

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga ligikaudu 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „40“.

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 17 mm × 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „80“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enzalutamide Viatris on näidustatud:

- monoteerapiana või kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva mitte-metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellele ei sobi päästev kiiritusravi (vt lõik 5.1);
- kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel (vt lõik 5.1);
- kõrge riskiga mitte-metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel (vt lõik 5.1);
- metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on pärast androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ning kellel kemoteerapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelravi ajal või järgselt progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ensalutamiidiga peab alustama ja jälgima eesnäärmevähi ravi kogemustega eriarst.

Annustamine

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

Kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) või metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) patsientidel, keda ei ole kirurgiliselt kaстреeritud, tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) analoogiga.

Kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva (*biochemical recurrent*, BCR) mittemetastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähiga (*non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC) patsiente võib ravida Enzalutamide Viatrisega LHRH analoogiga või ilma. Patsientidel, kes saavad Enzalutamide Viatrist LHRH analoogiga või ilma, võib ravi peatada, kui PSA on mittemääratav ($< 0,2$ ng/ml) pärast 36-nädalast ravi. Ravi tuleb uuesti alustada, kui PSA on suurenenud $\geq 2,0$ ng/ml-ni patsientidel, kellel oli eelnevalt teostatud radikaalne prostatektoomia, või $\geq 5,0$ ng/ml-ni patsientidel, kes said eelnevalt esmast kiiritusravi. Kui PSA on määratav ($\geq 0,2$ ng/ml) pärast 36 ravinädalat, tuleb ravi jätkata (vt lõik 5.1).

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

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

Kasutamine koos tugevate CYP2C8 inhibiitoritega

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

Eakad

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

Puudub ensalutamiidi asjakohane kasutus lastel täiskasvanud meeste CRPC, mHSPC ja kõrge riskiga BCR nmHSPC näidustusel.

Manustamisviis

Enzalutamide Viatris on suukaudseks kasutamiseks. Õhukesi polümeerikattega tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, vaid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse veega ning neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.6 ja 6.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Epileptiliste hoogude oht

Ensalutamiidi kasutamist on seostatud epileptiliste hoogude tekkega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad epileptilised hood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

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

Teised esmased pahaloomulised kasvaja

Kliinilistes uuringutes on ensalutamiidiga ravitud patsientidel teatatud teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtudest. 3. faasi kliinilistes uuringutes olid ensalutamiidiga ravitud patsientidel kõige sagedamini teatatud ja platseebost suuremad nähud põievähk (0,3%), käärsoole adenokartsinoom (0,2%), üleminekurakk-kartsinoom (0,2%) ja pahaloomuline melanoom (0,2%).

Patsientidele tuleb soovitada pöörduda viivitamatult arsti poole, kui nad avastavad seedetrakti verejooksu märke, makroskoopilise hematuuria või muid sümptomeid, nagu düsuuria või urineerimisraskusi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

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

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

Neerukahjustus

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

Raske maksakahjustus

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

Hiljutine kardiovaskulaarne haigus

III faasi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli hiljuti olnud müokardi infarkt (viimase 6 kuu jooksul) või ebastabiilne stenokardia (viimase 3 kuu jooksul), südamerike New Yorgi Südamekliiniku klass (NYHA) III või IV, v.a juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) $\geq 45\%$, bradükardia või ravi mittesaanud hüpertensioon. Ensulutamidi sellistele patsientidele välja kirjutades tuleb seda arvesse võtta.

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli

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

Kasutamine koos kemoteraapiaga

Ensulutamidi ja tsütotoksilise kemoteraapia samaaegse kasutamise ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Ensulutamidi samal ajal manustamisel puudub kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatava dotsetakseeli farmakokineetikale (vt lõik 4.5); sellegipoolest ei saa välistada dotsetakseeli indutseeritud neutropeenias esinemissageduse suurenemist.

Rasked nahaga seotud kõrvaltoimed

Ensulutamidi raviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga.

Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente teavitada nähtudest ja sümptomitest ja neid tuleb hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes.

Kui tekivad sellele reaktsioonile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ensulutamidi kasutamine viivitamatult lõpetada ja kaaluda sobiva alternatiivse ravi kasutamist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ensulutamidi kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mis avalduvad selliste sümptomitena nagu (kuid mitte ainult) lööve või näo, keele, huulte või neelu turse (vt lõik 4.8).

Ensulutamid monoteerapiana kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga patsientidel

EMBARC uuringu tulemused viitavad sellele, et ensulutamid monoteerapiana ja kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga ei ole samaväärsed ravivõimalused kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ensulutamidi kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga peetakse eelistatud ravivõimaluseks, välja arvatud juhtudel, kui androgeenide deprivatsioonravi lisamine võib põhjustada vastuvõetamatut toksilisust või riski.

Ravimi ravimvormiga seotud düsfaagia

Patsientidel on esinenud raskusi ensulutamidi neelamisega, sealhulgas lämbumist. Neelamisraskuste ja lämbumise juhtumeid esines põhiliselt kapsli ravimvormiga ning need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega. Patsientidel tuleb soovitada neelata tabletid tervelt alla koos piisava koguse veega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (vähem kui 23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikatttega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju ensalutamiidi toimele

CYP2C8 inhibiitorid

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensalutamiidi eritumises ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensalutamiidi AUC 326%, $C_{\max}$ aga alaneks 18%. Sidumata ensalutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja $C_{\max}$ vähenes 19%. Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidiga ravi ajal vältida või kasutada ettevaatlikult. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada tugevat CYP2C8 inhibiitorit, tuleb ensalutamiidi annust vähendada 80 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.2).

CYP3A4 inhibiitorid

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

CYP2C8 ja CYP3A4 indutseerijad

Mõõduka CYP2C8 ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) suukaudse manustamise järel tervetele meestele vähenes ensalutamiidi ja aktiivse metaboliidi AUC 37%, samas kui $C_{\max}$ jäi muutumatuks. Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui ensalutamiidi manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

Ensalutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

Ensüümide induktatsioon

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

In vivo uuringud on näidanud, et ensalutamiid on tugev CYP3A4 indutseerija ning CYP2C9 ja CYP2C19 mõõdukas indutseerija. Ensalutamiidi manustamine (160 mg kord ööpäevas) koos sensitiivsete CYP substraatide ühekordsete suukaudsete annustega eesnäärmevähiga patsientidele andis tulemuseks 86% vähenemise midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC-s, 56% vähenemise S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC-s ning 70% vähenemise omeprasooli (CYP2C19 substraat) AUC-s. Indutseerida võidakse ka UGT1A1. Metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidega läbi viidud kliinilises uuringus puudus ensalutamiidil (160 mg üks kord ööpäevas) kliiniliselt oluline toime intravenoosselt manustatud dotsetakseeli (75 mg/m² infusioonina iga 3 nädala järel) farmakokineetikale. Dotsetakseeli AUC vähenes 12% (geomeetriliste keskmiste suhe (GMR) = 0,882 (90% usaldusvahemik: 0,767; 1,02)), samas kui $C_{\max}$ vähenes 4% (GMR = 0,963 (90% usaldusvahemik: 0,834; 1,11)).

