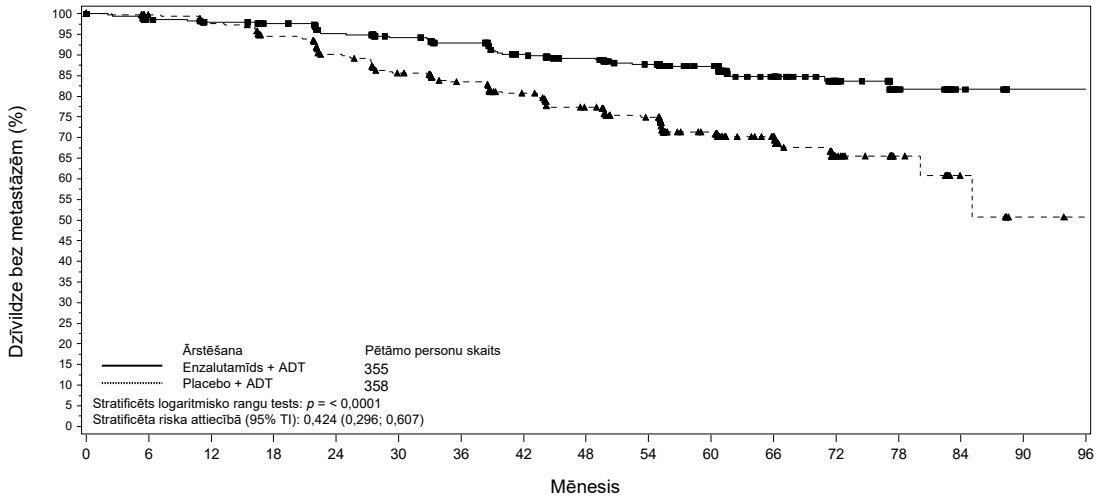
Enzalutamīds plus ADT un kā monoterapija uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu MFS salīdzinājumā ar placebo plus ADT. Galvenie efektivitātes rezultāti ir uzrādīti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu plus ADT, placebo ar ADT vai ar enzalutamīda monoterapiju, EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	**Placebo ar ADT (N = 358)**	**Enzalutamīda monoterapija (N = 355)**
Dzīvildze bez metastāzēm[1]			
Gadījumu skaits (%)[2]	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (85,1; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* = 0,0049
Laiks līdz PSA progresēšanai[6]			
Gadījumu skaits (%)[2]	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* < 0,0001
Laiks līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai			
Gadījumu skaits (%)[7]	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	76,2 (71,3; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* < 0,0001

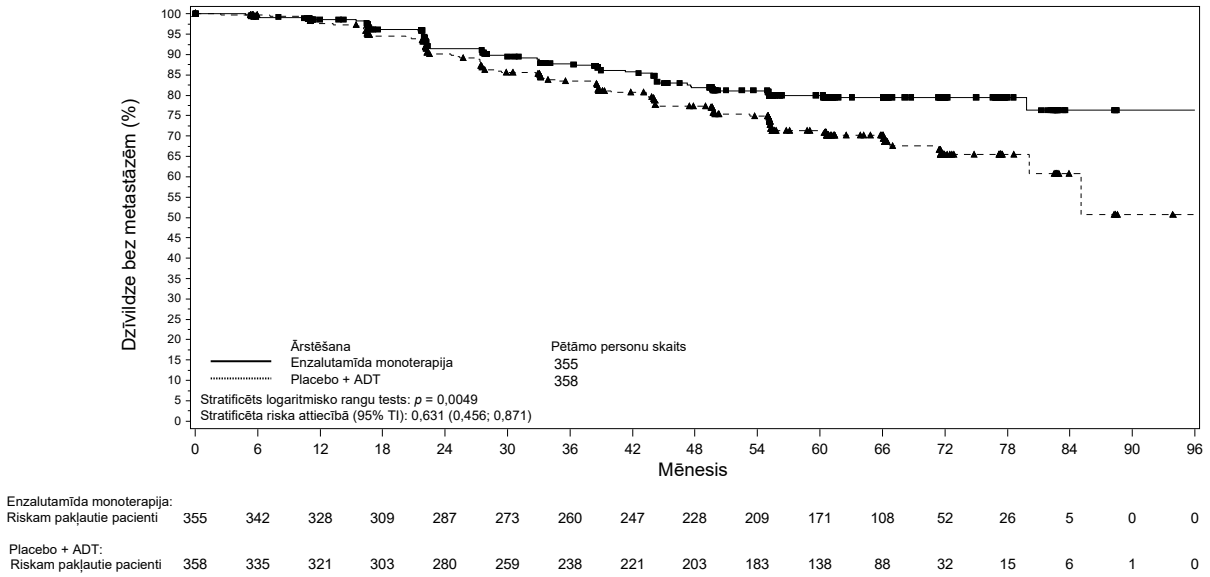
	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	Placebo ar ADT (N = 358)	Enzalutamīda monoterapija (N = 355)
Kopējā dzīvildze[8]			
Gadījumu skaits (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* = 0,0153[9]	--	*p* = 0,2304[9]

NR = Nav sasniegts.
[1] Novērošanas laika mediāna — 61 mēnesis.
[2] Pamatojoties uz visagrāko veicinošo notikumu (radioloģiska progresēšana vai nāve).
[3] Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.
[4] Riska attiecība ir balstīta uz Koksa (*Cox*) regresijas modeli, kas stratificēts pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējas hormonālas terapijas.
[5] Divpusējā *p* - vērtība ir balstīta uz stratificētu *log-rank* testu pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējas hormonālas terapijas.
[6] Pamatojoties uz PSA progresēšanu atbilstoši Priekšdziedzera vēža klīnisko pētījumu 2. darba grupas *(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2)* kritērijiem.
[7] Pamatojoties uz pirmo prostatas vēža pretaudzēju terapijas lietošanu pēc sākotnējā stāvokļa.
[8] Pamatojoties uz iepriekš noteikto starpposma analīzi ar datu apkopošanas datumu 2023. gada 31. janvāris un novērošanas laika mediānu — 65 mēneši.
[9] Rezultāts neatbilda iepriekš noteiktajam divpusējam nozīmīguma līmenim $p \leqslant 0{,}0001$.



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Enzalutamīds + ADT: Riskam pakļautie pacienti	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Placebo + ADT: Riskam pakļautie pacienti	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

1. attēls. Kaplana-Meijera MFS līkne enzalutamīda ar ADT salīdzinājumā ar placebo ar ADT ārstēšanas grupās EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



2. attēls. Kaplana-Meijera MFS līkne enzalutamīda monoterapijas salīdzinājumā ar placebo ar ADT ārstēšanas grupās EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Pēc ADT kā enzalutamīdu ar ADT vai placebo ar ADT ievadīšanas, testosterona līmenis strauji samazinājās līdz kastrācijas līmenim un saglabājās zemā līmenī līdz ārstēšanas pārtraukšanai 37. nedēļā. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas testosterona līmenis pakāpeniski palielinājās līdz gandrīz sākotnēnjam līmenim. Pēc ārstēšanas atsākšanas tas atkal samazinājās līdz kastrācijas līmenim. Enzalutamīda monoterapijas grupā testosterona līmenis palielinājās pēc ārstēšanas uzsākšanas un atgriezās sākotnējā stāvokļa līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tas atkal palielinājās pēc ārstēšanas ar enzalutamīdu atsākšanas.

9785-CL-0335 (ARCHES) pētījums (pacienti ar metastātisku HSPC)

ARCHES pētījumā piedalījās 1150 pacienti ar mHSPC, kuri bija randomizēti 1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu ar ADT vai placebo ar ADT (ADT definēta kā LHRH analogs vai abpusēja orhektomija). Pacienti saņēma 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 574) vai placebo (N = 576).

Piemēroti bija pacienti ar metastātisku prostatas vēzi, ko dokumentēja pēc pozitīvas atrades kaulu skenēšanā (kaulu bojājumiem) vai metastātiskiem bojājumiem datortomogrāfijā (CT – *computed tomography*) vai magnētiskā rezonanses attēldiagnostikā (*MRI – magnetic resonance imaging*) (mīkstajiem audiem). Pacienti, kuriem slimības izplatība aprobežojās ar iegurņa reģionālajiem limfmezgliem, nebija piemēroti. Pacientiem bija atļauts saņemt līdz 6 docetaksela terapijas cikliem ar pēdējo terapijas lietošanas reizi 2 mēnešu laikā no 1. dienas un bez slimības progresēšanas pierādījumiem docetaksela terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas. Bija izslēgti pacienti ar zināmām metastāzēm galvas smadzenēs vai ar aizdomām par tām, vai aktīvu leptomeningeālu slimību, vai ar krampjiem vai jebkādiem stāvokļiem, kuri var veicināt krampjus, anamnēzē.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna pēc randomizācijas bija 70 gadi abās ārstēšanas grupās. Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rasas pacienti (80,5%); 13,5% bija aziātu rases pacienti un 1,4% bija melnās rases pacienti. Pētījuma sākumā 78% pacientu Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (*ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group*) novērtējums bija 0, un 22% pacientu tas bija 1. Pacienti tika stratificēti pēc maza *vs* liela slimības apjoma un iepriekšējas docetaksela terapijas prostatas vēža ārstēšanai. Trīsdesmit septiņiem procentiem pacientu bija mazs slimības apjoms, un 63% pacientu bija liels slimības apjoms. Astoņdesmit divi procenti pacientu pirms tam nebija

saņēmuši docetaksela terapiju, 2% bija saņēmuši no 1 līdz 5 kursiem, un 16% bija saņēmuši 6 iepriekšējus kursus. Ārstēšana ar vienlaikus lietotu docetakselu nebija atļauta.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS), pamatojoties uz neatkarīgu centrālo pārskatu, bija primārais mērķa kritērijs, definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas objektīvajam pierādījumam vai nāvei (jebkāda iemesla dēļ no randomizācijas līdz 24 nedēļām pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas), atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

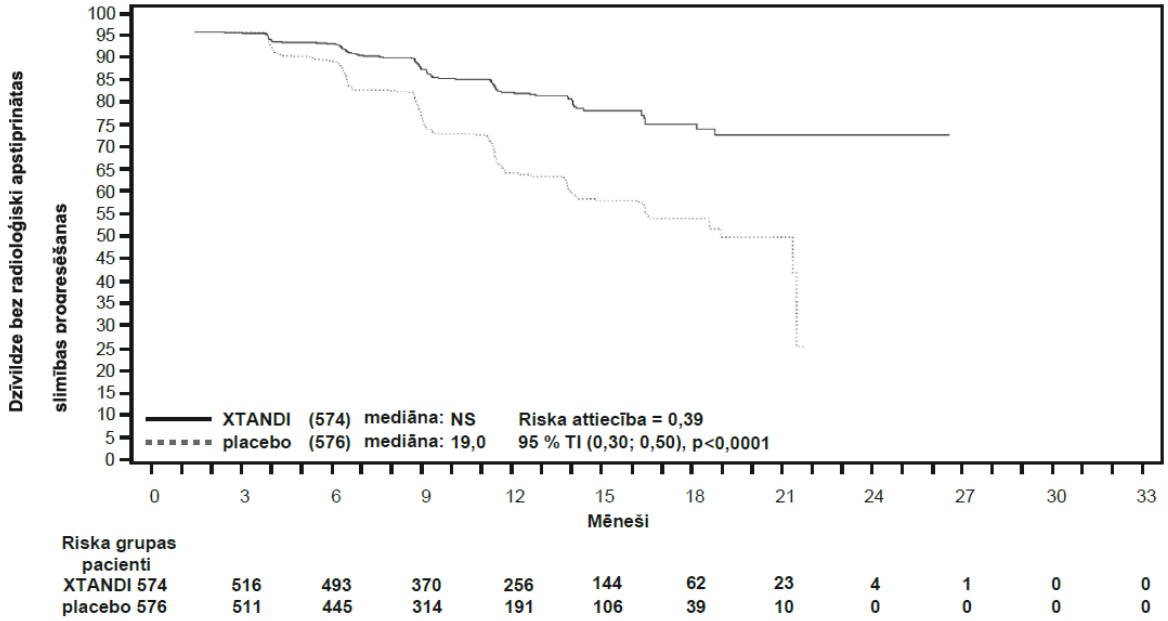
Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu rPFS notikumu riska samazinājumu par 61%, salīdzinot ar placebo [RA = 0,39 (95% TI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Atbilstošus rPFS rezultātus novēroja pacientiem ar lielu *vs* mazu slimības apjomu un pacientiem ar iepriekšēju docetaksela terapiju vai bez tās. Laika mediāna līdz rPFS notikumam netika sasniegta enzalutamīda grupā un bija 19,0 mēneši (95% TI: 16,6; 22,2) placebo grupā.

3. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kas tika ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 574)	**Placebo ar ADT (N = 576)**
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	NS	19,0 (16,6; 22,2)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,39 (0,30; 0,50)	
p-vērtība[2]	$p < 0,0001$	

NS = Nav sasniegts.

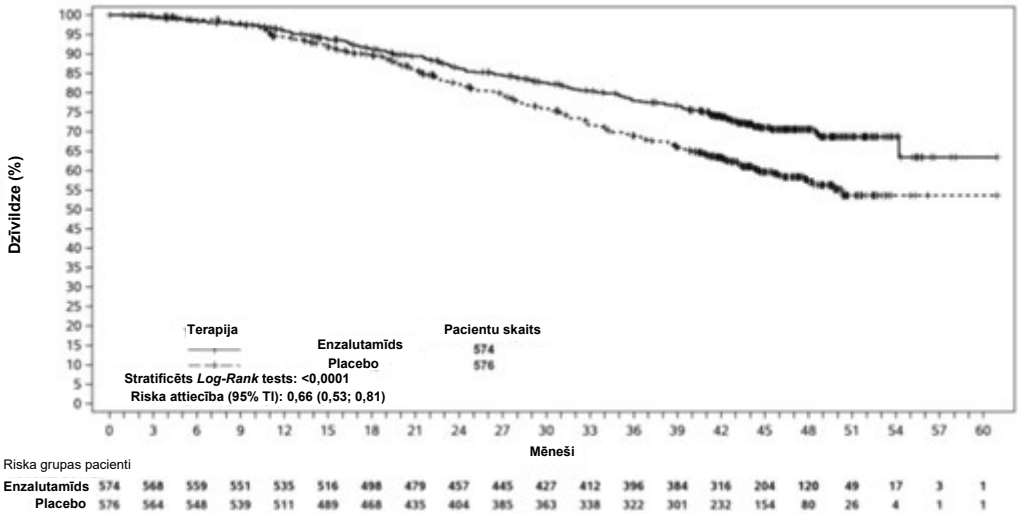
1. Aprēķināts, lietojot Brukmeijera–Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.
2. Stratificēts pēc slimības apjoma (mazs *vs* liels) un iepriekšējas docetaksela lietošanas (jā vai nē).



3. attēls. Kaplana-Meijera rPFS līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, ietvēra laiku līdz PSA progresēšanai, laiku līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nenosākamu PSA līmeni (samazinājums līdz < 0,2 µg/l) un objektīvo atbildes reakcijas rādītāju (RECIST 1.1., pamatojoties uz neatkarīgo pārskatu). Visiem šiem sekundārajiem mērķa kritērijiem novēroja statistiski nozīmīgu uzlabojumu pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinot ar placebo.

Cits galvenais sekundārais mērķa kritērijs, kas tika novērtēts pētījumā, bija vispārējā dzīvildze. Iepriekš norādītajā vispārējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kas veikta, kad tika novērotas 356 nāves, statistiski nozīmīgs 34% samazinājums nāves gadījumu skaitā tika demonstrēts grupā, kas randomizēta saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar grupu, kas randomizēta saņemt placebo [RA = 0,66 (95% TI: 0,53; 0,81), *p* < 0,0001]. Vispārējā dzīvildzes laika mediāna netika sasniegta nevienā ārstēšanas grupā. Aprēķinātā novērošanas laika mediāna visiem pacientiem bija 44,6 mēneši (4. attēls).



4. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-14 (PROSPER) pētījums (pacienti ar nemetastātisku CRPC)

PROSPER pētījumā piedalījās 1401 pacients ar bezsimptomu, augsta riska, nemetastātisku CRPC, kas turpināja androgēnu nomākšanās terapiju (ADT; definētu kā LHRH analogu vai viņiem iepriekš bija veikta abpusēja orhektomija). Pacientiem bija nepieciešams, lai PSA dubultlaiks ir ≤ 10 mēnešiem, PSA ≥ 2 ng/ml un nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (*BICR – blinded independent central review*).