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

Ravimirühmad, mida see võib mõjutada, on teiste hulgas:

- valuvaigistid (nt fentanüül, tramadool);
- antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin);
- vähivastased ained (nt kabasiitakseel);
- antiepileptikumid (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape);
- antipsühhootikumid (nt haloperidool);
- antitrombootikumid (nt atsenokumarool, varfariin, klopidoogreel);
- beetablokaatorid (bisoprolool, propranolool);
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil);
- südameglükosiidid (nt digoksiin);
- kortikosteroidid (nt deksametasoon, prednisoloon);
- HIV-viiruse vastased ained (nt indinaviir, ritonaviir);
- hüpnootikumid (diazepaam, midasolaam, zolpideem);
- immunosuppressandid (nt takroliimus);
- prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool);
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin);
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin).

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

CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid

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

P-gp substraadid

In vitro andmed näitavad, et ensulutamiid võib olla väljavoolutransporteri P-gp inhibiitor.

Eesnäärmevähiga patsientide uuringus, kellele manustati enne ensulutamiidi tasakaalukontsentratsioonil ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensulutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud P-gp substraadi digoksiini ühekordne suukaudne annus, täheldati ensulutamiidil kerget inhibeerivat toimet P-gp-le. Digoksiini AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt 33% ja 17%. Kitsa ravivahemikuga ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt kolhitsiin, dabigatraaneteksilaat, digoksiin), tuleb kasutada ettevaatlikult, kui neid manustatakse ensulutamiidiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib vaja minna annuse kohandamist.

BCRP substraadid

Tasakaalukontsentratsioonil ei põhjustanud ensulutamiid valitud rinnavähiresistentse valgu (BCRP) substraadi rosuvastatiini kontsentratsioonis kliiniliselt olulist muutust eesnäärmevähiga patsientidel, kellele manustati enne ensulutamiidi ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensulutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud BCRP substraadi rosuvastatiini ühekordne suukaudne annus. Rosuvastatiini AUC vähenes 14% ja C_{max} suurenes 6%. BCRP substraadi manustamisel koos ensulutamiidiga ei ole annuse kohandamine vajalik.

MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid

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

Ravimid, mis pikendavad QT-intervalli

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, siis tuleb ensalutamiidi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4).

Toidu mõju ensalutamiidi toimele

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Ensalutamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad ning ravimit ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel. See ravim võib kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist rasedatel naistel (vt lõigud 4.3, 5.3 ja 6.6).

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ei ole teada, kas ensalutamiid või selle metaboliidid esinevad seemnevedelikus. Kui patsient on seksuaalsuhtes raseda naisega, tuleb ensalutamiidiga ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi. Kui patsient astub seksuaalsuhtesse rasestumisvõimelise naisega, tuleb ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast selle lõppu kasutada kondoomi ja veel mõnda rasestumisvastast vahendit. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensallutamiid on vastunäidustatud naistele, kes on rasedad või võivad rasestuda (vt lõigud 4.3, 5.3 ja 6.6).

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ensalutamiid võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna on teatatud psühhiaatrilistest ja neuroloogilistest juhtudest, sh epileptilistest hoogudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada psühhiaatriliste või neuroloogiliste nähtude tekke võimalusest autojuhtimise ja masinatega töötamise ajal. Uuringuid ensalutamiidi toime hindamise kohta auto juhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on astenia/väsimus, kuumahood, hüpertensioon, luumurrud ja kukkumine. Teised olulised kõrvaltoimed on südame isheemiatõbi ja epileptilised hood.

Epileptilisi hooge esines 0,6%-l ensalutamiidiga ravi saanud patsientidest, 0,1%-l platseeboga ravitud patsientidest ja 0,3%-l bikalutamiidiga ravi saanud patsientidest.

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

Ensalutamiidiga ravi ajal on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed tabeli kujul

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

Tabel 1. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: leukopeenia, neutropeenia Teadmata*: trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata*: näo turse, keele turse, huulte turse, neelu turse
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata*: vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	Sage: ärevus Aeg-ajalt: nägemishallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage: peavalu, mälu halvenemine, amneesia, tähelepanuhäire, düsgeusia, rahutute jalgade sündroom, kognitiivne häire Aeg-ajalt: epileptilised hood [¥] Teadmata*: pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom
Südame häired	Sage: südame isheemiatõbi [†] Teadmata*: QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	Väga sage: kuumahood, hüpertensioon
Seedetrakti häired	Teadmata*: düsfaagia [∞] , iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kuiv nahk, <i>pruritus</i> Teadmata*: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage: luumurrud [‡] Teadmata*: müalgia, lihasespasmid, lihasenõrkus, seljavalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage: günekomastia, rinnanibu valu [#] , rindade tundlikkus [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: astenia, väsimus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Väga sage: kukkumine

* Turuletulekujärgsed spontaansed teatised.

¥ Vastavalt kitsa standardiseeritud MedDRA päringu hinnangule „krambid“, sealhulgas krambid, *grand mal* krambid, kompleksed partsiaalsed epileptilised hood, partsiaalsed epileptilised hood ja *status epilepticus*. See hõlmab harvasid juhtumeid, kus epileptilised hood koos tüsistustega põhjustasid surma.

- † Vastavalt kitsa standardiseeritud MedDRA päringu hinnangule „müokardi infarkt“ ja „muud isheemilised südamehaigused“, sealhulgas järgmised eelistatud terminid, mida täheldati vähemalt kahel patsiendil randomiseeritud platseebokontrolliga 3. faasi uuringus: stenokardia, koronaararteri haigus, müokardiinfarkt, äge müokardiinfarkt, äge koronaarsündroom, ebastabiilne stenokardia, müokardi isheemia ja koronaararteri ateroskleroos.
- ‡ Hõlmab kõiki eelistatud termineid sõnaga "luumurd" luudes.
- # Ensulutamiidi kõrvaltoimed monoterapias.
- ∞ On teatatud düsfaagiat, sealhulgas lämbumist. Mõlemat esines põhiliselt kapsli ravimvormi kasutamisel ja need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Epileptilised hood

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 5110-st patsiendist, keda raviti 160 mg ensulutamiidi ööpäevase annusega, esines epileptilisi hooge 31 patsiendil (0,6%); platseebot saavatest patsientidest esines epileptilisi hooge neljal patsiendil (0,1%) ja bikalutamiidi saavatest patsientidest ühel patsiendil (0,3%). Annus näib olevat epileptilise hoo riski puhul oluline näitaja, nagu näitavad prekliinilised andmed ja annuse suurendamise uuringu andmed. Patsiendid, kellel olid anamneesis epileptilised hood või krambivalmidus, jäeti mõlemast kontrolliga kliinilisest uuringust välja.

9785-CL-0403 (UPWARD) üheharulises uuringus, milles hinnati epileptiliste hoogude esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid epileptiliste hoogude tekkeks (1,6%-l olid varem esinenud epileptilised hood), esinesid epileptilised hood kaheksal patsiendil 366-st (2,2%) ensulutamiidiga ravitud patsiendist. Keskmise ravi kestus oli 9,3 kuud.