Pētījumā iekļāva pacientus ar vieglu vai vidēju sirds mazspēju (NYHA I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju slieksni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē, stāvokli, kas var veicināt krampjus vai ar noteiktu iepriekšēju prostatas vēža terapiju (piem., ķīmijterapiju, ketokonazola, abiraterona acetāta, aminoglutetimīda un/vai enzalutamīda) tika izslēgti no pētījuma.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 933), vai placebo (N = 468). Pacienti tika stratificēti pēc prostatas specifiskā antigēna (*PSA – prostate specific antigen*) dubultlaika (*PSADT – prostate specific antigen doubling time*) (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem) un kaulu mērķa aģenta lietošanas (jā vai nē).

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna pēc randomizācijas bija 74 gadi enzalutamīda grupā un 73 gadi placebo grupā. Lielākā daļa pacientu (aptuveni 71%) pētījumā bija baltās rases pacienti; 16% bija aziātu rases pacienti un 2% bija melnās rases pacienti. Astoņdesmit vienam procentam (81%) pacientu Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 19% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (*MFS – metastasis-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs definēts, kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai vai nāvei 112 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai (*TTA – time to first use of new antineoplastic therapy*), kopējā dzīvildze (*OS – overall survival*). Papildus sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai un dzīvildze bez ķīmijterapijas. Skatīt rezultātus zemāk (4. tabulā).

Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu par 71% samazinājumu radioloģiskas progresēšanas vai nāves relatīvajā riskā, salīdzinot ar placebo [RA = 0,29 (95% TI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS mediāna bija 36,6 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzlutamīda grupā salīdzinot ar 14,7 mēnešiem (95% TI: 14,2; 15,0) placebo grupā. Atbilstošus MFS rezultātus arī novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās, tai skaitā PSADT (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem), demogrāfiskajos reģionos (Ziemeļamerikā, Eiropā, pārējā pasaulē), vecuma grupās (< 75 vai ≥ 75), kaulu mērķa aģenta lietošana (jā vai nē) (skatīt 5. attēlu).

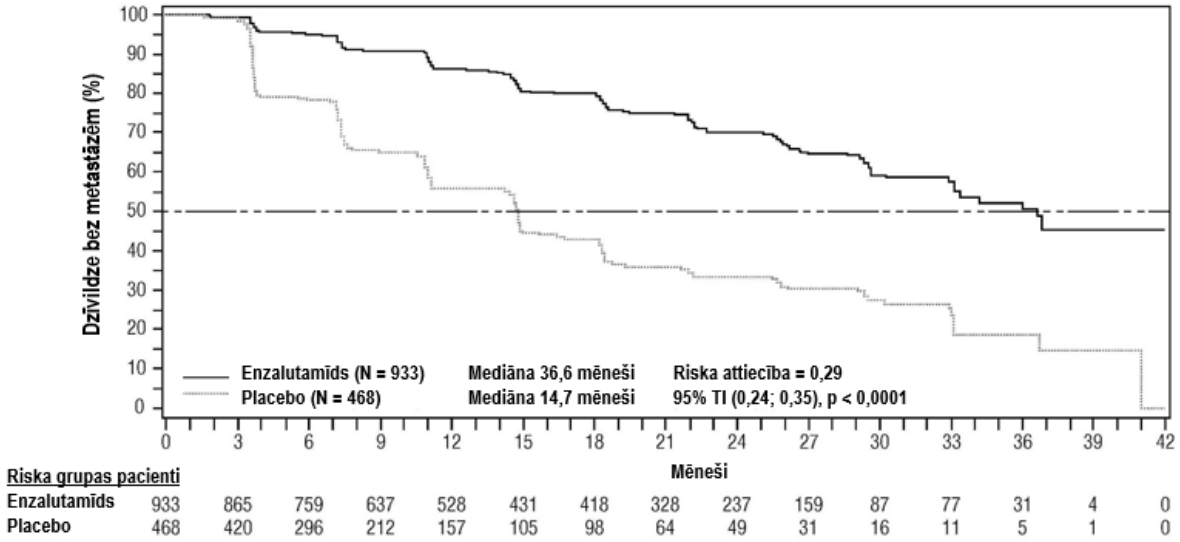
4. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds (N = 933)	**Placebo (N = 468)**
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez metastāzēm		
Gadījumu skaits (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	36,6 (33,1; NS)	14,7 (14,2; 15,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,29 (0,24; 0,35)	

p - vērtība[3]	*p* < 0,0001	
Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Kopējā dzīvildze[4]		
Gadījumu skaits (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	67,0 (64,0; NS)	56,3 (54,4; 63,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,734 (0,608; 0,885)	
p - vērtība[3]	*p* = 0,0011	
Laiks līdz PSA progresēšanai		
Gadījumu skaits (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	37,2 (33,1; NS)	3,9 (3,8; 4,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,07 (0,05; 0,08)	
p - vērtība[3]	*p* < 0,0001	
Laiks līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai		
Gadījumu skaits (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	39,6 (37,7; NS)	17,7 (16,2; 19,7)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,21 (0,17; 0,26)	
p - vērtība[3]	*p* < 0,0001	

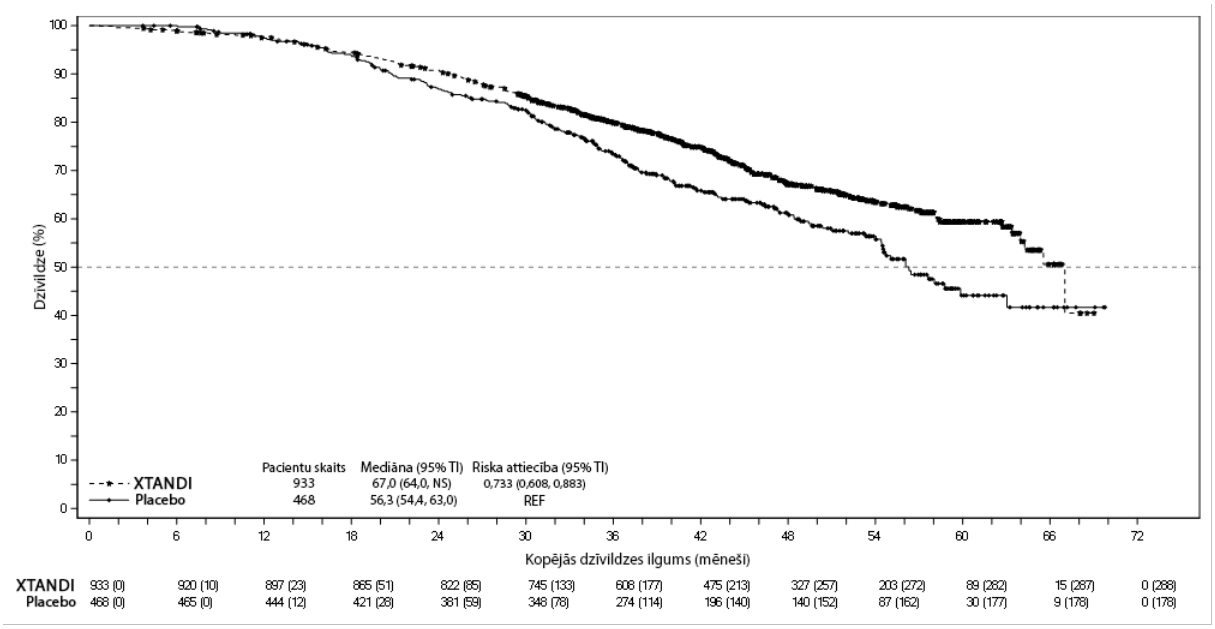
NS = Nav sasniegts.

1. Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.
2. RA noteikta ar Cox regresijas modeli (ar ārstēšanu, kā vienīgo kovariātu), kas stratificēts pēc PSA dubultošanās laika un kaulu mērķa aģenta iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas. RA salīdzinājumā ar placebo ir < 1, kas liecina par labu enzalutamīdam.
3. *p* - vērtība ir atvasināta no stratificētā *log-rank* testa pēc PSA dubultošanās laika (< 6 mēneši, ≥ 6 mēneši) un kaulu mērķa
aģenta iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas (jā, nē).
4. Pamatojoties uz iepriekš noteiktām starpposma analīzēm ar atskaites datumu 2019. gada 15. oktobris.



5. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez metastāzēm līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

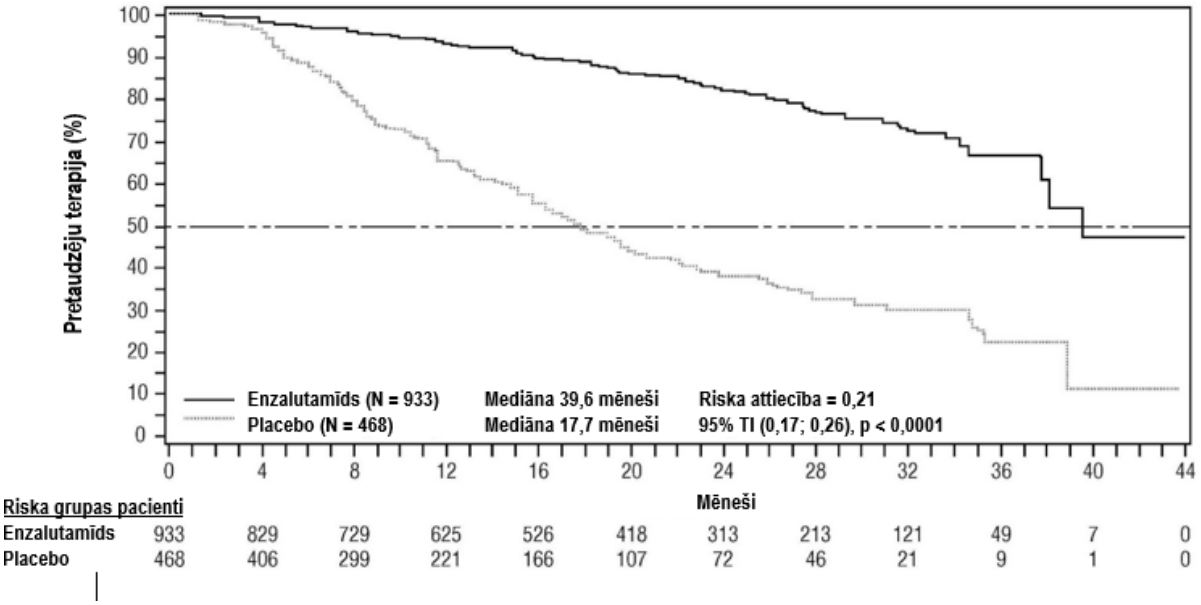
Kopējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kas tika veikta brīdī, kad bija novēroti 466 nāves gadījumi, pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt placebo, bija statistiski nozīmīgs kopējās dzīvildzes uzlabojums ar nāves iestāšanās riska samazinājumu par 26,6% [riska attiecība (RA) = 0,734, (95% TI: 0,608; 0,885), *p* = 0,0011] (skatīt 6. attēlu). Novērošanas laika mediāna bija attiecīgi 48,6 enzalutamīda un 47,2 mēneši placebo grupā. Trīsdesmit trīs procentu ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 65% ar placebo ārstēto pacientu saņēma vismaz vienu sekojošu pretaudzēju terapiju, kas var pagarināt kopējo dzīvildzi.



6. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu par 93% samazinājumu PSA progresēšanas relatīvajā riskā, salīdzinot ar placebo [RA = 0,07 (95% TI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Laika mediāna līdz PSA progresēšanai bija 37,2 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzalutamīda grupā pret 3,9 mēneši (95% TI: 3,8; 4,0) placebo grupā.

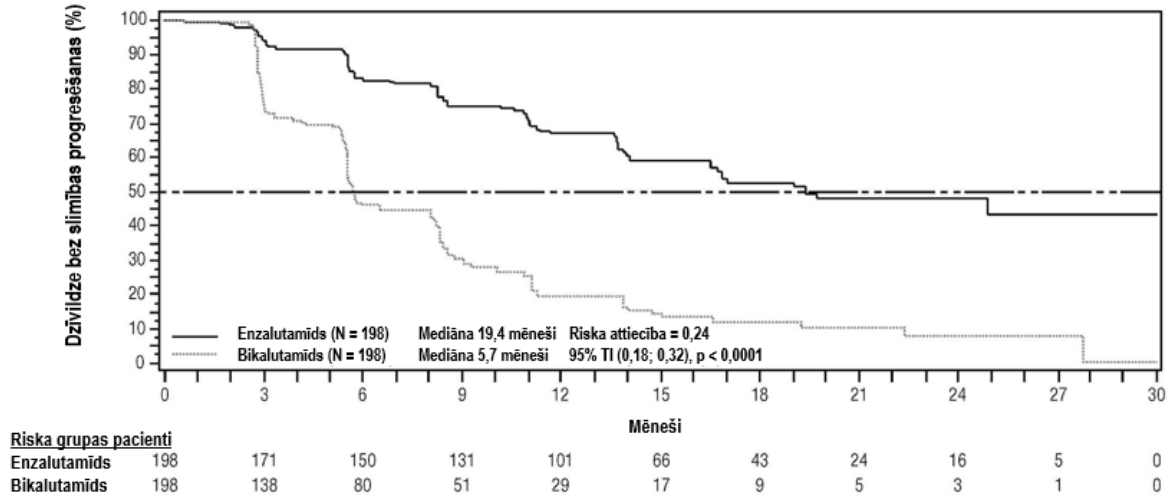
Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu laika aizkavēšanos līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai, salīdzinot ar placebo [RA = 0,21 (95% TI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Laika mediāna līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai bija 39,6 mēneši (95% TI: 37,7; NS) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 17,7 mēnešiem (95% TI: 16,2; 19,7) placebo grupā (skatīt 7. attēlu).



7. attēls. Kaplana-Meijera laika līkne līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-09 (STRIVE) pētījums (pacienti ar nemetastātisku/metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

STRIVE pētījumā piedalījās 396 pacienti ar nemetastātisku vai metastātisku CRPC, kuriem seroloģiski vai radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, neskatoties uz primāru androgēnu nomākšanas terapiju un kuri bija randomizēti, lai saņemtu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 198), vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 198). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs definēts kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskās progresēšanas pirmajam objektīvajam pierādījumam, PSA progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā. PFS mediāna bija 19,4 mēneši (95% TI: 16,5; nav sasniegts) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 5,7 mēnešiem (95% TI: 5,6; 8,1) bikalutamīda grupā [RA = 0,24 (95% TI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Enzalutamīda pastāvīgu pārākumu par bikalutamīdu dzīvildzē bez slimības progresēšanas (PFS) novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās. Nemetastātiskā apakšgrupā (n = 139) kopumā 19 no 70 (27,1%) pacientiem, kuri ārstējās ar enzalutamīdu un 49 no 69 (71,0%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar bikalutamīdu, novēroja PFS gadījumus (kopumā 68 gadījumi). Riska attiecība bija 0,24 (95% TI: 0,14; 0,42) un laika mediāna līdz PFS gadījumam nebija sasniegta enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 8,6 mēnešiem bikalutamīda grupā (skatīt 8. attēlu).



8. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne STRIVE pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

9785-CL-0222 (TERRAIN) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

TERRAIN pētījumā piedalījās 375 pacienti ar metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju un antiandrogēnu terapiju, un kuri tika randomizēti, lai saņemtu, vai 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 184) vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 191). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 15,7 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, salīdzinot ar 5,8 mēnešiem pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu [RA = 0,44 (95% TI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Dzīvildze bez slimības progresēšanas tika novērtēta pēc radioloģiskās slimības progresēšanas objektīva 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 norādītājās pacientu apakšgrupās.

MDV3100-03 (PREVAIL) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, 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 I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju slieksni. 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 ≥ 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.

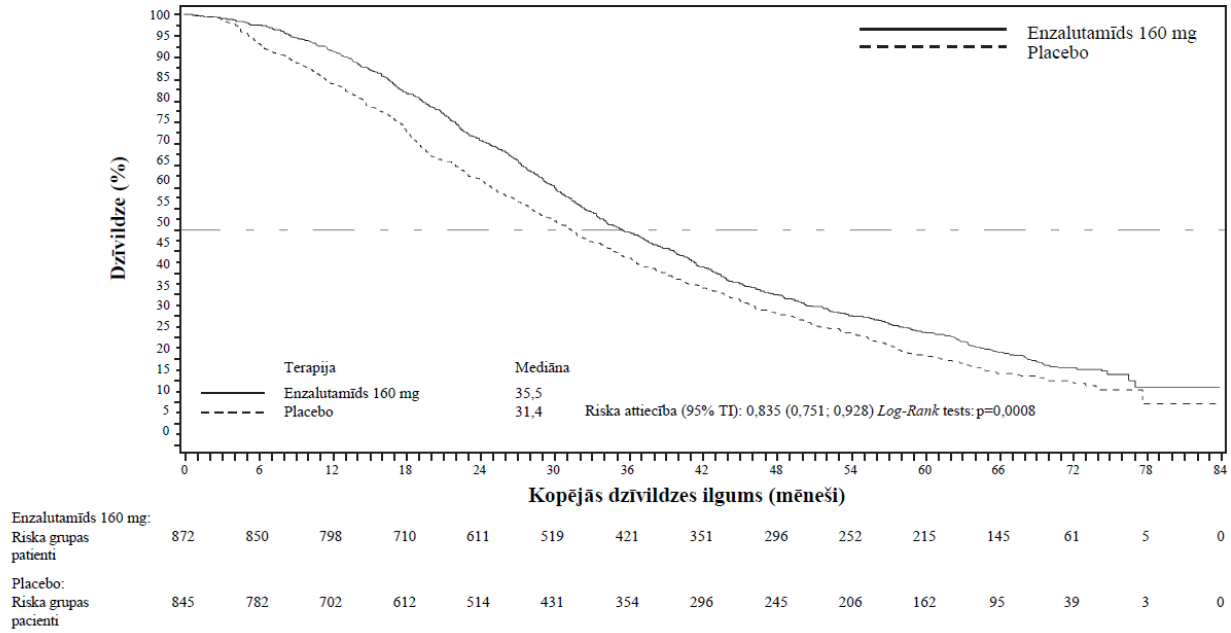
Iepriekš noteiktajā vispārējās dzīvildzes starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 540 nāves gadījumi, novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes uzlabošanos ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem, samazinot nāves iestāšanās risku par 29,4% [RA = 0,706 (95% TI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Pēc 784 nāves gadījumu novērošanas tika veikta koriģējošā dzīvildzes analīze. Šīs analīzes rezultāti bija līdzīgi starpposmu analīzes rezultātiem (5. tabula). 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.

5 gadu PREVAIL datu galīgā analīze uzrādīja statistiski nozīmīga kopējās dzīvildzes pieauguma saglabāšanos ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo [RA = 0,835; (95% TI: 0,75; 0,93); *p* - vērtība = 0,0008], neskatoties uz to, ka 28% pacientu no placebo grupas pārgāja uz enzalutamīda terapiju. 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 26% enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 21% placebo grupā.

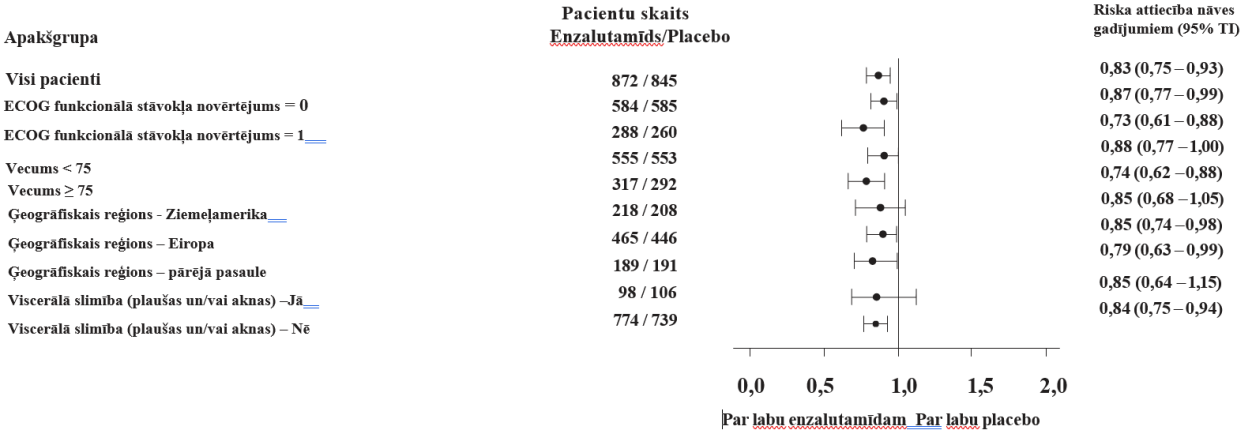
5. tabula. Vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	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[1]	*p* < 0,0001	
Riska attiecība (95% TI)[2]	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[1]	*p* = 0,0002	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,77 (0,67; 0,88)	
5 gadu dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	689 (79)	693 (82)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p - vērtība[1]	*p* = 0,0008	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,835 (0,75; 0,93)	

NS – nav sasniegts.
1. *p* – vērtība ir atvasināta no nestratificētā *log-rank* testa.
2. Riska attiecība ir atvasināta no nestratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.

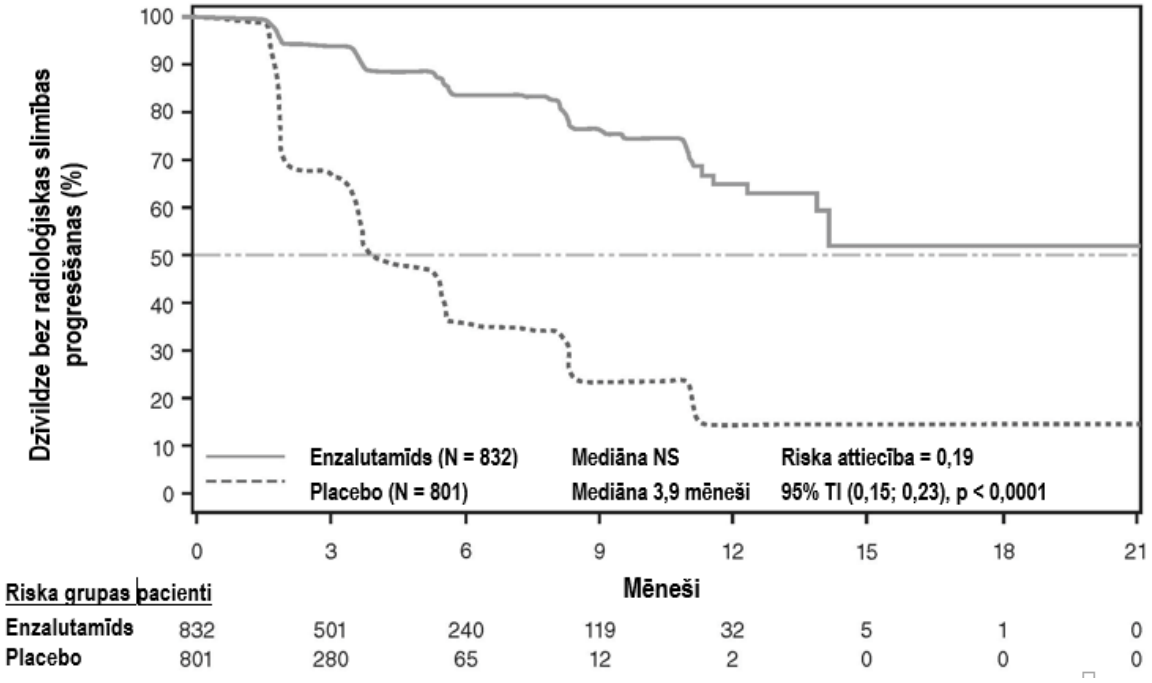


9. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes, pamatojoties uz 5 gadu dzīvildzes analīzi PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



10. attēls. 5 gadu vispārējās dzīvildzes analīze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

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 = 0,19 (95% TI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. 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) (11. 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 = 0,31 (95% TI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS mediāna bija 19,7 mēneši enzalutamīda grupā un 5,4 mēneši placebo grupā.



Uz primārās analīzes brīdi bija randomizēti 1633 pacienti.

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

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 = 0,35 (95% TI: 0,30; 0,40), $p <$ 0,0001].

Pacientu, ar izmērāmu 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: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. 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 ≥ 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 = 0,17 (95% TI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Ārstēšana ar enzalutamīdu par 37,5% samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 11,3 mēneši enzalutamīda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā.

CRPC2 (AFFIRM) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, 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 slieksni, 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 ≥ 45%), klīniski nozīmīgu sirds aritmiju vai AV blokādi (bez pastāvīga elektrokardiostimulatora).

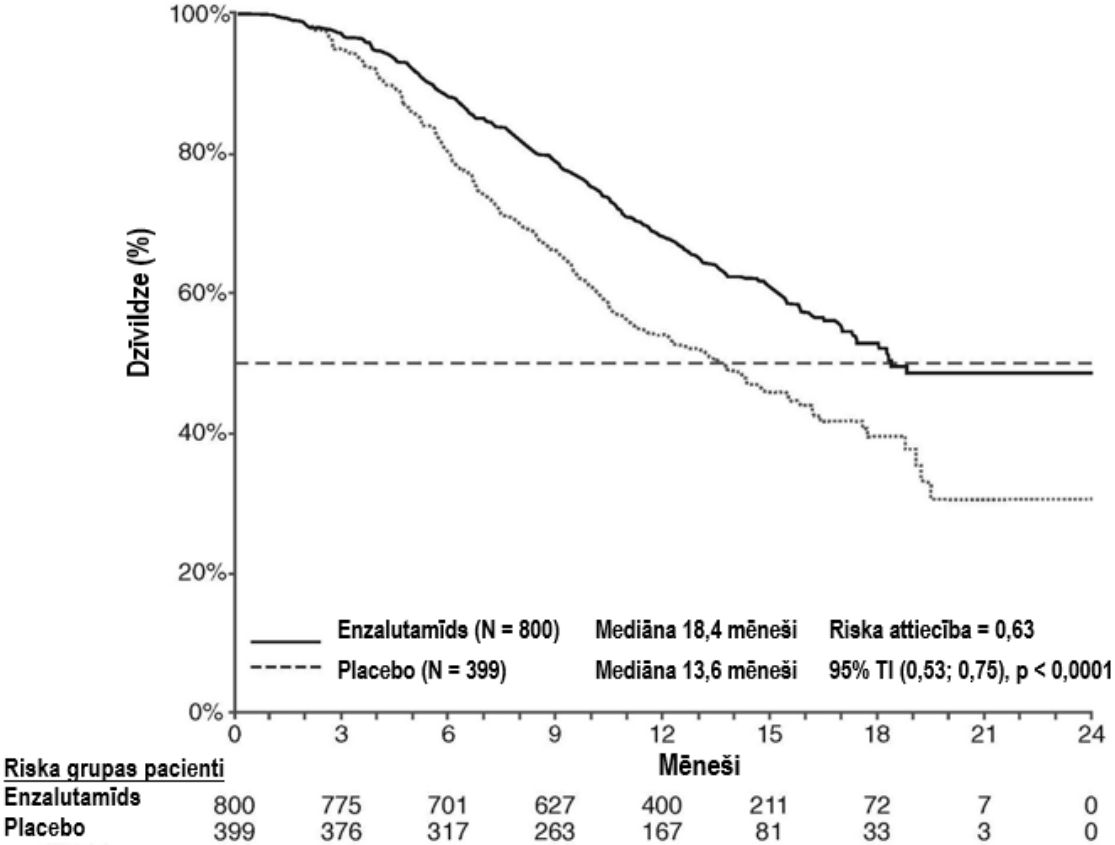
Iepriekš plānotā protokola starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, konstatēja statistiski ticamu labāku vispārējo dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinājumā ar placebo (6. tabula un 12. un 13. attēls).

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

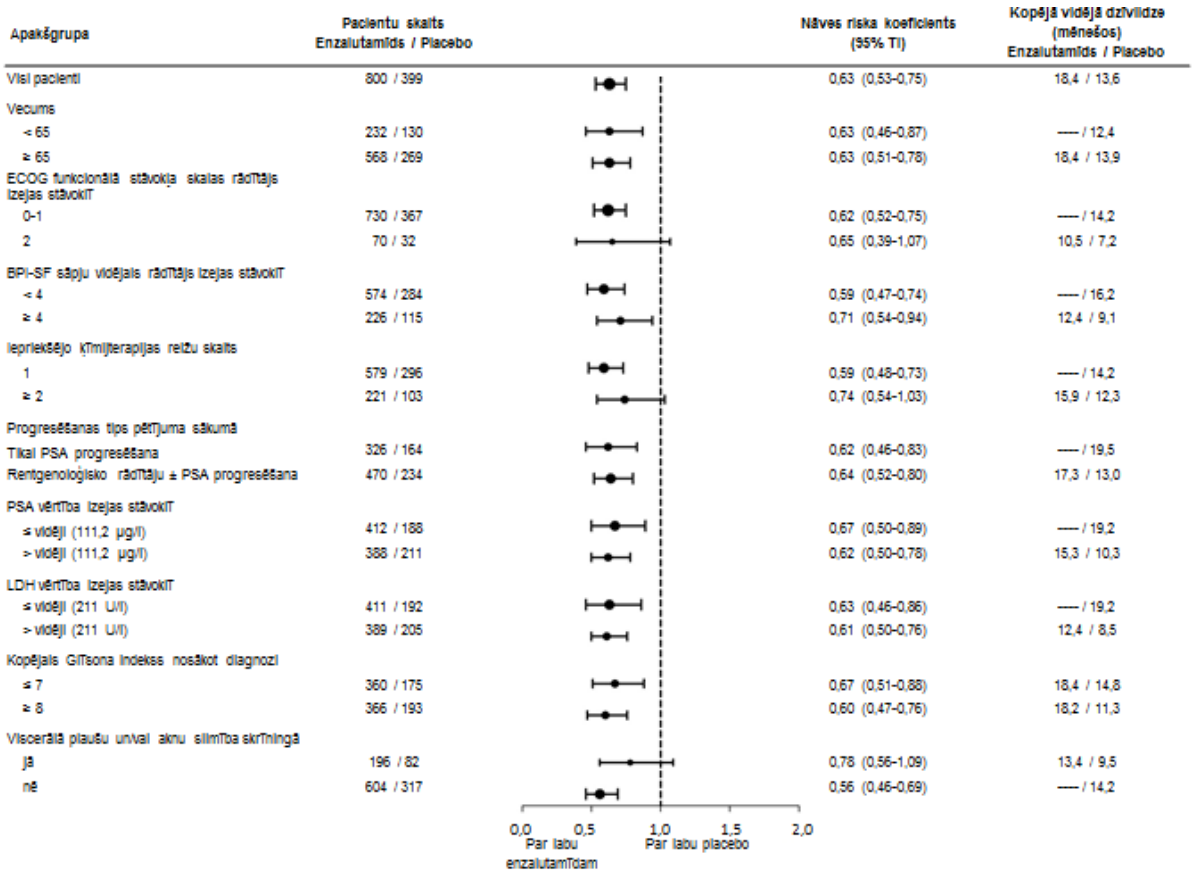
	Enzalutamīds (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Nāves gadījumi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,4 (17,3; NS)	13,6 (11,3; 15,8)
p - vērtība[1]	$p < 0,0001$	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,63 (0,53; 0,75)	

NS – nav sasniegts.

1. *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).
2. Riska attiecība noteikta ar stratificēto proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.



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



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

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

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 = 0,40 (95% TI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. 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 = 0,25 (95% TI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

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 = 0,69 (95% TI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. 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 rezistento 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 ≥ 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) bija 22,4% (95% TI: 17,0; 28,6). 69 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). 145 pacientiem bez iepriekšējas 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 5110 pacientiem, kuri kontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma enzalutamīdu, 3988 pacienti (78%) bija 65 gadus veci vai vecāki, un 1703 pacienti (33%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā šiem gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja nekādas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enzalutamīdam visās pediatriskās 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 emulģētāju/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 izkliedes tilpums (V/F) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 110 l (29% CV). Enzalutamīda izkliedes tilpums ir lielāks nekā kopējais organisma ūdens daudzums, kas liecina par plašu ārpus asinsvadu izkliedi. 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 ^{14}C-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 fēcēs (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 veseliem 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 veseliem 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 veseliem pacientiem.

Rase
Vairums pacientu (> 75%) kontrolētos klīniskajos pētījumos bija baltās rases pacienti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem no japāņu un ķīniešu pacientu ar prostatas vēzi pētījumiem, klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības populāciju vidū 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. Pētījumi par enzalutamīda ietekmi uz fertilitāti nav veikti, bet pētījumos ar žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) reproduktīvajā 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 reproduktīvo orgānu izmaiņas bija orgānu svara samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļa atrofiju. Pelēm (4 nedēļas) un suņiem (39 nedēļas) novēroja *Leidinga* šūnu hipertrofiju un/vai hiperplāziju. Papildu izmaiņas reproduktīvajos 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 reproduktīvajos 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 audu/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 ^{14}C-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.