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

Südame isheemiatõbi

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes esines südame isheemiatõbi 3,5%-l ensulutamiidiga ja ADT-ga ravitud patsientidest võrreldes 2%-ga platseebo ja ADT-ga ravitud patsientidest. 14-l (0,4%) ensulutamiidi ja ADT-ga ravitud patsiendil ja 3-l (0,1%) platseebot ja ADT-d saanud patsiendil esines südame isheemiatõbi, mis tõi kaasa surma.

EMBARC-i uuringus esines südame isheemiatõbi 5,4%-l patsientidest, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja 9%-l patsientidest, keda raviti ensulutamiidiga monoterapias. Mitte ühelgi patsiendist, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja ühel patsiendil (0,3%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapias, oli südame isheemiatõbi, mis põhjustas surma.

Günekomastia

EMBARC-i uuringus täheldati günekomastiat (kõik raskusastmed) 29 patsiendil 353-st (8,2%), keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja 159 patsiendil 354-st (44,9%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapias. 3. või kõrgema raskusastmega günekomastiat ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja seda täheldati 3 patsiendil (0,8%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapias.

Rinnanibu valu

EMBARC-i uuringus täheldati rinnanibu valu (kõik raskusastmed) 11 patsiendil 353-st (3,1%), keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja 54 patsiendil 354-st (15,3%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapias. 3. või kõrgema raskusastmega rinnanibu valu ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga või ensulutamiidiga monoterapias.

Rindade tundlikkus

EMBARC-i uuringus täheldati rindade tundlikkust (kõik raskusastmed) 5 patsiendil 353-st (1,4%), keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja 51 patsiendil 354-st (14,4%), keda raviti ensulutamiidiga

monoteraapiana. 3. või kõrgema raskusastmega rindade tundlikkust ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga või ensalutamiidiga monoteraapiana.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ensalutamiidi jaoks puuduvad antidoodid. Üleannustamise korral tuleb ensalutamiidiga ravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8-päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem epileptiliste hoogude tekke risk.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

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

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

Mitte-metastaatilise ja metastaatilise CRPC kliinilises uuringus MDV3100-09 (STRIVE) ilmnes ensalutamiidi saanud patsientidel oluliselt kõrgem üldine kinnitatud PSA ravivastuse määr (mida määratleti kui $\geq 50\%$ vähenemist võrreldes algväärtusega) kui bicalutamiidi saanud patsientidel, 81,3% *versus* 31,3% (erinevus = 50,0%, $p < 0,0001$).

Mitte-metastaatilise CRPC kliinilises uuringus MDV3100-14 (PROSPER) ilmnes ensalutamiidi saanud patsientidel oluliselt kõrgem kinnitatud PSA ravivastuse määr (mida määratleti kui $\geq 50\%$ vähenemist võrreldes algväärtusega) kui platseebot saanud patsientidel, 76,3% *versus* 2,4% (erinevus = 73,9%, $p < 0,0001$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ensalutamiidi efektiivsus tõestati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskeselises III faasi kliinilises uuringus (MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)), kus osalesid progressiivse eesnäärmevähiga patsiendid, kellel oli haiguse progresseerumine androgeen-deprivatsioonraviga (LHRH analoog või pärast bilateraalselt orhidektoomiat). Uuringusse PREVAIL kaasati metastaatilise CRPC-ga varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid, samas kui uuringusse AFFIRM kaasati metastaatilise CRPC-ga patsiendid, kes olid varem dotsetakseeli saanud, ning uuringusse PROSPER kaasati mitte-metastaatilise CRPC-ga patsiendid. Ravimi efektiivsus mHSPC-ga patsientidel leidis tõestust ühes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskeselises III faasi kliinilises uuringus (9785-CL-0335 (ARCHES)). Teises randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskeselises 3. faasi kliinilises uuringus (MDV3100-13 (EMBARC)) määrati kindlaks efektiivsus kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga patsientidel. Kõik patsiendid said ravi LHRH analoogiga või neile tehti kahepoolne orhidektoomia, kui ei ole teisiti märgitud.

Aktiivse ravi rühmades manustati ensalutamiidi suukaudselt annuses 160 mg ööpäevas. Viies kliinilises uuringus (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ja PREVAIL) anti kontrollrühma patsientidele platseebot ning patsientidelt ei nõutud prednisooni võtmist.

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

MDV3100-13 (EMBARC) uuring (kõrge riskiga BCR mitte-metastaatilise HSPC-ga patsiendid)

EMBARC-i uuringus osales 1068 kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga patsienti, kes randomiseeriti 1 : 1 : 1, saama ravi ensalutamiidiga suu kaudu annuses 160 mg üks kord ööpäevas samaaegselt ADT-ga (N = 355), ensalutamiidiga suu kaudu annuses 160 mg üks kord ööpäevas avatud monoterapiana (N = 355) või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas samaaegselt ADT-ga (N = 358) (ADT määratletud kui leuproliid). Kõigil patsientidel oli eelnevalt otsustavat ravi radikaalse prostatektoomiana või kiiritusravi (sh brachüteraapia) või mõlemaga paranemise eesmärgil. Patsientidel pidi olema sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil ülevaatamise (BICR) teel kinnitatud mitte-metastaatiline haigus ja kõrge riskiga biokeemiline retsidiveerumine (määratletud PSA kahekordistumise ajana ≤ 9 kuud). Patsientidel pidid olema samuti PSA väärtused ≥ 1 ng/ml, kui neil oli eelnev radikaalne prostatektoomia (kiiritusraviga või ilma) eesnäärmevähi esmase ravina, või PSA väärtused vähemalt 2 ng/ml üle madalaima väärtuse, kui nad said eelnevalt ainult kiiritusravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli eelnevalt teostatud prostatektoomia ja kes olid uuringuarsti hinnangul sobivad kiiritusravi kandidaadid.

Patsiendid stratifitseeriti PSA skriinimise (≤ 10 ng/ml *vs.* > 10 ng/ml), PSA kahekordistumise aja (≤ 3 kuud *versus* > 3 kuud kuni ≤ 9 kuud) ja eelneva hormoonravi (eelnev hormoonravi *vs.* puudub eelnev hormoonravi) alusel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid mittemääratavad ($< 0,2$ ng/ml) 36. nädalal, peatati ravi 37. nädalal ja seejärel taas alustati, kui PSA väärtused suurenesid

≥ 2,0 ng/ml-ni eelneva prostatektoomiaga patsientidel või ≥ 5,0 ng/ml-ni eelneva prostatektoomiata patsientidel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid määratavad 36. nädalal (≥ 0,2 ng/ml), jätkus ravi peatamiseta kuni ravi püsiva lõpetamise kriteeriumide täitmiseni. Ravi lõpetati püsivalt, kui tsentraliseeritud ülevaatamise teel kinnitati radiograafilise progressiooni arenemine pärast esialgset lokaalset leidu.