In vitro un *in vivo* standarta baterijas testos enzalutamīds uzrādīja negatīvu genotoksicitāti. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēnu pelēm enzalutamīds neuzrādīja karcinogēnu potenciālu (neoplastisko atradumu trūkums) lietojot devas līdz pat 20 mg/kg dienā (AUC_{24h} ~ 317 µg.h/ml), kā rezultātā iedarbības līmeņi plazmā bija līdzīgi klīniskai iedarbībai (AUC_{24h} ~ 322 µg.h/ml) pacientiem ar mCRPC, kuri saņēma 160 mg dienā.

Žurkām, kuras divu gadu garumā saņēma enzalutamīda dienas devu, palielinājās neoplastiskās atrades biežums. Tostarp labdabīga timoma, krūts dziedzeru fibroadenoma, labdabīgi Leidiga šūnu audzēji sēkliniekos un urotēlija papiloma un urīnpūšļa karcinoma tēviņiem; labdabīga olnīcu granulozo šūnu audzējs mātītēm un hipofīzes distālās daļas adenoma abiem dzimumiem. Nevar izslēgt timomas, hipofīzes adenomas un krūts dziedzeru fibroadenomas, kā arī urotēlija papilomas un urīnpūšļa karcinomas nozīmīgumu cilvēkiem.

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 un citi norādījumi par rīkošanos

Ar Xtandi nedrīkst rīkoties personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un pelēm novērotu embriofetālo toksicitāti, Xtandi var kaitēt augļa attīstībai. Sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar bojātām vai atvērtām Xtandi kapsulām bez aizsardzības, piem., cimdiem. Skatīt 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošumu".

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

Reģistrācijas datums: 2013. gada 21. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. februāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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 (*enzalutamidum*).

Xtandi – 80 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 80 mg enzalutamīda (*enzalutamidum*).

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:

- kā monoterapija vai kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju pieaugušu vīriešu ar augsta riska bioķīmiski recidivējoša (BCR – *biochemical recurrent*) pret hormoniem jutīga nemetastātiska prostatas vēža (nmHSPC – *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai, kuri nav piemēroti glābšanas staru terapijai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (*mHSPC – metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- augsta riska, nemetastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (CRPC – *castration-resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska CRPC 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

Ārstēšana ar enzalutamīdu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam-speciālistam ar pieredzi prostatas vēža medikamentozajā ārstēšanā.

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

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

Pacienti ar augsta riska BCR nmHSPC var tikt ārstēti ar Xtandi ar LHRH analogu vai bez tā. Pacientiem, kuri saņem Xtandi ar LHRH analogu vai bez tā, ārstēšana var tikt pārtraukta, ja PSA nav nosakāms (< 0,2 ng/ml) pēc terapijas 36. nedēļas. Ārstēšana jāatsāk, kad PSA rādītājs paaugstinās līdz ≥ 2,0 ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi radikāla prostatektomija, vai ≥ 5,0 ng/ml pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi primārā staru terapija. Ja PSA ir nosakāms (≥ 0,2 ng/ml) pēc 36 nedēļu terapijas, ārstēšana ir jāturpina (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 CRPC, mHSPC vai augsta riska BCR mHSPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem.

Lietošanas veids
Xtandi paredzētas iekšķīgai lietošanai. Apvalkotās tabletes nedrīkst griezt, sasmalcināt vai košļāt, tās jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot pēc ēšanas vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. un 6.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krampju risks
Enzalutamīda lietošana ir saistīta ar krampju rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās krampji, jāpieņem individuāli.

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms
Saņemti 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.

Atkārtoti primārie ļaundabīgie audzēji
Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, ziņoja par atkārtotiem primāriem ļaundabīgajiem audzējiem. Klīnisko pētījumu 3. fāzes laikā visbiežāk ziņotie notikumi ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, un biežāk nekā placebo grupai, bija urīnpūšļa audzējs (0,3%), resnās zarnas adenokarcinoma (0,2%), pārejas šūnu karcinoma (0,2%) un ļaundabīga melanoma (0,2%).

Pacienti ir jāinformē, ka nekavējoties jāvēršas pie ārsta, gadījumā, ja viņiem, ārstēšanas ar enzalutamīdu laikā rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, makroskopiskā hematūrija vai citi simptomi, piemēram, dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

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) ≥ 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: izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu). Enzalutamīda lietošanas laikā ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs - *Severe cutaneous adverse reactions*). Nozīmējot zāles, pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem, un uzmanīgi jāuzrauga, vai nerodas ādas reakcijas.

Xtandi monoterapija pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC
Pētījuma EMBARK rezultāti uzrāda ka Xtandi monoterapijas veidā un kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju nav līdzvērtīgas ārstēšanas iespējas pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Xtandi lietošanu kombinācijā ar androgēnu nomākšanas terapiju uzskata par vēlamo ārstēšanas iespēju, izņemot gadījumus, kuros androgēnu nomākšanas terapijas pievienošana var izraisīt nepieņemamu toksicitāti vai risku.

Palīgvielas
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (mazāk nekā 23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz enzalutamīda iedarbību

CYP2C8 inhibitori
CYP2C8 ir svarīga nozīme 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 nozīme 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). Dažus transportierus var arī inducēt, piemēram, ar vairāku zāļu rezistenci saistīto proteīnu 2 (MRP2) 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%. UGT1A1arī 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/m^2 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 vienlaicīgi 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);
- pretkrampju līdzekļi (piem., karbamazepīns, klonazepāms, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piem., haloperidols);
- antitrombotiskie līdzekļi (piem., acenokumarols, varfarīns, klopidogrels);
- bēta 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);
- imūnsupresanti (piem., takrolims);
- protona sūkņa inhibitori (piem., omeprazols);

- CYP3A4 metabolizēti statīni (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. Pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot 160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu marķiera P-gp substrāta digoksīna devu, līdzsvara koncentrācijā novēroja enzalutamīda vieglu inhibējošu ietekmi uz P-gp. Digoksīna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 33% un 17%. 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 substrāti
Līdzsvara koncentrācijā enzalutamīds neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas attiecībā uz marķiera krūts vēža rezistences proteīna (BCRP – *breast cancer resistance protein*) substrāta rosuvastatīna iedarbību pacientiem ar prostatas vēzi, kuri pirms enzalutamīda lietošanas un vienlaicīgi ar tā lietošanu (vienlaicīga lietošana ilga vismaz 55 dienas, lietojot160 mg enzalutamīda vienu reizi dienā) saņēma vienu iekšķīgi lietojamu rosuvastatīna devu. Rosuvastatīna AUC samazinājās par 14%, kamēr C_{max} palielinājās par 6%. Ja BCRP substrāts tiek lietots vienlaicīgi ar Xtandi, deva nav jāpielāgo.

MRP2, OAT3 un OCT1 substrāti
Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt 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).

<u>Pārtikas ietekme uz enzalutamīda iedarbību</u>
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 4.3., 5.3. un 6.6. 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., 5.3. un 6.6. 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

Xtandi var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir ziņots par psihiskiem un neiroloģiskiem gadījumiem, tajā skaitā krampjiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jābrīdina par iespējamu psihiatrisku vai neiroloģisku notikumu potenciālo risku, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. 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, hipertensija, kaulu lūzumi un kritieni. Citas svarīgas nevēlamās blakusparādības ietver išēmisko sirds slimību un krampjus.

Krampjus novēroja 0,6% ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem, 0,1% ar placebo ārstētiem pacientiem un 0,3% ar bikalutamīdu ārstētiem pacientiem.

Saņemti 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 (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināms (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 zināms*: trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms*: sejas tūska, mēles tūska, lūpu tūska, rīkles tūska
Psihiskie traucējumi	Bieži: nemiers Retāk: redzes halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: galvassāpes, atmiņas traucējumi, amnēzija, uzmanības traucējumi, disgeizija, nemierīgo kāju sindroms, kognitīvie traucējumi Retāk: krampji[¥] Nav zināms*: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: išēmiskā sirds slimība[†] Nav zināms*: QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: karstuma viļņi, hipertensija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Nav zināms*: slikta dūša, vemšana, caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: sausa āda, nieze Nav zināms*: daudzformu eritēma, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: lūzumi[‡] Nav zināms*: mialģija, muskuļu spazmas, muskuļu vājums, muguras sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži: ginekomastija, krūtsgala sāpes[#], krūšu jutīgums[#]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: astēnija, nogurums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītās komplikācijas	Ļoti bieži: kritieni

* Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā.

¥ "Krampju" novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā (*SMOs – standardized MedDRA queries*), tai skaitā krampji, *grand mal* krampji, sarežģīti daļēji krampji, daļēji krampji un epilepsijas statuss. Retos gadījumos tas ietver krampjus ar komplikācijām, kas noved līdz nāvei.

† "Miokarda infarkta" un "Citu išēmisku sirds slimību" novērtēšana šaurā standartizētā MedDRA aptaujā, iekļaujot vēlamos terminus, kurus novēroja vismaz diviem pacientiem 3. fāzes randomizētos placebo kontrolētos pētījumos: stenokardija, koronāro artēriju slimība, miokarda infarkts, akūts miokarda infarkts, akūts koronārais sindroms, nestabila stenokardija, miokarda išēmija un koronāro artēriju ateroskleroze.

‡ Iekļauj visus vēlamos terminus ar vārdu kaulu "lūzums".

\# Blakusparādības ar enzalutamīda monoterapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Krampji

Kontrolētos klīniskajos pētījumos krampjus novēroja 31 pacientam (0,6%) no 5110 pacientiem, kuri vienu reizi dienā saņēma 160 mg enzalutamīda, turklāt krampji radās arī četriem pacientiem (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.

9785-CL-0403 (UPWARD) 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 slieksni, 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.

Išēmiskā sirds slimība
Randomizētos placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos išēmisko sirds slimību novēroja 3,5% pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu ar androgēnu nomākšanas terapiju (*ADT - androgen deprivation therapy*), salīdzinot ar 2% pacientiem, kuri saņēma placebo ar ADT. Četrpadsmit (0,4%) ar enzalutamīdu plus ADT ārstētiem pacientiem un 3 (0,1%) ar placebo plus ADT ārstētiem pacientiem bija išēmiska sirds slimība ar letālu iznākumu.

EMBARK pētījumā išēmiskā sirds slimība radās 5,4% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 9% pacientu, kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. Nevienam pacientam, kurš ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, nebija un vienam (0,3%) pacientam, kurš ārstēts ar enzalutamīda monoterapiju, bija išēmiskā sirds slimība ar letālu iznākumu.

Ginekomastija
EMBARK pētījumā ginekomastija (visas pakāpes) tika novērota 29 no 353 pacientiem (8,2%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 159 no 354 pacientiem (44,9%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes ginekomastija netika novērota nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un tika novērota 3 pacientiem (0,8%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūtsgala sāpes
EMBARK pētījumā krūtsgala sāpes (visas pakāpes) tika novērotas 11 no 353 pacientiem (3,1%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 54 no 354 pacientiem (15,3%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūtsgala sāpes netika novērotas nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Krūšu jutīgums
EMBARK pētījumā krūšu jutīgums (visas pakāpes) tika novērots 5 no 353 pacientiem (1,4%), kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu plus leiprolīdu, un 51 no 354 pacientiem (14,4%), kuri ārstēti ar enzalutamīda monoterapiju. 3. pakāpes vai augstākas pakāpes krūšu jutīgums netika novērots nevienam pacientam, kurš tika ārstēts ar enzalutamīdu plus leiprolīdu vai ar enzalutamīda monoterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām 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: hormonu antagonisti un līdzīgas vielas, antiandrogēni, 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, un kā rezultātā, 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 ≥ 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 ≥ 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 pazeminināšanās par ≥ 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bija 22,4%. Atbilstoši iepriekšējai ķīmijterapijai anamnēzē, pacientu procentuālais īpatsvars ar PSA līmeņa pazeminināšanos par ≥ 50% bija 22,1% un 23,2% pacientu attiecīgi grupās bez iepriekšējas ķīmijterapijas un ar iepriekšēju ķīmijterapiju.

Nemetastātiskā un metastātiskā CRPC MDV3100-09 klīniskā pētījumā (STRIVE) pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku kopējā apstiprināta PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā samazināšanās par ≥ 50%, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu, 81,3% pret 31,3% (starpība = 50,0%, $p < 0,0001$).

Nemetastātiskā CRPC MDV3100-14 klīniskā pētījumā (PROSPER), pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, novēroja būtiski augstāku apstiprināta PSA atbildes reakcijas rādītāju (definēts kā

samazināšanās par ≥ 50%, salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 76,3% pret 2,4% (starpība = 73,9%, $p < 0,0001$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Enzalutamīda efektivitāte tika pierādīta trijos randomizētos, placebo kontrolētos, daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] pacientiem ar progresējošu prostatas vēzi, kuriem slimība progresēja, lietojot androgēnu nomākšanas terapiju [LHRH analogus vai pēc abpusējas orhektomijas]. PREVAIL pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš nesaņēma ķīmijterapiju, turpretim AFFIRM pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku CRPC, kuri iepriekš saņēma docetakselu; un PROSPER pētījumā piedalījās pacienti ar nemetastātisku CRPC. Efektivitāte tika pierādīta pacientiem ar mHSPC vienā randomizētā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Citā randomizētā, placebo kontrolētā daudzcentru, 3. fāzes klīniskajā pētījumā [MDV3100-13 (EMBARK)] tika pierādīta efektivitāte pacientiem ar augsta riska BCR nmHSPC. Visi pacienti tika ārstēti ar LHRH analogu vai tiem bija veikta abpusēja orhektomija, ja nav norādīts citādi.

Aktīvās terapijas grupās Xtandi nozīmēja iekšķīgi, 160 mg devā vienu reizi dienā. Piecos klīniskajos pētījumos (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM un PREVAIL) pacientiem, kas saņēma placebo kontrolgrupā, un pacientiem nebija jālieto prednizons.

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

MDV3100-13 (EMBARK) pētījums (pacienti ar augsta riska BCR nemetastātisku HSPC)

EMBARK pētījumā piedalījās 1068 pacienti ar augsta riska BCR nmHSPC, kuri tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā vienlaikus ar ADT (N = 355), enzalutamīdu iekšķīgi, lietojot 160 mg devu vienu reizi dienā kā atklātu monoterapiju (N = 355) vai placebo iekšķīgi vienu reizi dienā vienlaikus ar ADT (N = 358) (ADT definēta kā leiprolīds). Visiem pacientiem tika veikta iepriekšējā galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju vai staru terapiju (tostarp brahiterapiju), vai abas ārstnieciskos nolūkos. Pacientiem bija nepieciešams nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (BICR – *blinded independent central review*) un augsta riska bioķīmiskais recidīvs (definēts ar PSA dubultošanās laiku ≤ 9 mēneši). Pacientiem bija arī nepieciešamas PSA vērtības ≥ 1 ng/ml, ja viņiem iepriekš bija veikta radikāla prostatektomija (ar staru terapiju vai bez tās) kā primārā terapija prostatas vēža ārstēšanai, vai PSA vērtības vismaz 2 ng/ml virs zemāka līmeņa, ja viņiem iepriekš bija veikta tikai staru terapija. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem anamnēzē iepriekš bija veikta prostatektomija un kuri bija piemēroti kandidāti glābšanas staru terapijai pēc pētnieka vērtējuma.