Demograafilised ja ravielsed tunnused olid kolme ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Üldine mediaanne vanus randomiseerimisel oli 69 aastat (vahemik: 49,0...93,0). Enamik patsiente kogupopulatsioonis olid europiidsed (83,2%), 7,3% asiaadid ja 4,4% negroidsed. Mediaanne PSA kahekordistumise aeg oli 4,9 kuud. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest oli eelnevalt otsustav ravi radikaalse prostatektoomiaga, 75% patsientidest said eelnevalt kiiritusravi (sh brahhüteraapia) ja 49%-le patsientidest olid eelnevalt teostatud mõlemad ravid. Kolmekümne kahel protsendil patsientidest oli Gleasoni näit ≥ 8. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG PS) süsteemi skoor oli 0 92%-l patsientidest ja 1 8%-l patsientidest uuringusse kaasamisel.

Metastaasivaba elulemus (*metastasis-free survival*, MFS) patsientidel, kes said randomiseeritult ensalutamiidi ja ADT-d, võrreldes patsientidega, kes said randomiseeritult platseebo ja ADT-d, oli esmane tulemusnäitaja. Metastaasivaba elulemus määratleti ajana randomisatsioonist radiograafilise progressioonini või surmana uuringus olenevalt sellest, milline sündmus toimus esimesena.

Kordsustestitud teisesed tulemusnäitajad, mida hinnati, olid aeg PSA progressioonini, aeg antineoplastilise ravi esimese kasutuseni ja üldine elulemus. Teine kordsustestitud teisene tulemusnäitaja oli MFS patsientidel, kes randomiseeriti saama ensalutamiidi monoterapiiana, võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja ADT-d.

Ensulutamiidi ja ADT puhul ja monoterapiiana ilmnes MFS-i statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebo ja ADT-ga. Põhilised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 2.

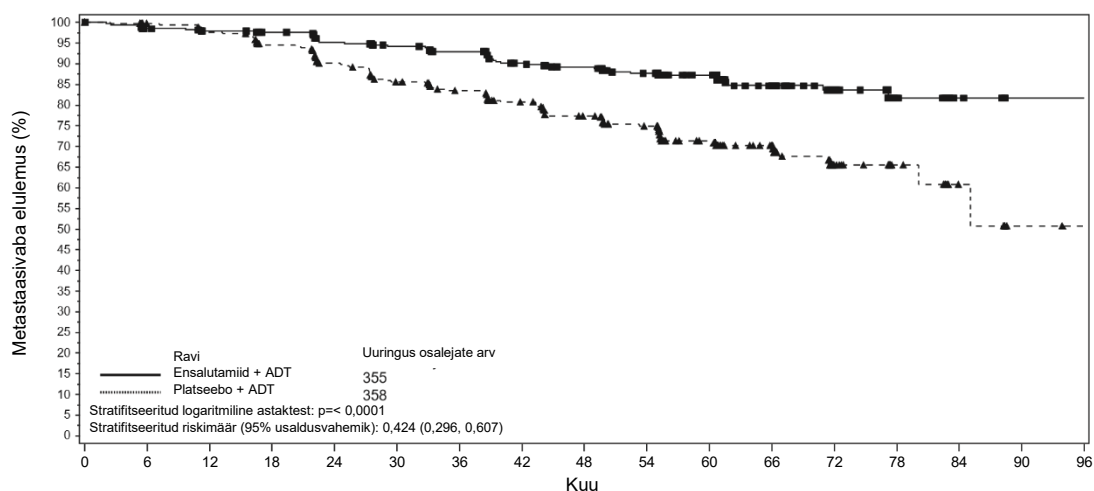
Tabel 2. Efektiivsustulemuste kokkuvõte patsientidel, keda raviti kas ensalutamiidi ja ADT-ga või ensalutamiidiga monoterapiiana EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).

	Ensulutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensulutamiid monoterapiiana (N = 355)
Metastaasivaba elulemus¹			
Juhtumite arv (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Aeg PSA progressioonini⁶			
Juhtumite arv (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Aeg uue kasvajaavastase ravi alustamiseni			
Juhtumite arv (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid monoteraapiana (N = 355)
Üldine elulemus⁸			
Juhtumite arv (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (95% CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-väärtus võrdluseks platseebo ja ADT-ga ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

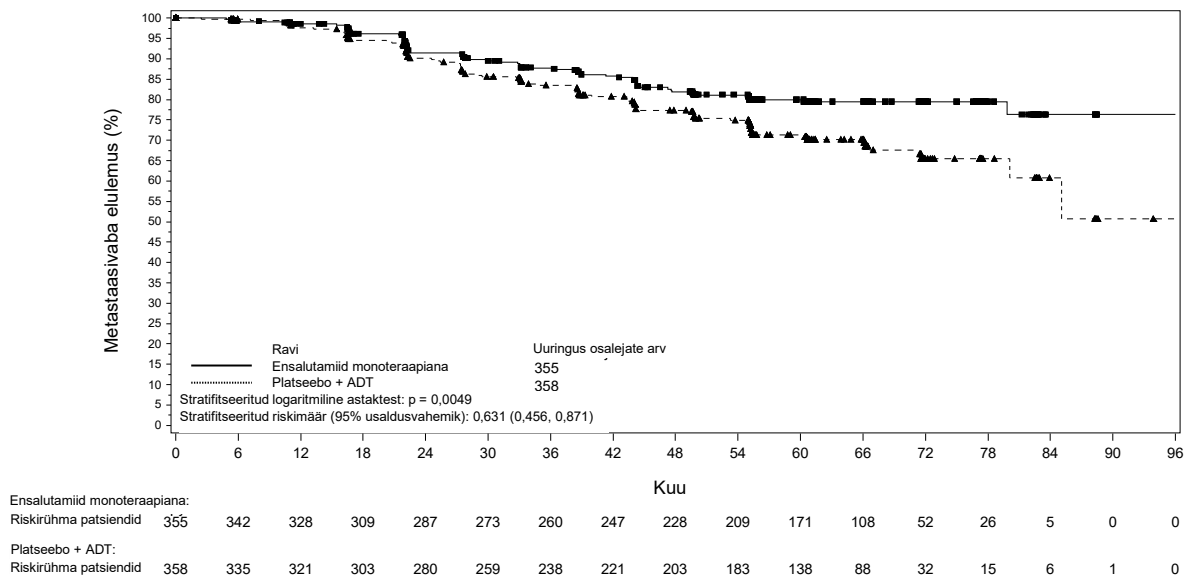
NR = saavutamata.

1. Mediaanne järelravi aeg 61 kuud.
2. Varaseima soodustava sündmuse alusel (radiograafiline progressioon või surm).
3. Kaplani-Meieri hinnangute alusel.
4. Riskitiheduste suhe põhineb Coxi regressioonimudelil, mis on stratifitseeritud PSA skriinimise, PSA kahekordistumise aja ja eelneva hormoonravi alusel.
5. Kahepoolne P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil PSA skriinimise, PSA kahekordistumise aja ja eelneva hormoonravi alusel.
6. Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute tööühma 2 kriteeriumidele vastava PSA progressiooni alusel.
7. Eesnäärmevähi antineoplastilise ravi esimese algväärtusejärgse kasutuse alusel.
8. Varem kindlaksmääratud vaheanalüüsi andmete lõppkuupäevaga 31. jaanuar 2023 ja mediaanse järelravi aja 65 kuu alusel.
9. Tulemus ei vastanud varem kindlaksmääratud kahepoolsele olulisuse tasemele $p \leq 0,0001$.



Ensalutamiid + ADT:																
Riskirühma patsiendid	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0
Platseebo + ADT:																
Riskirühma patsiendid	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1

Joonis 1. MFS-i Kaplani-Meieri kõverad ensalutamiidi ja ADT vs. platseebo ja ADT ravirühmas EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).



Joonis 2. MFS-i Kaplani-Meieri kõverad ensalutamiidi monoterapia vs. platseebo ja ADT ravirühmas EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs)

Pärast ADT manustamist ensalutamiidi ja ADT või platseebo ja ADT-na vähenes testosterooni sisaldus kiiresti kastratsiooni tasemeni ja jäi madalaks ravi katkestamiseni 37. nädalal. Pärast katkestust tõusis testosterooni sisaldus järk-järgult peaaegu algtaseme lähedale. Ravi uuesti alustamisel langes see uuesti kastratsiooni tasemeni. Ensalutamiidi monoterapia ravirühmas suurenes testosterooni sisaldus pärast ravi alustamist ja langes algtasemele ravi katkestamisel. See suurenes veel kord pärast ensalutamiidiga ravi uuesti alustamist.

Uuring 9785-CL-0335 (ARCHES) (metastaatilise HSPC-ga patsiendid)

Uuringusse ARCHES kaasatud 1150 mHSPC-ga patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama ensalutamiidi pluss ADT või platseebo pluss ADT raviskeemi (ADT määratleti kui LHRH analoog või kahepoolne orhidektoomia). Patsiendid said ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 574) või platseebot (N = 576).

Uuringusse sobisid metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel esinesid luumetastaasid luustiku uuringul (luude haaratus) või metastaatilised kolded KT- või MRT-uuringul (pehmete kudede haaratus). Uuringusse ei sobinud patsiendid, kelle haiguse levik piirdus vaagnapiirkonna regionaalsete lümfisõlmedega. Lubatud oli kuni 6 ravitsükli dotsetakseeliga, kui viimane ravi toimus 2 kuu jooksul enne 1. päeva ning dotsetakseeliga ravi ajal või pärast selle lõppu puudusid haiguse progresseerumise ilmingud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid teadaolevad või kahtlustatavad ajumetastaasid või aktiivne leptomeningeaalne haigus või anamneesis epileptilised hood või seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus epileptiliste hoogude tekkeks.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan randomiseerimise ajal oli mõlemas ravirühmas 70 aastat. Enamik uuringupopulatsiooni kuuluvaid patsiente olid valge rassi esindajad (80,5%), 13,5% asiaadid ja 1,4% mustanahalised. Uuringuga liitumise ajal oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*Performance Status*, PS) skoor 78%-l patsientidest 0 ja 22%-l 1. Patsiendid stratifitseeriti haiguse väikese või suure mahu ja eelneva eesnäärmevähiga dotsetakseelravi järgi. Kolmkümmend seitse protsenti patsientidest oli haiguse väikese mahuga ja 63% patsientidest olid suure haiguse mahuga. Kaheksakümmend kaks protsenti patsientidest ei olnud varem dotsetakseeliga ravi saanud, 2% olid saanud 1...5 tsükli ja 16% olid eelnevalt saanud 6 tsükli. Samaaegne ravi dotsetakseeliga ei olnud lubatud.

Sõltumatul tsentraalsel hindamisel põhinev radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega alates randomiseerimisest kuni radiograafilise haiguse progresseerumise esimese objektiivse tunnuse või surma (mis tahes põhjusel alates randomiseerimisest kuni 24 nädala möödumiseni uuringuravimi ärajätmisest) tekkeni, ükskõik kumb saabus esimesena.

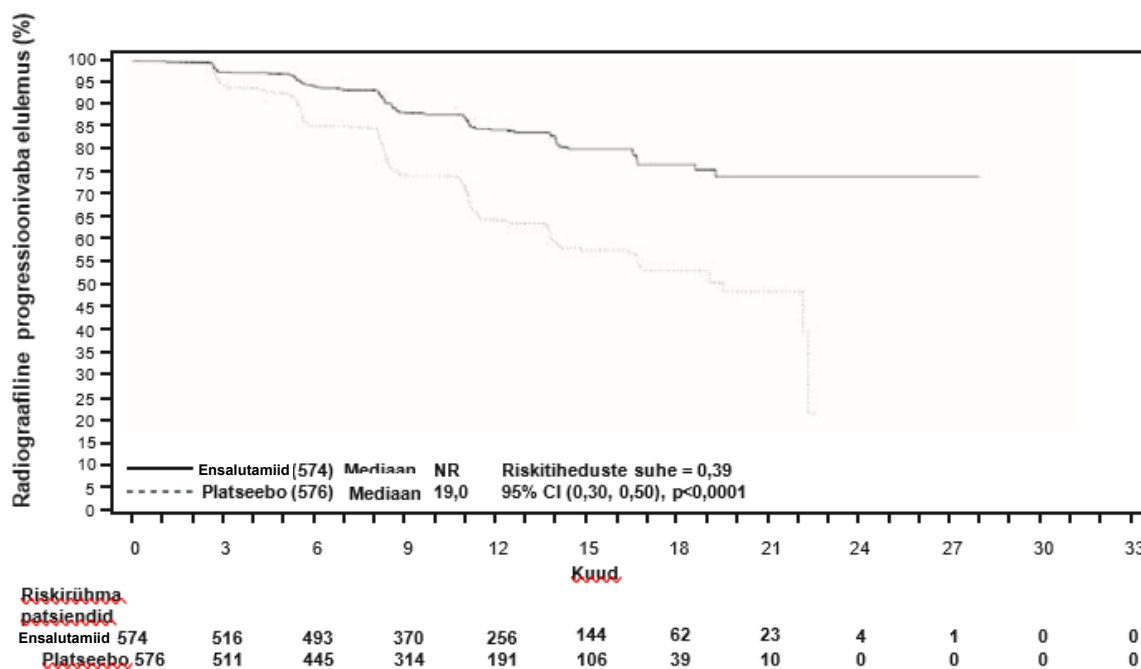
Ensalutamiidi kasutamisel näidati rPFS-i juhtumi riski statistiliselt olulist 61% vähenemist võrreldes platseeboga (HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$). Ühesuguseid rPFS-i tulemusi täheldati suure- või väikesemahulise kasvajaga patsientidel ning eelnevalt dotsetakseeliga ravi saanud ja mittesaanud patsientidel. rPFS-i juhtumi tekkeni kulunud aja mediaani ensalutamiidi rühmas ei saavutatud ja platseeborühmas oli see 19,0 kuud (95% CI: 16,6; 22,2).

Tabel 3. Efektiivsustulemuste kokkuvõte ensalutamiidi või platseeboga ravitud patsientidel uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

	Ensalutamiid pluss ADT (N = 574)	Platseebo pluss ADT (N = 576)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus		
Juhtumite arv (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-väärtus ²	$p < 0,0001$	

NR = saavutamata.

1. Arvutatud Brookmeyer ja Crowley meetodil.
2. Stratifitseeritud kasvaja mahu (väike vs. suur) ja dotsetakseeli eelneva kasutuse (jah või ei) alusel.