Pacienti tika iedalīti pēc PSA rādītāja atlases laikā (≤ 10 ng/ml salīdzinājumā ar > 10 ng/ml), PSA dubultošanās laika (≤ 3 mēneši salīdzinājumā ar > 3 mēnešiem līdz ≤ 9 mēnešiem) un iepriekšējās hormonālās terapijas (ar iepriekšējo hormonālo terapiju salīdzinājumā bez iepriekšējās hormonālās terapijas). Pacientiem, kuriem PSA vērtības nebija nosakāmas (< 0,2 ng/ml) 36. nedēļā, ārstēšana tika apturēta 37. nedēļā un pēc tam atkārtoti atsākta, kad PSA vērtības paaugstinājās līdz ≥ 2,0 ng/ml pacientiem ar iepriekšēju prostatektomiju vai ≥ 5,0 ng/ml pacientiem bez iepriekšējas prostatektomijas. Pacientiem, kuriem PSA vērtības bija nosakāmas 36. nedēļā (≥ 0,2 ng/ml), ārstēšanu turpināja bez apturēšanas līdz pastāvīgas ārstēšanas pārtraukšanas kritēriju sasniegšanai. Ārstēšana tika neatgriezeniski pārtraukta, kad radioloģiskas progresēšanas attīstība tika apstiprināta ar centrālo pārskatu pēc sākotnējās vietējās nolasīšanas.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti starp trim ārstēšanas grupām. Kopējā vecuma mediāna randomizācijas brīdī bija 69 gadi (diapazons: no 49,0 līdz 93,0). Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rases pacienti (83,2%); 7,3% bija aziātu rases pacienti, un 4,4%

bija melnās rases pacienti. PSA dubultlaika mediāna bija 4,9 mēneši. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš bija veikta galīgā terapija ar radikālo prostatektomiju, 75% pacientu iepriekš bija veikta staru terapija (tai skaitā brahiterapija), un 49% pacientu iepriekš bija veikti abu terapiju veidi. Trīsdesmit diviem procentiem pacientu bija Glīsona indekss ≥ 8. Pētījuma sākumā 92% pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (ECOG PS – *Eastern Cooperative Oncology Group*) novērtējums bija 0, un 8% pacientu tas bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (MFS – *metastasis-free survival*) pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīdu ar ADT, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT, bija primārais mērķa kritērijs. Dzīvildze bez metastāzēm tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskai progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

Daudzkārtīgi pārbaudītie sekundārie mērķa kritēriji, kas tika novērtēti, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai un kopējā dzīvildze. Cits daudzkārtīgi pārbaudītais sekundārais mērķa kritērijs bija MFS pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu enzalutamīda monoterapiju, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo ar ADT.

Enzalutamīds plus ADT un kā monoterapija uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu MFS salīdzinājumā ar placebo plus ADT. Galvenie efektivitātes rezultāti ir uzrādīti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu plus ADT, placebo ar ADT vai ar enzalutamīda monoterapiju, EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	**Placebo ar ADT (N = 358)**	**Enzalutamīda monoterapija (N = 355)**
Dzīvildze bez metastāzēm[1]			
Gadījumu skaits (%)[2]	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (85,1; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* = 0,0049
Laiks līdz PSA progresēšanai[6]			
Gadījumu skaits (%)[2]	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* < 0,0001
Laiks līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai			
Gadījumu skaits (%)[7]	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	76,2 (71,3; NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* < 0,0001	--	*p* < 0,0001

	Enzalutamīds ar ADT (N = 355)	Placebo ar ADT (N = 358)	Enzalutamīda monoterapija (N = 355)
Kopējā dzīvildze[8]			
Gadījumu skaits (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediāna, mēneši (95% TI)[3]	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)	NS (NS, NS)
Riska attiecība relatīvi placebo ar ADT (95% TI)[4]	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p - vērtība salīdzināšanai ar placebo ar ADT[5]	*p* = 0,0153[9]	--	*p* = 0,2304[9]

NR = Nav sasniegts.

[1] Novērošanas laika mediāna — 61 mēnesis.

[2] Pamatojoties uz visagrāko veicinošo notikumua (radioloģiska progresēšana vai nāve).

[3] Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.

[4] Riska attiecība ir balstīta uz Koksa (*Cox*) regresijas modeli, kas stratificēts pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējās hormonālas terapijas.

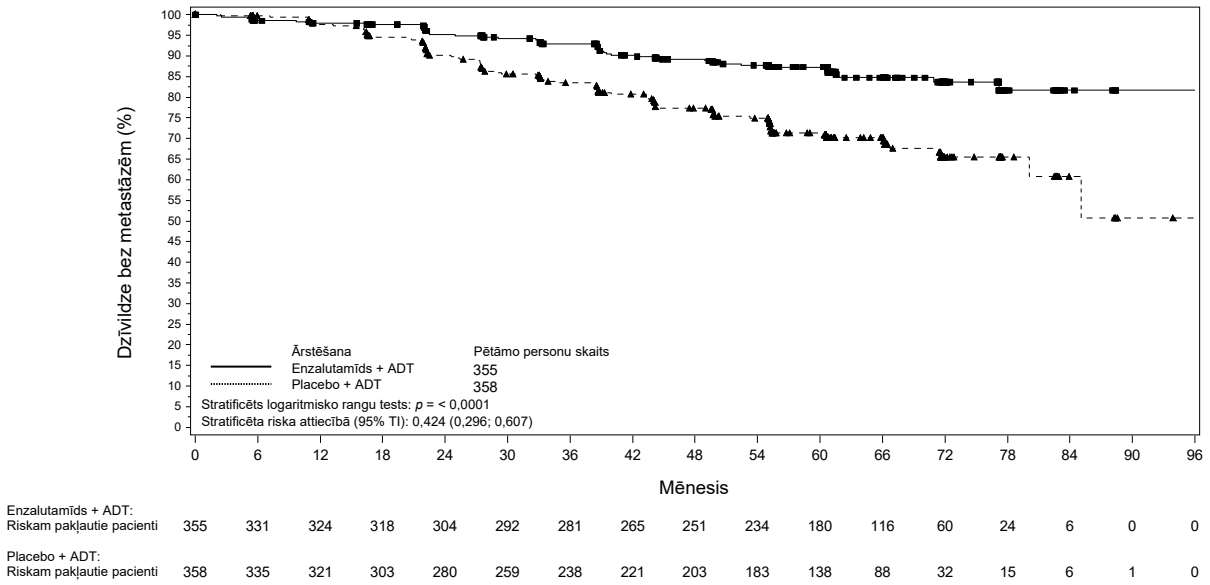
[5] Divpusējā *p* - vērtība ir balstīta uz stratificētu *long-rank* testu pēc PSA rādītāja atlases laikā, PSA dubultošanās laika vai iepriekšējas hormonālas terapijas.

[6] Pamatojoties uz PSA progresēšanu atbilstoši Priekšdziedzera vēža klīnisko pētījumu 2. darba grupas *(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) a*kritērijiem.

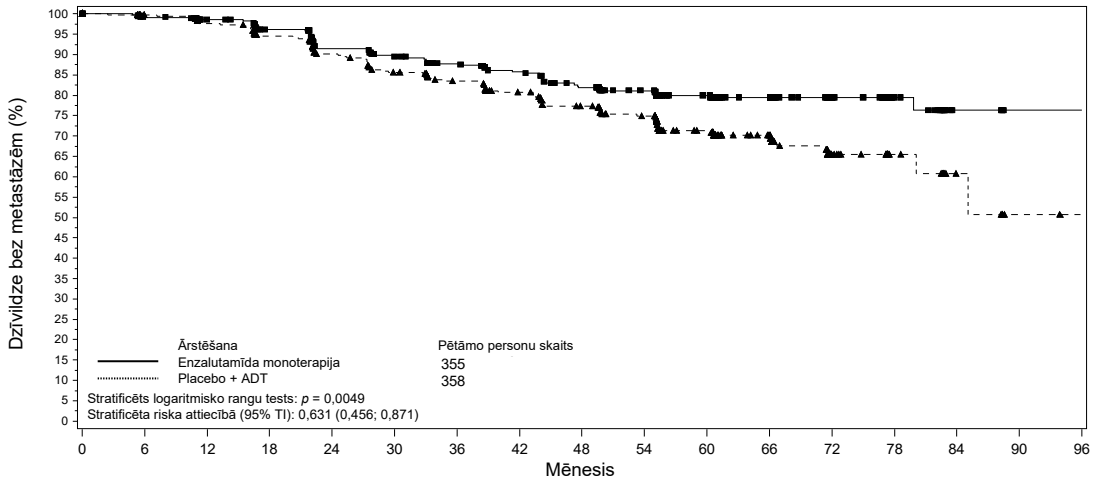
[7] Pamatojoties uz pirmo prostatas vēža pretaudzēju terapijas lietošanu pēc sākotnējā stāvokļa.

[8] Pamatojoties uz iepriekš noteikto starpposma analīzi ar datu apkopošanas datumu 2023. gada 31. janvāris un novērošanas laika mediānu — 65 mēneši.

[9] Rezultāts neatbilda iepriekš noteiktajam divpusējam nozīmīguma līmenim $p \leqslant 0{,}0001$.



1. attēls. Kaplana-Meijera MFS līkne enzalutamīda ar ADT salīdzinājumā ar placebo ar ADT ārstēšanas grupās EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



Enzalutamīda monoterapija: Riskam pakļautie pacienti	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Placebo + ADT: Riskam pakļautie pacienti	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

2. attēls. Kaplana-Meijera MFS līkne enzalutamīda monoterapijas salīdzinājumā ar placebo ar ADT ārstēšanas grupās EMBARK pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Pēc ADT kā enzalutamīdu ar ADT vai placebo ar ADT ievadīšanas, testosterona līmenis strauji samazinājās līdz kastrācijas līmenim un saglabājās zemā līmenī līdz ārstēšanas pārtraukšanai 37. nedēļā. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas testosterona līmenis pakāpeniski palielinājās līdz gandrīz sākotnēnjam līmenim. Pēc ārstēšanas atsākšanas tas atkal samazinājās līdz kastrācijas līmenim. Enzalutamīda monoterapijas grupā testosterona līmenis palielinājās pēc ārstēšanas uzsākšanas un atgriezās sākotnējā stāvokļa līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tas atkal palielinājās pēc ārstēšanas ar enzalutamīdu atsākšanas.

9785-CL-0335 (ARCHES) pētījums (pacienti ar metastātisku HSPC)

ARCHES pētījumā piedalījās 1150 pacienti ar mHSPC, kuri bija randomizēti 1:1, lai saņemtu ārstēšanu ar enzalutamīdu ar ADT vai placebo ar ADT (ADT definēta kā LHRH analogs vai abpusēja orhektomija). Pacienti saņēma 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 574) vai placebo (N = 576).

Piemēroti bija pacienti ar metastātisku prostatas vēzi, kuru dokumentēja pēc pozitīvas atrades kaulu skenēšanā (kaulu bojājumiem) vai metastātiskiem bojājumiem datortomogrāfijā (CT - *computed tomography*) vai magnētiskās rezonanses attēldiagnostikā (*MRI – magnetic resonance imaging*) (mīkstajiem audiem). Pacienti, kuriem slimības izplatība aprobežojās ar iegurņa limfmezgliem, nebija piemēroti. Pacientiem bija atļauts saņemt līdz 6 docetaksela terapijas cikliem ar pēdējo terapijas lietošanas reizi 2 mēnešu laikā no 1. dienas un bez slimības progresēšanas pierādījumiem docetaksela terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas. Bija izslēgti pacienti ar zināmām metastāzēm galvas smadzenēs vai ar aizdomām par tām, vai aktīvu leptomeningeālo slimību, vai ar krampjiem vai jebkādiem stāvokļiem, kuri var veicināt krampjus, anamnēzē.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna pēc randomizācijas bija 70 gadi abās ārstēšanas grupās. Lielākā daļa pacientu kopējā populācijā bija baltās rasas pacienti (80,5%); 13,5% bija aziātu rases pacienti un 1,4% bija melnās rases pacienti. Pētījumaā sākumā 78% pacientu Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa (*ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group*) novērtējums bija 0, un 22% pacientu tas bija 1. Pacienti tika stratificēti pēc maza *vs* liela slimības apjoma un iepriekšējas docetaksela terapijas prostatas vēža ārstēšanai. Trīsdesmit septiņiem procentiem pacientu bija mazs slimības apjoms un 63% pacientu bija liels slimības apjoms. Astoņdesmit divi procenti pacientu pirms tam nebija

saņēmuši docetaksela terapiju, 2% bija saņēmuši no 1 līdz 5 cikliem un 16% bija saņēmuši 6 iepriekšējus ciklus. Ārstēšana ar vienlaikus lietotu docetakselu nebija atļauta.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS), pamatojoties uz neatkarīgu centrālo pārskatu, bija primārais mērķa kritērijs, definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas objektīvajam pierādījumam vai nāvei (jebkāda iemesla dēļ no randomizācijas līdz 24 nedēļām pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas), atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais.

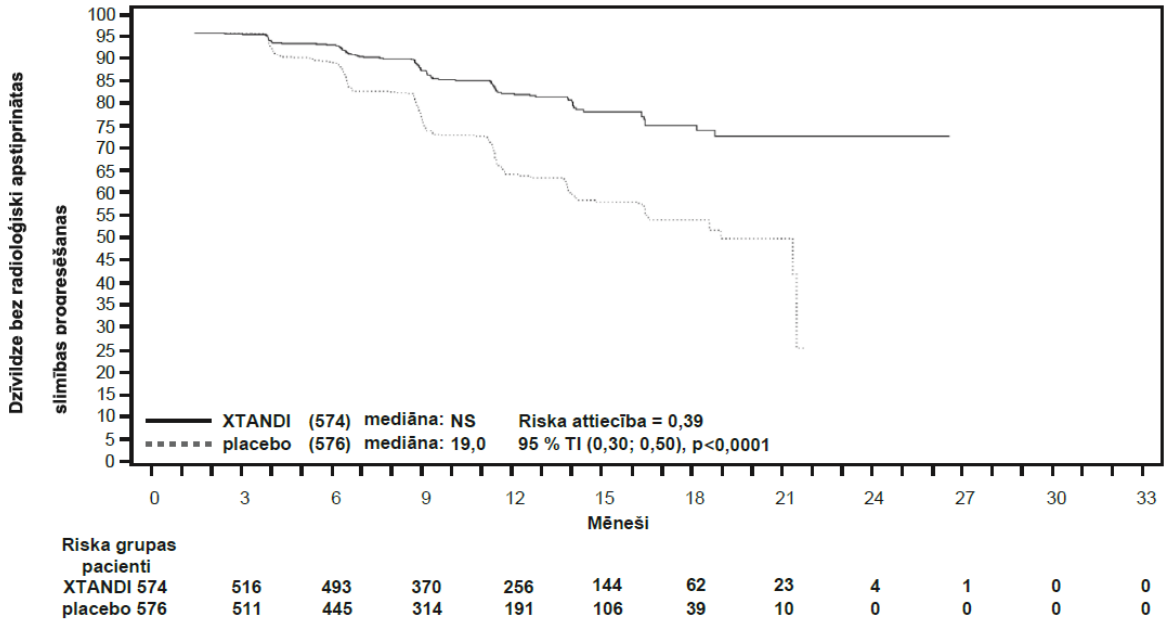
Enzalutamīds uzrādīja statistiski nozīmīgu rPFS notikuma riska samazinājumu par 61%, salīdzinot ar placebo [RA = 0,39 (95% TI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Atbilstošus rPFS rezultātus novēroja pacientiem ar lielu *vs* mazu slimības apjomu un pacientiem ar iepriekšēju docetaksela terapiju vai bez tās. Laika mediāna līdz rPFS notikumam netika sasniegta enzalutamīda grupā un bija 19,0 mēneši (95% TI: 16,6; 22,2) placebo grupā.

3. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientiem, kas tika ārstēti ar enzalutamīdu vai placebo ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds ar ADT (N = 574)	**Placebo ar ADT (N = 576)**
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	NS	19,0 (16,6; 22,2)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,39 (0,30; 0,50)	
p - vērtība[2]	$p < 0,0001$	

NS = Nav sasniegts.

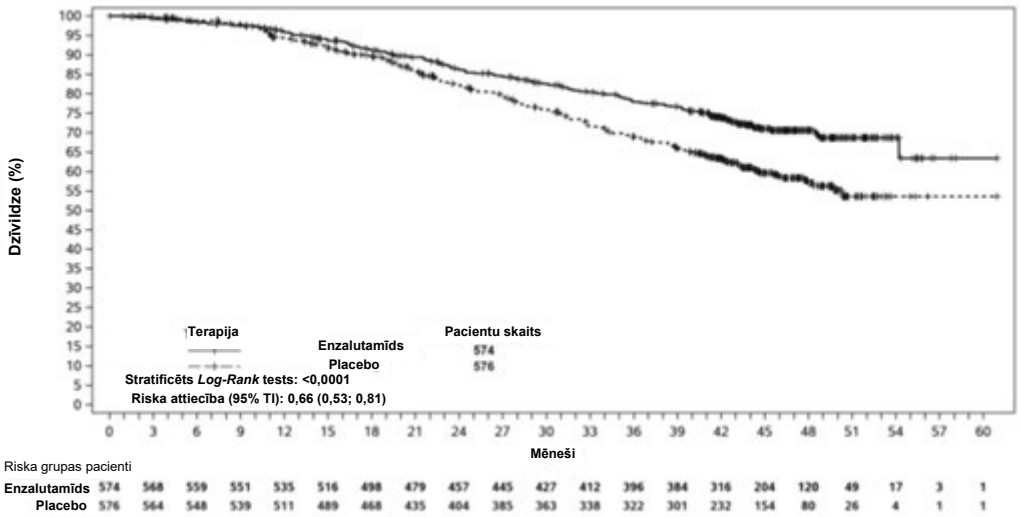
1. Aprēķināts, lietojot Brukmeijera–Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.
2. Stratificēts pēc slimības apjoma (mazs *vs* liels) un iepriekšējas docetaksela lietošanas (jā vai nē).