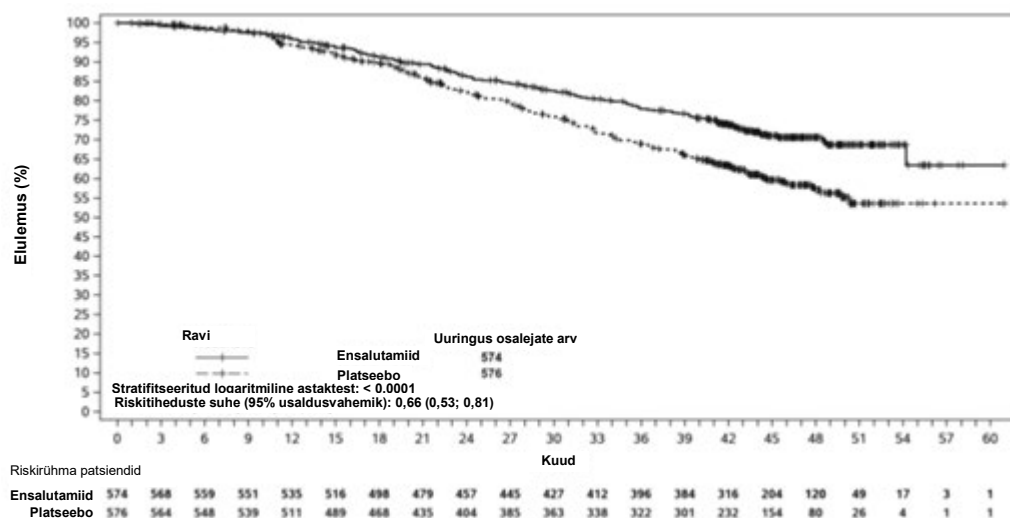


Joonis 3. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuringus hinnatud peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas aeg PSA progresseerumiseni, aeg uue kasvajavastase ravi alustamiseni, PSA tuvastamatu määr (langus $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ja objektiivse ravivastuse määr (RECIST 1.1 sõltumatu ülevaate põhjal). Kõigi nende teiste tulemusnäitajate puhul näidati ensalutamiidiga ravitud patsientide statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga.

Veel üks uuringus hinnatud peamine teine efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Üldise elulemuse eelnevalt kindlaksmääratud lõppanalüüsis, mis tehti 356 surmajuhtumi täitumisel, tõestati

suremuse riski statistiliselt oluline 34% vähenemine rühmas, mis oli randomiseeritud saama ravi ensalutamiidiga, võrreldes platseeborühma randomiseeritud patsientidega (riskitiheduste suhe = 0,66, (95% usaldusvahemik: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$). Üldise elulemuse mediaanset aega kummaski rühmas ei saavutatud. Hinnanguline järelkontrolli mediaanne aeg oli kõigil patsientidel 44,6 kuud (vt joonis 4).



Joonis 4. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring MDV3100-14 (PROSPER) (mittemetastaatilise CRPC-ga patsiendid)

Uuringusse PROSPER kaasati 1401 asümptomaatilist kõrge riskiga mittemetastaatilise CRPC-ga patsienti, kes jätkasid androgeen-deprivatsioonravi (ADT; määratleti kui LHRH analoog või eelnev kahepoolne orhiektomia). Patsientidel pidi PSA kahekordistumise aeg olema ≤ 10 kuud, PSA $\geq$ ng/ml ja pimendatud sõltumatu tsentraalse ülevaate (BICR) mittemetastaatilise haiguse kinnitus.

Kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega (NYHA I või II klass) patsiendid ja krambiläve langetavaid ravimeid võtvad patsiendid olid uuringusse kaasatud. Patsiendid, kellel olid anamneesis epileptilised hood või kelle seisund võis soodustada epileptilisi hooge või kes olid saanud eelnevalt teatud eesnäärmevähi ravi (s.o. kemoterapia, ketokonasool, abirateroonatsetaat, aminoglutetimiid ja/või ensalutamiid) jäeti uuringust välja.

Patsiendid randomiseeriti 2 : 1 saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 933) või platseebot (N = 468). Patsiendid stratifitseeriti prostataaspetsiifilise antigeeni (PSA) kahekordistumise aja (PSADT) (< 6 kuud või ≥ 6 kuud) ja luutihedust suurendavate ainete kasutamise (jah või ei) järgi.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalus. Mediaanvanus randomiseerimise ajal oli 74 aastat ensalutamiidi rühmas ja 73 aastat platseeborühmas. Enamik uuringus osalenud patsiente (ligikaudu 71%) olid valge rassi esindajad, 16% asiaadid ja 2% mustanahalised. Kaheksakümne ühel protsendil (81%) patsientidest oli ECOG tulemuslikkuse skoor 0 ja 19%-l patsientidest oli ECOG tulemuslikkuse staatus 1.

Metastaasivaba elulemus (MFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni radioloogilise progresseerumise või surmani 112 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist ilma radioloogilise progresseerumise tunnusteta, ükskõik kumb saabus varem. Põhilised teised uuringus hinnatud tulemusnäitajad olid aeg PSA progressioonini, aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni (TTA), üldine elulemus (OS). Täiendavad teised tulemusnäitajad olid aeg tsütotoksilise kemoterapia esmakordse kasutamiseni ja kemoterapiavaba elulemus. Tulemused on toodud allpool (tabel 4).

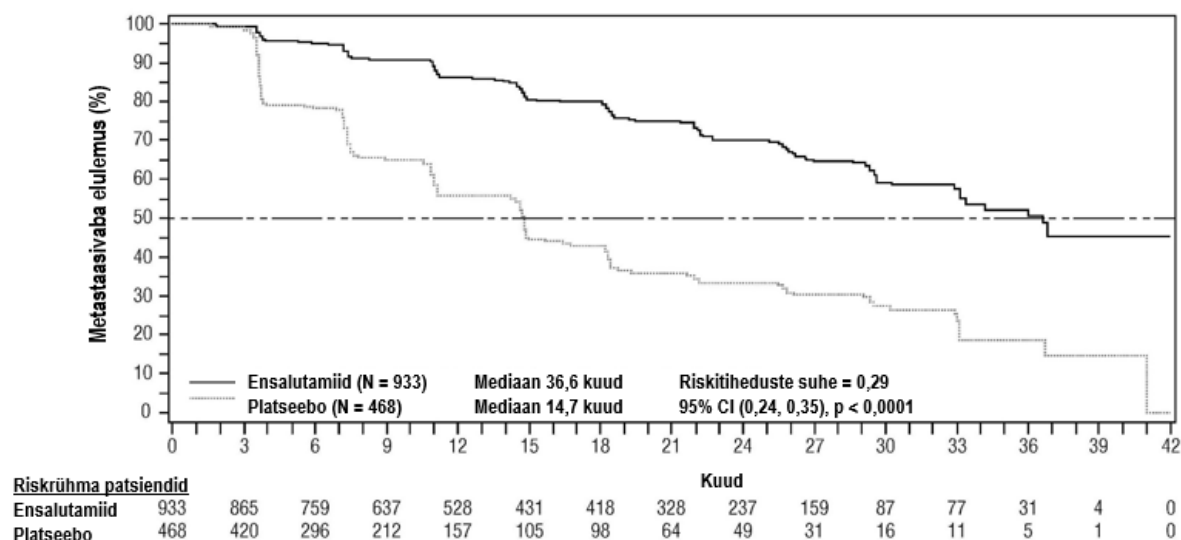
Ensalutamiidi puhul näidati radioloogilise progresseerumise või surma suhtelise riski statistiliselt olulist 71% vähenemist võrreldes platseeboga (HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$). MFS-i mediaan oli 36,6 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 14,7 kuud (95% CI: 14,2; 15,0) platseeborühmas. Kestvaid MFS-i tulemusi täheldati ka kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades, sealhulgas PSADT (< 6 kuud või ≥ 6 kuud), demograafiline piirkond (Põhja-Ameerika, Euroopa, muu maailm), vanus (< 75 või ≥ 75), eelnev luutihedust suurendava aine kasutamine (jah või ei) (vt joonis 5).

Tabel 4: Uuringu PROSPER efektiivsustulemuste kokkuvõte (ravikavatsuslik analüüs)

	Ensalutamiid (N = 933)	Platseebo (N = 468)
Esmane tulemusnäitaja		
Metastaasivaba elulemus		
Juhtumite arv (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-väärtus ³	p < 0,0001	
Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad		
Üldine elulemus⁴		
Juhtumite arv (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-väärtus ³	p = 0,0011	
Aeg PSA progressioonini		
Juhtumite arv (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-väärtus ³	p < 0,0001	
Aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni		
Juhtumite arv (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaan, kuud (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-väärtus ³	p < 0,0001	

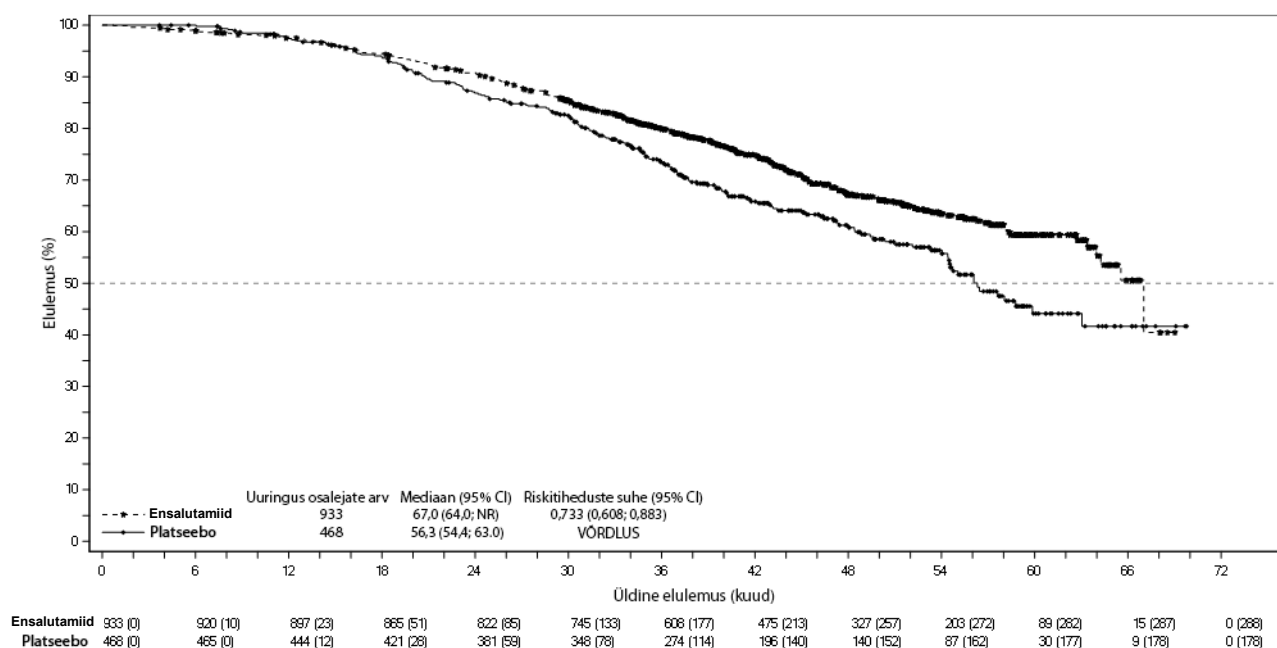
NR = saavutamata.

1. Põhineb Kaplani-Meieri hinnangutel.
2. Riskitiheduste suhe (HR) põhineb Coxi regressioonimudelil (kus ravi on ainus kovariant), stratifitseerituna PSA kahekordistumise aja ja luutihedust suurendava ravimi eelneva või samaaegse kasutuse järgi. HR platseebo suhtes < 1 näitab ensalutamiidi paremust.
3. P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil PSA kahekordistumise aja (< 6 kuud, ≥ 6 kuud) ja luutihedust suurendava ravimi eelneva või samaaegse kasutuse (jah, ei) järgi.
4. Põhineb etteantud vaheanalüüsil, mille andmete lõppkuupäev on 15. oktoober 2019.



Joonis 5. Metastaasivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

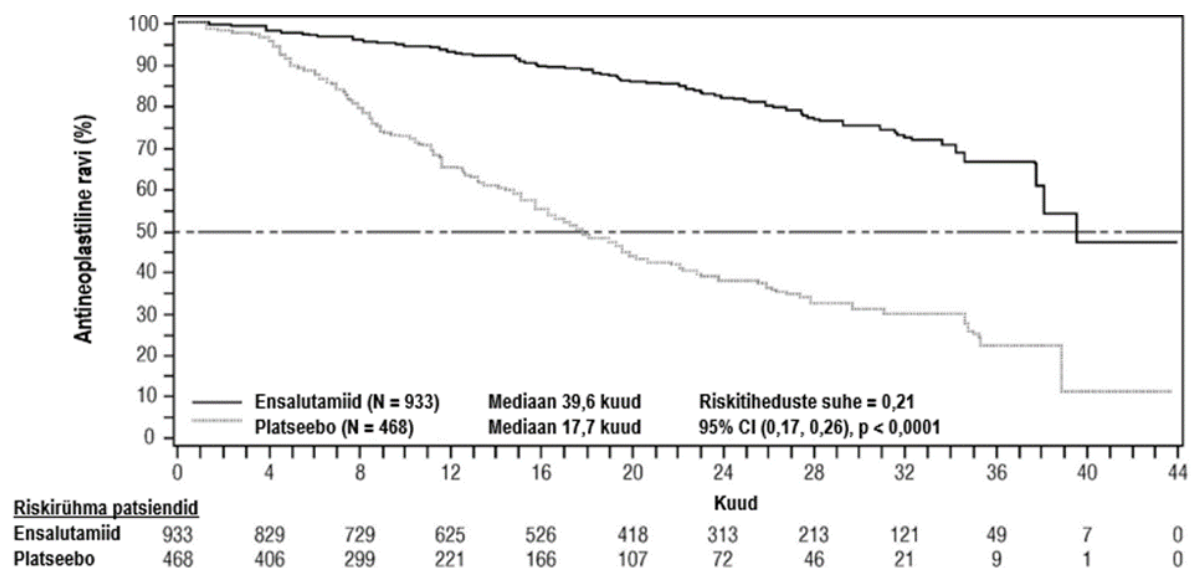
Üldise elulemuse lõppanalüüsis, mis viidi läbi pärast 466 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidi ravirühma randomiseeritud patsientidel platseebo ravirühma randomiseeritud patsientide raviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 26,6% (HR = 0,734 (95% usaldusintervall: 0,608; 0,885), p = 0,0011) (vt joonis 6). Järelkontrolli mediaanne aeg oli vastavalt 48,6 ja 47,2 kuud. 33% ensalutamiidiga ravitud ja 65% platseebot saanud patsientidest said vähemalt ühe järgneva antineoplastilise ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.