3. attēls. Kaplana-Meijera rPFS līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, ietvēra laiku līdz PSA progresēšanai, laiku līdz jaunas pretaudzēju terapijas uzsākšanai, nenosākamu PSA līmeni (samazinājums līdz < 0,2 µg/l) un objektīvo atbildes reakcijas rādītāju (RECIST 1.1. pamatojoties uz neatkarīgo pārskatu). Visiem šiem sekundārajiem mērķa kritērijiem novēroja statistiski nozīmīgu uzlabojumu pacientiem, kuri tika ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinot ar placebo.

Cits galvenais sekundārais mērķa kritērijs, kas tika novērtēts pētījumā, bija vispārējā dzīvildze. Iepriekš norādītajā vispārējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kas veikta, kad tika novērotas 356 nāves, statistiski nozīmīgs 34% samazinājums nāves gadījumu skaitā tika demonstrēts grupā, kas randomizēta saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar grupu, kas randomizēta saņemt placebo [RA = 0,66, (95% TI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Vispārējā dzīvildzes laika mediāna netika sasniegta nevienā ārstēšanas grupā. Aprēķinātā novērošanas laika mediāna visiem pacientiem bija 44,6 mēneši (4. attēls).



4. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līkne ARCHES pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-14 (PROSPER) pētījums (pacienti ar nemetastātisku CRPC)

PROSPER pētījumā piedalījās 1401 pacients ar bezsimptomu, augsta riska, nemetastātisku CRPC, kas turpināja androgēnu nomākšanās terapiju (ADT; definētu kā LHRH analogu vai viņiem iepriekš bija veikta abpusēja orhektomija). Pacientiem bija nepieciešams, lai PSA dubultlaiks ir ≤ 10 mēnešiem, PSA ≥ 2 ng/ml un nemetastātiskās slimības apstiprinājums ar maskētu, neatkarīgu centrālo pārskatu (*BICR – blinded independent central review*).

Pētījumā iekļāva pacientus ar vieglu vai vidēju sirds mazspēju (NYHA I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju slieksni. Pacienti ar krampjiem anamnēzē, stāvokli, kas var veicināt krampjus vai ar noteiktu iepriekšēju prostatas vēža terapiju (piem., ķīmijterapiju, ketokonazola, abiraterona acetāta, aminoglutetimīda un/vai enzalutamīda) tika izslēgti no pētījuma.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu lietojamu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (N = 933), vai placebo (N = 468). Pacienti tika stratificēti pēc prostatas specifiskā antigēna (*PSA – prostate specific antigen*) dubultlaika (*PSADT - prostate specific antigen doubling time*) (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem) un kaulu mērķa aģenta lietošanas (jā vai nē).

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi bija labi līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna pēc randomizācijas bija 74 gadi enzalutamīda grupā un 73 gadi placebo grupā. Lielākā daļa pacientu (aptuveni 71%) pētījumā bija baltās rases pacienti; 16% bija aziātu rases pacienti un 2% bija melnās rases pacienti. Astoņdesmit vienam procentam (81%) pacientu Austrumu

onkoloģijas sadarbības grupas (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0, un 19% pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 1.

Dzīvildze bez metastāzēm (*MFS – metastasis-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs definēts, kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai slimības progresēšanai vai nāvei 112 dienu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas, atkarībā no tā, kurš no tiem notika pirmais. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji, kurus novērtēja pētījumā, bija laiks līdz PSA progresēšanai, laiks līdz pirmajai pretaudzēju terapijas uzsākšanai (*TTA - time to first use of new antineoplastic therapy*), kopējā dzīvildze (*OS – overall survival*). Papildus sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai citotoksiskās ķīmijterapijas uzsākšanai un dzīvildze bez ķīmijterapijas. Skatīt rezultātus zemāk (4. tabulā).

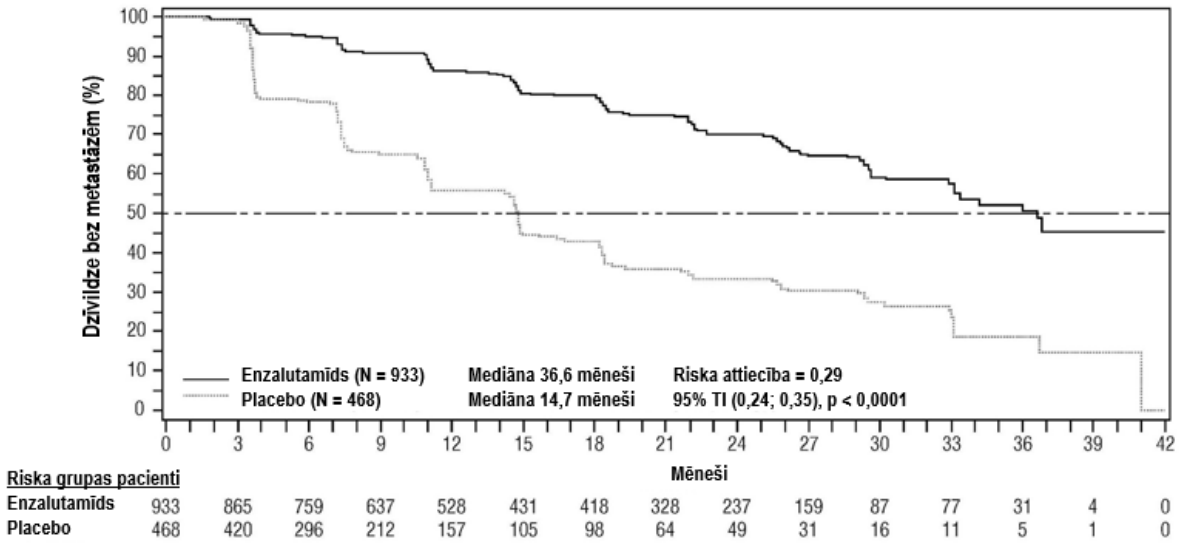
Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu par 71% samazinājumu radioloģiskas progresēšanas vai nāves relatīvajā riskā, salīdzinot ar placebo [RA = 0,29 (95% TI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS mediāna bija 36,6 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzlutamīda grupā salīdzinot ar 14,7 mēnešiem (95% TI: 14,2; 15,0) placebo grupā. Atbilstošus MFS rezultātus arī novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās, tai skaitā PSADT (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēnešiem), demogrāfiskajos reģionos (Ziemeļamerikā, Eiropā, pārējā pasaulē), vecuma grupās (< 75 vai ≥ 75), kaulu mērķa aģenta lietošana (jā vai nē) (skatīt 5. attēlu).

4. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

	Enzalutamīds (N = 933)	**Placebo (N = 468)**
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez metastāzēm		
Gadījumu skaits (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	36,6 (33,1; NS)	14,7 (14,2; 15,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,29 (0,24; 0,35)	
p - vērtība[3]	$p < 0,0001$	
Kopējā dzīvildze[4]		
Gadījumu skaits (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	67,0 (64,0; NS)	56,3 (54,4; 63,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,734 (0,608; 0,885)	
p - vērtība[3]	$p = 0,0011$	
Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
Laiks līdz PSA progresēšanai		
Gadījumu skaits (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	37,2 (33,1; NS)	3,9 (3,8; 4,0)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,07 (0,05; 0,08)	
p - vērtība[3]	$p < 0,0001$	
Laiks līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai		
Gadījumu skaits (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediāna, mēneši (95% TI)[1]	39,6 (37,7; NS)	17,7 (16,2; 19,7)
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,21 (0,17; 0,26)	
p - vērtība[3]	$p < 0,0001$	

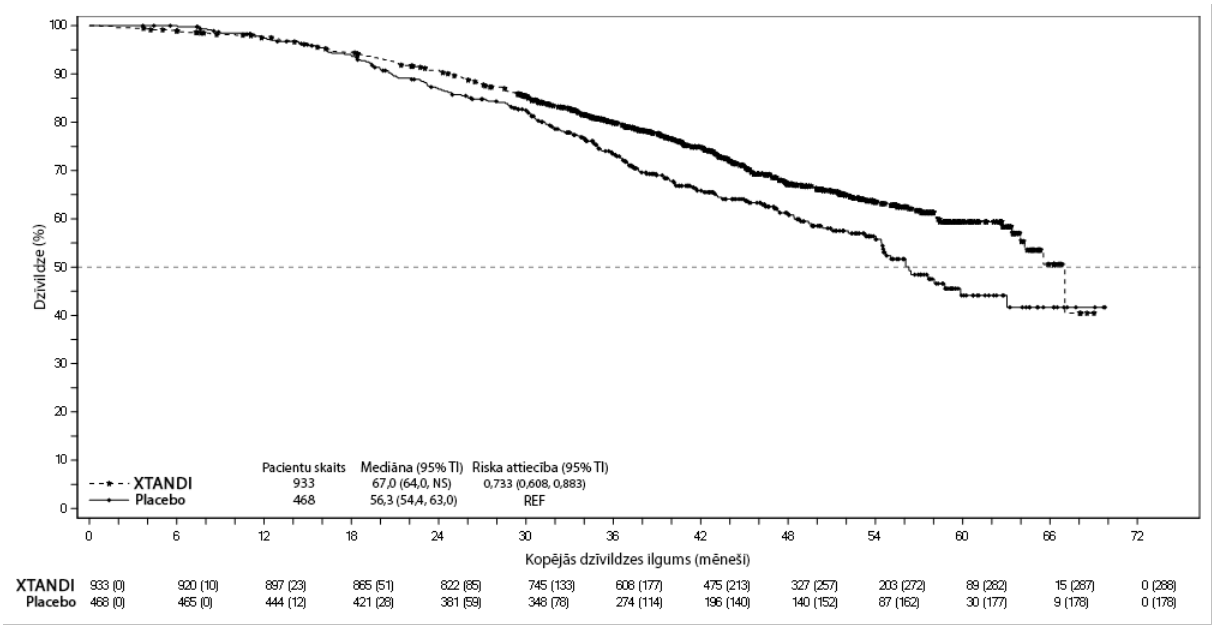
NS = Nav sasniegts.

1. Pamatojoties uz Kaplana-Meijera aprēķiniem.
2. RA noteikta ar Cox regresijas modeli (ar ārstēšanu, kā vienīgo kovariātu), kas stratificēts pēc PSA dubultošanās laika un kaulu mērķa aģenta iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas. RA salīdzinājumā ar placebo ir < 1, kas liecina par labu enzalutamīdam.
3. *p* - vērtība ir atvasināta no stratificētā *log-rank* testa pēc PSA dubultošanās laika (< 6 mēneši, ≥ 6 mēneši) un kaulu mērķa aģenta iepriekšējas vai vienlaicīgas lietošanas (jā, nē).
4. Pamatojoties uz iepriekš noteiktām starpposma analīzēm ar atskaites datumu 2019. gada 15. oktobris.



5. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez metastāzēm līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Kopējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kas tika veikta brīdī, kad bija novēroti 466 nāves gadījumi, pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt enzalutamīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt placebo, bija statistiski nozīmīgs kopējās dzīvildzes uzlabojums ar nāves iestāšanās riska samazinājumu par 26,6% [riska attiecība (RA) = 0,734, (95% TI: 0,608; 0,885), *p* = 0,0011] (skatīt 6. attēlu). Novērošanas laika mediāna bija attiecīgi 48,6 enzalutamīda un 47,2 mēneši placebo



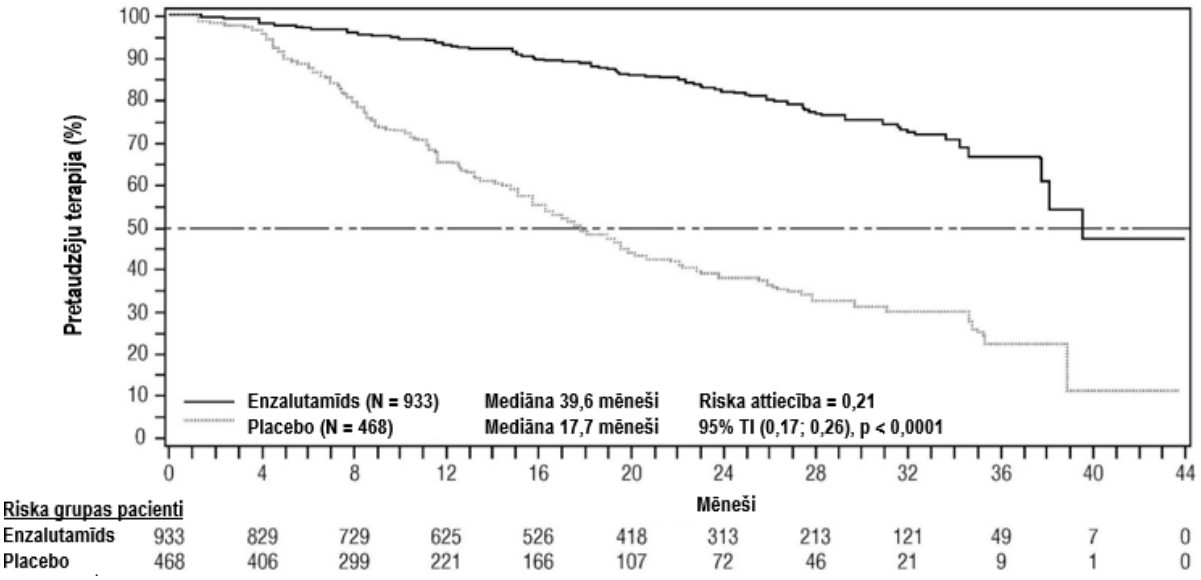
grupā. Trīsdesmit trīs procentu ar enzalutamīdu ārstēto pacientu un 65% ar placebo ārstēto pacientu saņēma vismaz vienu sekojošu pretaudzēju terapiju, kas var pagarināt kopējo dzīvildzi.

6. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu par 93% samazinājumu PSA progresēšanas relatīvajā riskā, salīdzinot ar placebo [RA = 0,07 (95% TI: 0,05; 0,08), *p* < 0,0001]. Laika mediāna līdz PSA

progresēšanai bija 37,2 mēneši (95% TI: 33,1; NS) enzalutamīda grupā pret 3,9 mēneši (95% TI: 3,8; 4,0) placebo grupā.

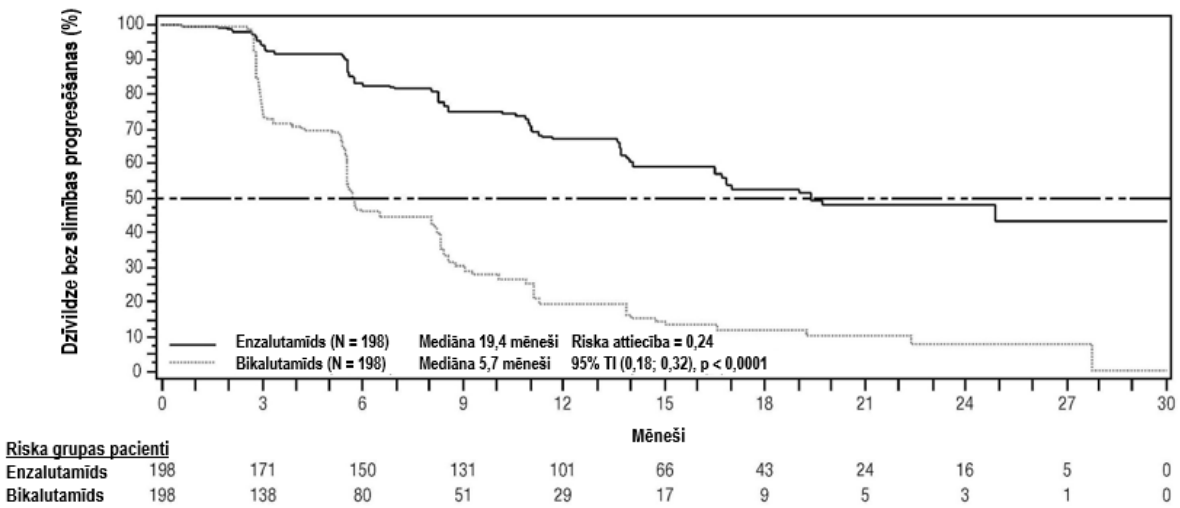
Enzalutamīds pierādīja statistiski nozīmīgu laika aizkavēšanos līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai, salīdzinot ar placebo [RA = 0,21 (95% TI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Laika mediāna līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai bija 39,6 mēneši (95% TI: 37,7; NS) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 17,7 mēnešiem (95% TI: 16,2; 19,7) placebo grupā (skatīt 7. attēlu).



7. attēls. Kaplana-Meijera laika līkne līdz pirmajai jaunai pretaudzēju terapijas uzsākšanai PROSPER pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

MDV3100-09 (STRIVE) pētījums (pacienti ar nemetastātisku/metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

STRIVE pētījumā piedalījās 396 pacienti ar nemetastātisku vai metastātisku CRPC, kuriem seroloģiski vai radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana, neskatoties uz primāru androgēnu nomākšanas terapiju un kuri bija randomizēti, lai saņemtu 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 198), vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 198). Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *progression-free survival*) bija primārais mērķa kritērijs definēts kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiskās progresēšanas pirmajam objektīvajam pierādījumam, PSA progresēšanai vai nāvei pētījuma laikā. PFS mediāna bija 19,4 mēneši (95% TI: 16,5; nav sasniegts) enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 5,7 mēnešiem (95% TI: 5,6; 8,1) bikalutamīda grupā [RA = 0,24 (95% TI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Enzalutamīda pastāvīgu pārākumu par bikalutamīdu dzīvildzē bez slimības progresēšanas (PFS) novēroja visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās. Nemetastātiskā apakšgrupā (n = 139) kopumā 19 no 70 (27,1%) pacientiem, kuri ārstējās ar enzalutamīdu un 49 no 69 (71,0%) pacientiem, kuri tika ārstēti ar bikalutamīdu, novēroja PFS gadījumus (kopumā 68 gadījumi). Riska attiecība bija 0,24 (95% TI: 0,14; 0,42) un laika mediāna līdz PFS gadījumam nebija sasniegta enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 8,6 mēnešiem bikalutamīda grupā (skatīt 8. attēlu).



8. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne STRIVE pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

9785-CL-0222 (TERRAIN) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

TERRAIN pētījumā piedalījās 375 pacienti ar metastātisku CRPC, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju un antiandrogēnu terapiju, un kuri tika randomizēti, lai saņemtu, vai 160 mg enzalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 184) vai 50 mg bikalutamīda devu vienu reizi dienā (n = 191). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 15,7 mēneši pacientiem, kuri saņēma enzalutamīdu, salīdzinot ar 5,8 mēnešiem pacientiem, kuri saņēma bikalutamīdu [RA = 0,44 (95% TI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Dzīvildze bez slimības progresēšanas tika novērtēta pēc radioloģiskās slimības progresēšanas objektīva 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 norādītājās pacientu apakšgrupās.

MDV3100-03 (PREVAIL) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, 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 I vai II klase) anamnēzē un pacientus, kuri lieto zāles, kas pazemina krampju slieksni. 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 ≥ 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.

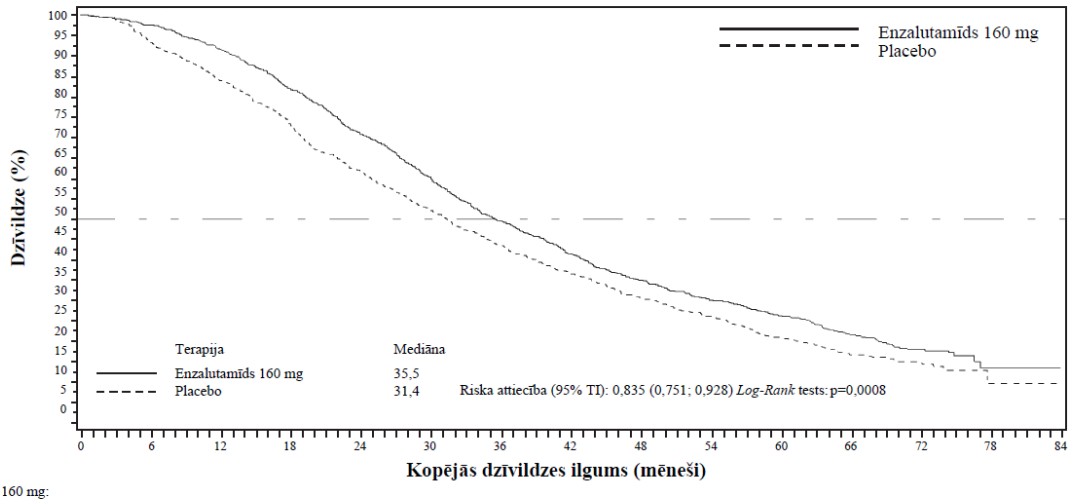
Iepriekš noteiktajā vispārējās dzīvildzes starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 540 nāves gadījumi, novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes uzlabošanos ar enzalutamīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem, samazinot nāves iestāšanās risku par 29,4% [RA = 0,706 (95% TI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Pēc 784 nāves gadījumu novērošanas tika veikta koriģējošā dzīvildzes analīze. Šīs analīzes rezultāti bija līdzīgi starpposmu analīzes rezultātiem (5. tabula). 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.

5 gadu PREVAIL datu galīgā analīze uzrādīja statistiski nozīmīga kopējās dzīvildzes pieauguma saglabāšanos ar enzalutamīdu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo [RA = 0,835; (95% TI: 0,75; 0,93); *p* - vērtība = 0,0008], neskatoties uz to, ka 28% pacientu no placebo grupas pārgāja enzalutamīda terapiju. 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 26% enzalutamīda grupā, salīdzinot ar 21% placebo grupā.

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

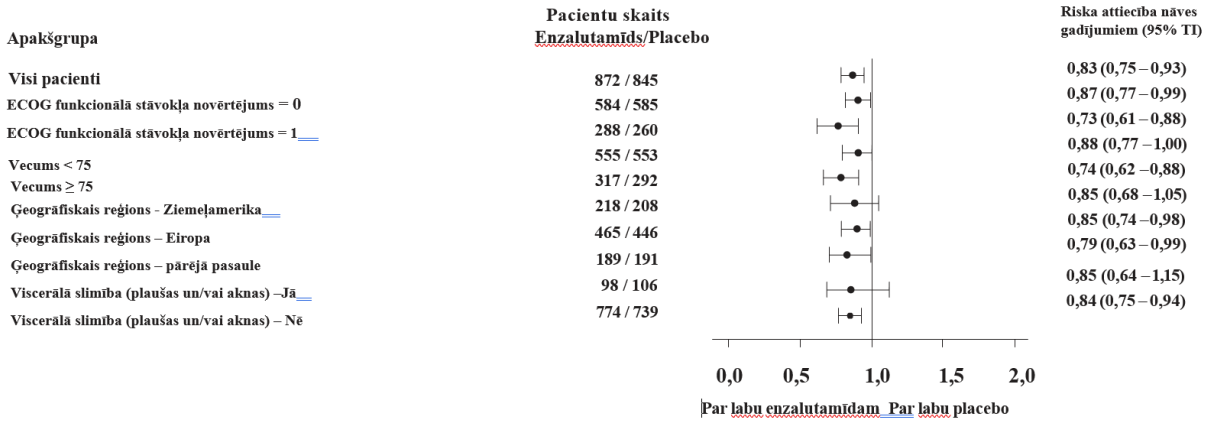
	Enzalutamīds (N = 872)	**Placebo (N = 845)**
Iepriekš noteiktā starpposmu analīze		
Nāves gadījumi (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	32,4 (30,1; NS)	30,2 (28,0; NS)
p - vērtība[1]	*p* < 0,0001	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,71 (0,60; 0,84)	
Papildinātā dzīvildzes analīze		
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[1]	*p* = 0,0002	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,77 (0,67; 0,88)	
5 gadu dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	689 (79)	693 (82)
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p - vērtība[1]	*p* = 0,0008	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,835 (0,75; 0,93)	

NS – nav sasniegts.
1. *p* - vērtība ir atvasināta no nestratificētā *log-rank* testa.
2. Riska attiecība ir atvasināta no nestratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.



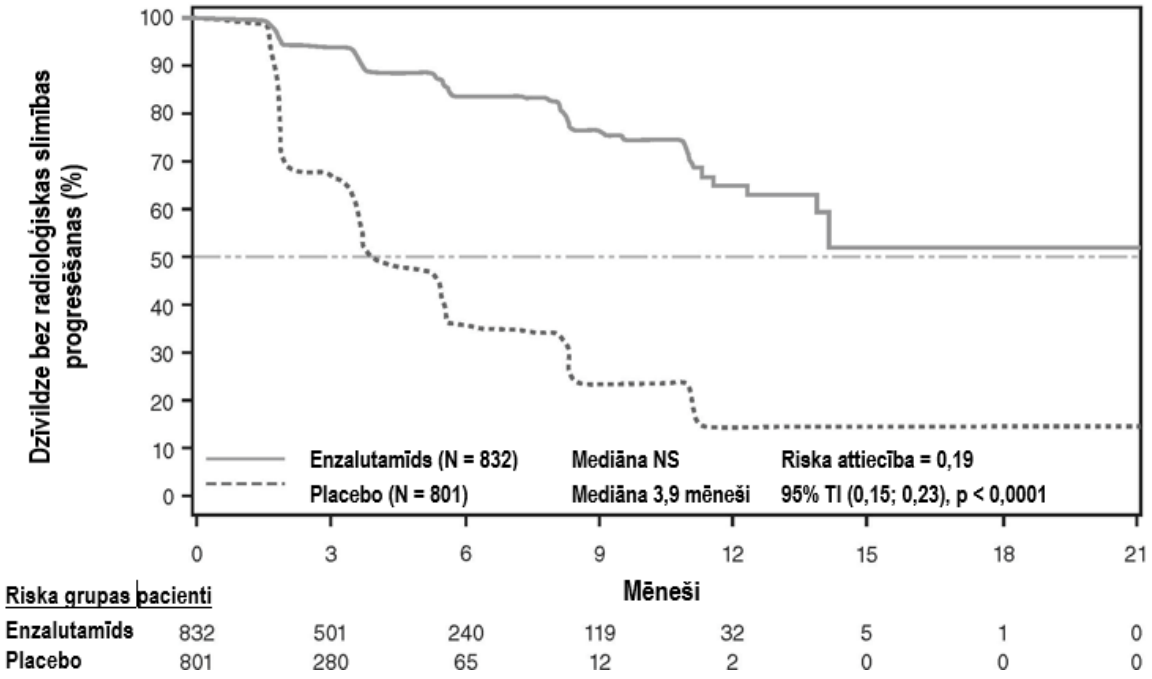
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Enzalutamīds 160 mg: Riska grupas pacienti	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Riska grupas pacienti	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

9. attēls. Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes, pamatojoties uz 5 gadu dzīvildzes analīzi PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)



10. attēls. 5 gadu vispārējās dzīvildzes analīze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls PREVAIL pētījumā (ārstēšanai paredzētās populācijas analīze)

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 = 0,19 (95% TI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. 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) (11. 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 = 0,31 (95% TI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS mediāna bija 19,7 mēneši enzalutamīda grupā un 5,4 mēneši placebo grupā.



Uz primārās analīzes brīdi bija randomizēti 1633 pacienti.

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

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 = 0,35 (95% TI: 0,30; 0,40), $p <$ 0,0001].

Pacientu, ar izmērāmu 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: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. 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 ≥ 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 = 0,17 (95% TI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Ārstēšana ar enzalutamīdu par 37,5% samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,0001$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 11,3 mēneši enzalutamīda grupā un 5,6 mēneši placebo grupā.

CRPC2 (AFFIRM) pētījums (pacienti ar metastātisku CRPC, 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 slieksni, 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 ≥ 45%), klīniski nozīmīgu sirds aritmiju vai AV blokādi (bez pastāvīga elektrokardiostimulatora).

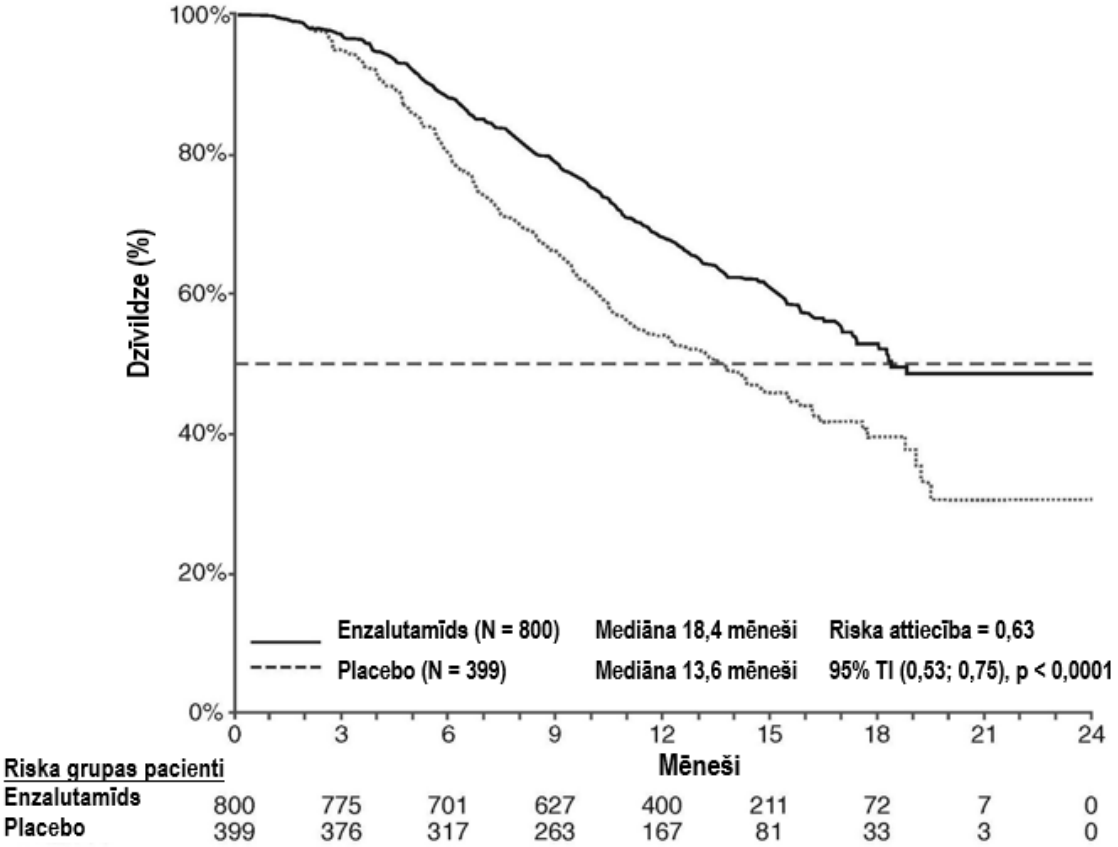
Iepriekš plānotā protokola starpposmu analīzē, kuru veica pēc tam, kad bija novēroti 520 nāves gadījumi, konstatēja statistiski ticamu labāku vispārējo dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar enzalutamīdu, salīdzinājumā ar placebo (6. tabula un 12. un 13. attēls).

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

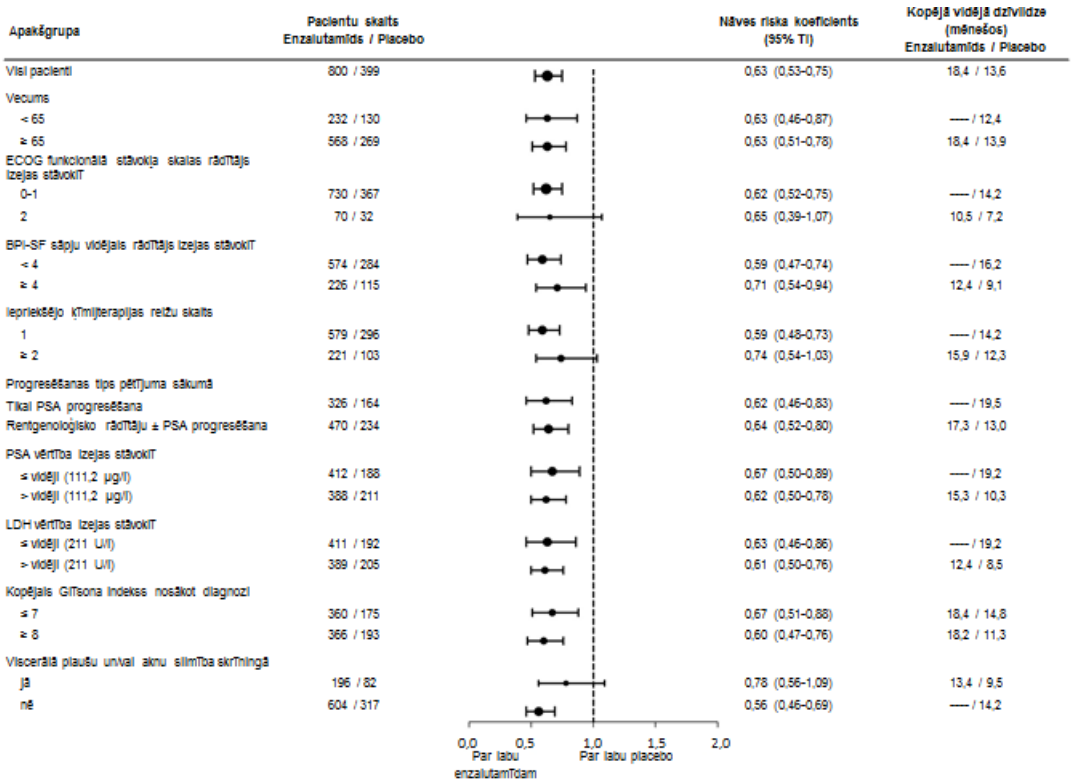
	Enzalutamīds (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Nāves gadījumi (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	18,4 (17,3; NS)	13,6 (11,3; 15,8)
p - vērtība[1]	$p < 0{,}0001$	
Riska attiecība (95% TI)[2]	0,63 (0,53; 0,75)	

NS – nav sasniegts.

1. *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).
2. Riska attiecība noteikta ar stratificēto proporcionālā riska modeli. Riska attiecība < 1 liecina par labu enzalutamīdam.



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



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

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

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 = 0,40 (95% TI: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. 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 = 0,25 (95% TI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

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 = 0,69 (95% TI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. 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 rezistento 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 ≥ 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) bija 22,4% (95% TI: 17,0; 28,6). 69 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). 145 pacientiem bez iepriekšējas 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 5110 pacientiem, kuri kontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma enzalutamīdu, 3988 pacienti (78%) bija 65 gadus veci vai vecāki, un 1703 pacienti (33%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Kopumā šiem gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja nekādas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus enzalutamīdam visās pediatriskās 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 emulģētāju/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 apvalkoto 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 apvalkoto tablešu un Xtandi mīksto kapsulu zāļu formas profiliem. Pēc mīkstās 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 izkliedes tilpums (V/F) pacientiem pēc vienas iekšķīgi lietotas devas ir 110 l (29% CV). Enzalutamīda izkliedes tilpums ir lielāks nekā kopējais organisma ūdens daudzums, kas liecina par plašu ārpus asinsvadu izkliedi. 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 ^{14}C-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 fēcēs (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 veseliem 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 veseliem 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 veseliem pacientiem.

Rase
Vairums pacientu (> 75%) kontrolētos klīniskajos pētījumos bija baltās rases pacienti. Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem no japāņu un ķīniešu pacientu ar prostatas vēzi pētījumiem, klīniski nozīmīgas iedarbības atšķirības populāciju vidū 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. Pētījumi par ietekmi uz fertilitāti nav veikti, bet pētījumos ar žurkām (4 un 26 nedēļas) un suņiem (4, 13 un 39 nedēļas) reproduktīvajā 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 reproduktīvo orgānu izmaiņas bija orgānu svara samazināšanās ar prostatas un sēklinieka piedēkļa atrofiju. Pelēm (4 nedēļas) un suņiem (39 nedēļas) novēroja *Leidinga* šūnu hipertrofiju un/vai hiperplāziju. Papildu izmaiņas reproduktīvajos 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 reproduktīvajos 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 audu/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 ^{14}C-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.

In vitro un *in vivo* standarta baterijas testos enzalutamīds uzrādīja negatīvu genotoksicitāti. 6 mēnešu ilgā pētījumā ar rasH2 transgēnu pelēm enzalutamīds neuzrādīja karcinogēnu potenciālu (neoplastisko atradumu trūkums) lietojot devas līdz pat 20 mg/kg dienā (AUC_{24h} ~ 317 µg.h/ml), kā rezultātā iedarbības līmeņi plazmā bija līdzīgi klīniskai iedarbībai (AUC_{24h} ~ 322 µg.h/ml) pacientiem ar mCRPC, kuri saņēma 160 mg dienā.

Žurkām, kuras divu gadu garumā saņēma enzalutamīda dienas devu, palielinājās neoplastiskās atradnes biežums. Tostarp labdabīga timoma, krūts dziedzeru fibroadenoma, labdabīgi Leidiga šūnu audzēji sēkliniekos un urotēlija papiloma un urīnpūšļa karcinoma tēviņiem; labdabīga olnīcu granulozo šūnu audzējs mātītēm un hipofīzes distālās daļas adenoma abiem dzimumiem. Nevar izslēgt timomas, hipofīzes adenomas un krūts dziedzeru fibroadenomas, kā arī urotēlija papilomas un urīnpūšļa karcinomas nozīmīgumu cilvēkiem.

Enzalutamīds nebija fototoksisks *in vitro*.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

<u>Tabletes kodols</u>
Hipromelozes acetāta sukcināts
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

<u>Tabletes apvalks</u>
Hipromeloze
Talks
Makrogols (8000)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 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 un citi norādījumi par rīkošanos

Ar Xtandi nedrīkst rīkoties personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un pelēm novērotu embriofetālo toksicitāti, Xtandi var kaitēt augļa attīstībai. Sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar salauztām vai bojātām Xtandi tabletēm bez aizsardzības, piem., cimdiem. Skatīt 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošumu". Apvalkotās tabletes nedrīkst košļāt, griezt vai sasmalcināt.

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

Reģistrācijas datums: 2013. gada 21. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. februāris.

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 (PSUR)**

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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts 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 BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg mīkstās kapsulas
enzalutamidum

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

Katra 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

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/1/13/846/001 112 mīkstās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xtandi 40 mg

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 mīkstās kapsulas
enzalutamidum

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

Katra 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

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

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xtandi 40 mg apvalkotās tabletes
enzalutamidum

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
enzalutamidum

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
enzalutamidum

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
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 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
enzalutamidum

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
enzalutamidum

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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam to 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 to lieto

Xtandi satur aktīvo vielu enzalutamīdu. Xtandi lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem:
- ja vairs nav atbildes uz hormonu terapiju vai ķirurģisku terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni,

vai
- ja vēzis izplatījies uz citām ķermeņa daļām un ir atbilde uz hormonu terapiju vai ķirurģisko terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni,

vai
- kuriem iepriekš ir veikta prostatas izņemšana vai bijusi apstarošana un kuriem strauji paaugstinās PSA līmenis, bet vēzis nav izplatījies citās ķermeņa daļās, un kuriem ir atbildes reakcija uz hormonu terapiju, lai pazeminātu testosterona līmeni.

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 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā 3 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo (skatīt "Citas zāles un Xtandi" tālāk tekstā un 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt krampjus, vai kas palielina krampju iespējamību (skatīt zemāk

“Citas zāles un Xtandi”).

Ja Jums ir krampji ārstēšanas laikā:
Pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot Xtandi.

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, pastiprināš galvassāpes, apjukums, aklums vai citas redzes izmaiņas, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Jauna audzēja attīstības risks (atkārtoti primārie ļaundabīgie audzēji)
Saņemti ziņojumi par jaunu (atkārtotu) audzēju attīstību, tostarp urīnpūšļa un resnās zarnas audzējiem ar Xtandi ārstētiem pacientiem.

Nekavējoties griezieties pie ārsta, ja Jums rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, asinis urīnā vai bieži jūtat neatliekamu vajadzību urinēt, lietojot Xtandi.

Pirms Xtandi lietošanas konsultējieties ar ārstu:
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (piem., varfarīnu, acenokumarolu, klopidogrelu);
- 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, iespējami izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, nelietojiet Xtandi.

Ziņots par nopietniem izsitumiem uz ādas vai ādas lobīšanos, čulgu veidošanos un/vai čūlām mutes dobumā saistībā ar Xtandi terapiju. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem.

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 līdzi 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);
- ārstētu kuņģa darbības traucējumus (piem., omeprazols);
- novērstu sirds stāvokļus vai trieku (piem., dabigatrāna eteksilāts);
- novērstu orgānu tremi (piem., takrolims).

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(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 grūtniecība, 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.
- Sievietes-aprūpētājas - par rīkošanos un lietošanu skatīt 3. punktu “Kā lietot Xtandi”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Xtandi var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri lietoja Xtandi.
Ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks, konsultējieties ar ārstu.

Xtandi satur sorbitolu
Šīs zāles satur 57,8 mg sorbīta (cukura veids) katrā mīkstajā kapsulā.

3. Kā lietot Xtandi

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

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

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

Ar Xtandi nedrīkst rīkoties personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām varētu iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar bojātām vai atvērtām Xtandi kapsulām bez aizsardzības, piemēram, cimdiem.
Xtandi lietošanas laikā ārsts var izrakstīt arī citas zāles.

Ja esat lietojis Xtandi vairāk, nekā noteikts
Ja esat lietojis vairāk mīksto 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 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā 3 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.

Ja Jums ir krampji, pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot Xtandi.

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.

Citas iespējamās blakusparādības ir minētas tālāk:

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

Nogurums, kritieni, kaulu lūzumi, karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Galvassāpes, nemiera sajūta, sausa āda, nieze, atmiņas traucējumi, sirds artēriju aizsprostojums (išēmiskā sirds slimība), krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija), krūtsgala sāpes, krūšu jutīgums, nemierīgo kāju sindroma simptomi (nekontrolējama vēlēšanās kustināt ķermeņa daļu, parasti kāju), samazinātas koncentrēšanās spējas, aizmāršība, izmainīta garšas sajūta, apgrūtināta skaidra domāšana;

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Halucinācijas, zems balto asins šūnu skaits;

Nav zināms (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, ādas reakcija, kas izraisa uz ādas sarkanus plankumus vai pūslīšus, kuri var izskatīties kā mērķis vai "buļļa acs" ar tumši sarkanu centru, ko apņem blāvi sarkani gredzeni (daudzformu eritēma), izsitumi, vemšana, sejas, 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 mīksto kapsulu, kas ir pārplīsusi, 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 mīkstā kapsula satur 40 mg enzalutamīda.
- Citas mīkstās kapsulas sastāvdaļas ir kaprila/kaprīna makrogola-8 glicerīdi, butilhidroksianizols (E320) un butilhidroksitoluols (E321).
- Mīkstās kapsulas apvalka sastāvdaļas ir želatīns, sorbīta sorbitāna šķīdums (skatīt 2. punktu), glicerīns, titāna dioksīds (E171) un attīrīts ūdens.
- Tintes sastāvdaļas ir melnais dzelzs oksīds (E172) un polivinilacetāta ftalāts.

Xtandi ārējais izskats un iepakojums
- Xtandi mīkstās kapsulas ir baltas līdz gandrīz baltas, iegarenas mīkstās kapsulas (aptuveni 20 mm x 9 mm), kurām vienā pusē iespiests "ENZ".

- Katrā kartona kastītē ir 112 mīkstās kapsulas 4 maciņos ar blisteriem, kurā katrā ir pa 28 mīkstajām 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:

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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

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

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

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

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408681

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
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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 4401300

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

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 d.o.o.
Tel.: + 371 67 619365

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 (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

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
enzalutamidum

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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Xtandi un kādam nolūkam to 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 to lieto

Xtandi satur aktīvo vielu enzalutamīdu. Xtandi lieto priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušajiem vīriešiem:
- ja vairs nav atbildes uz hormonu terapiju vai ķirurģisku terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni,

vai
- ja vēzis izplatījies uz citām ķermeņa daļām un ir atbilde uz hormonu terapiju vai ķirurģisko terapiju, lai samazinātu testosterona līmeni,

vai
- kuriem iepriekš ir veikta prostatas izņemšana vai bijusi apstarošana un kuriem strauji paaugstinājās PSA līmenis, bet vēzis nav izplatījies citās ķermeņa daļās, un kuriem ir atbildes reakcija uz hormonu terapiju, lai pazeminātu testosterona līmeni.

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 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā 3 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja placebo (skatīt "Citas zāles un Xtandi" tālāk tekstā un 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt krampjus, vai kas palielina krampju iespējamību (skatīt zemāk

“Citas zāles un Xtandi”).

Ja Jums ir krampji ārstēšanas laikā:
Pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot Xtandi.

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”).

Jauna audzēja attīstības risks (atkārtoti primārie ļaundabīgie audzēji)
Saņemti ziņojumi par jaunu (atkārtotu) audzēju attīstību, tostarp urīnpūšļa un resnās zarnas audzējiem ar Xtandi ārstētiem pacientiem.

Nekavējoties griezieties pie ārsta, ja Jums rodas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas pazīmes, asinis urīnā vai bieži jūtat neatliekamu vajadzību urinēt, lietojot Xtandi.

Pirms Xtandi lietošanas konsultējieties ar ārstu:
- ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos (piem., varfarīnu, acenokumarolu, klopidogrelu);
- 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, iespējami izsitumi vai sejas, mēles, lūpu vai rīkles tūska. Ja Jums ir alerģija pret enzalutamīdu vai jebkuru citu šo zāļu sastāvdaļu, nelietojiet Xtandi.

Ziņots par nopietniem izsitumiem uz ādas vai ādas lobīšanos, čulgu veidošanos un/vai čūlām mutes dobumā saistībā ar Xtandi terapiju. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem.

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 līdzi 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);
- ārstētu kuņģa darbības traucējumus (piem., omeprazols);
- novērstu sirds stāvokļus vai trieku (piem., dabigatrāna eteksilāts);
- novērstu orgānu tremi (piem., takrolims).

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(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 grūtniecība, 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.
- Sievietes-aprūpētājas - par rīkošanos un lietošanu skatīt 3. punktu “Kā lietot Xtandi”.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Xtandi var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri lietoja Xtandi.
Ja Jums ir augstāks krampju attīstības risks, konsultējieties ar ārstu.

Xtandi satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (mazāk nekā 23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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 veselas, uzdzerot ūdeni.
- Pirms tablešu norīšanas negrieziet, nesasmalciniet vai nekošļājiet tās.
- Xtandi var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ar Xtandi nedrīkst rīkoties personas, izņemot pacientu vai viņa aprūpētājus. Sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām varētu iestāties grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar salauztām vai bojātām Xtandi tabletēm bez aizsardzības, piemēram, cimdiem.

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 6 no katriem 1 000 cilvēkiem, kas lietoja Xtandi, un mazāk nekā 3 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.

Ja Jums ir krampji, pēc iespējas drīzāk apmeklējiet ārstu. Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jums jāpārtrauc lietot Xtandi.

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.

Citas iespējamās blakusparādības ir minētas tālāk:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Nogurums, kritieni, kaulu lūzumi, karstuma viļņi, augsts asinsspiediens;

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Galvassāpes, nemiera sajūta, sausa āda, nieze, atmiņas traucējumi, sirds artēriju aizsprostojums (išēmiskā sirds slimība), krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija), krūtsgala sāpes, krūšu jutīgums, nemierīgo kāju sindroma simptomi (nekontrolējama vēlēšanās kustināt ķermeņa daļu, parasti kāju), samazinātas koncentrēšanās spējas, aizmāršība, izmainīta garšas sajūta, apgrūtināta skaidra domāšana;

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Halucinācijas, zems balto asins šūnu skaits;

Nav zināms (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, ādas reakcija, kas izraisa uz ādas sarkanus plankumus vai pūslīšus, kuri var izskatīties kā mērķis vai "buļļa acs" ar tumši sarkanu centru, ko apņem blāvi sarkani gredzeni (daudzformu eritēma), izsitumi, vemšana, sejas, 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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

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

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

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

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408681

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
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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 4401300

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 d.o.o.
Tel.: + 371 67 619365

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 (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

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.