Joonis 6. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

Ensalutamiidi puhul näidati PSA progressiooni suhtelise riski statistiliselt olulist 93% vähenemist võrreldes platseeboga (HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), p < 0,0001). Mediaanaeg PSA progressioonini oli 37,2 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 3,9 kuud (95% CI: 3,8; 4,0) platseeborühmas.

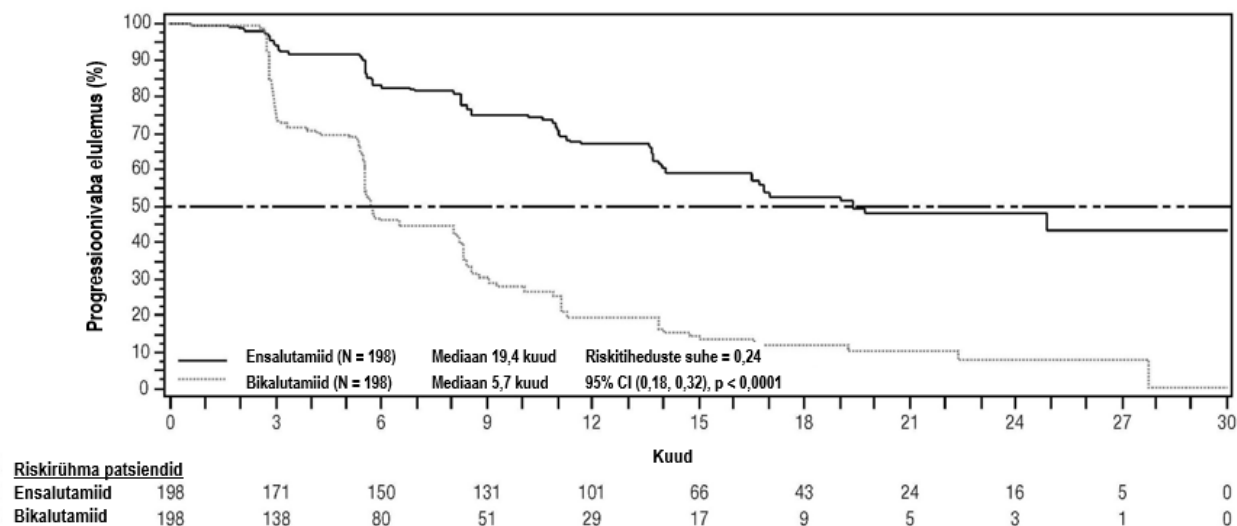
Ensalutamiidi puhul näidati uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni kulunud aja statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeboga (HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$). Mediaanaeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni oli 39,6 kuud (95% CI: 37,7; NR) ensalutamiidi rühmas ja 17,7 kuud (95% CI: 16,2; 19,7) platseeborühmas (vt joonis 7).



Joonis 7. Uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni kulunud aja Kaplani-Meieri kõverad uuringus PROSPER (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring MDV3100-09 (STRIVE) (kemoterapiat mittesaanud mittemetastaatilise/metastaatilise CRPC-ga patsiendid)

Uuringusse STRIVE kaasati 396 mittemetastaatilise või metastaatilise CRPC-ga patsienti, kellel esines esmasest androgeen-deprivatsioonravist hoolimata haiguse seroloogiline või radioloogiline progresseerumine ning kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 198) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord ööpäevas (N = 198). Progressioonivaba elulemus (PFS) oli esmane tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni radioloogilise progresseerumise varaseima objektiivse leiu, PSA progressiooni või surmani uuringu ajal. PFS-i mediaan oli 19,4 kuud (95% CI: 16,5; saavutamata) ensalutamiidi rühmas ja 5,7 kuud (95% CI: 5,6; 8,1) bikalutamiidi rühmas (HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$). Ensalutamiidi püsivat tõhusamat toimet PFS-ile kui bikalutamiinil täheldati kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades. Mittemetastaatilise haiguse alamrühmas (N = 139) ilmnesid PFS-i juhtumid kokku 19-l ensalutamiidiga ravitud patsiendil 70-st (27,1%) ja 49-l bikalutamiidiga ravitud patsiendil 69-st (71,0%) (kokku 68 juhtumit). Riskitiheduste suhe oli 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) ja mediaanaeg PFS-i juhtumi tekkeni oli ensalutamiidi rühmas saavutamata ja bikalutamiidi rühmas 8,6 kuud (vt joonis 8).



Joonis 8. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus STRIVE (ravikavatsuslik analüüs)

Uuring 9785-CL-0222 (TERRAIN) (metastaatilise CRPC-ga kemoterapiat mittesaanud patsiendid)
 Uuringusse TERRAIN kaasati 375 kemo- ja antiandrogeenravi mittesaanud metastaatilise CRPC-ga patsienti, kes randomiseeriti saama kas ensalutamiidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 184) või bikalutamiidi annuses 50 mg üks kord ööpäevas (N = 191). Ensalutamiidi saanud patsientidel oli PFS-i mediaan 15,7 kuud ja bikalutamiidi saanud patsientidel 5,8 kuud (HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$). Progressioonivaba elumust määratleti kui sõltumatul tsentraalsel hinnangul põhinevat haiguse radioloogilise progresseerumise objektiivset leidu, skeletiga seotud juhtumeid, uue antineoplastilise ravi alustamist või mis tahes põhjusel surma, ükskõik mis saabus esimesena. Püsivat PFS kasu täheldati kõikides eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades.

MDV3100-03 (PREVAIL) uuring (metastaatilise CRPC-ga varem kemoterapiat mittesaanud patsiendid)

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

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

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elumus ja radiograafiline progressioonivaba elumus (rPFS). Lisaks esmastele tulemusnäitajatele vaadeldi kasu hindamisel ka aega tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni, pehmete kudede parimat üldist ravivastust, aega luustikuga seotud esimese tüsistuseni,

PSA ravivastust ($\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega), aega PSA progresseerumiseni ning aega FACT-P koguskooori degradeerumiseni.

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

Eelnevalt kindlaksmääratud üldise elulemuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi pärast 540 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidiga platseeboraviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 29,4% (HR = 0,706 (95% usaldusintervall: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$). Uuendatud elulemusanalüüs viidi läbi siis, kui täheldatud oli 784 surmajuhtumit. Selle analüüsi tulemused olid kooskõlas vaheanalüüsi tulemustega (tabel 5). Uuendatud analüüsi ajaks olid 52% ensalutamiidiga ravitud ja 81% platseebot saanud patsientidest saanud järgnevat metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.

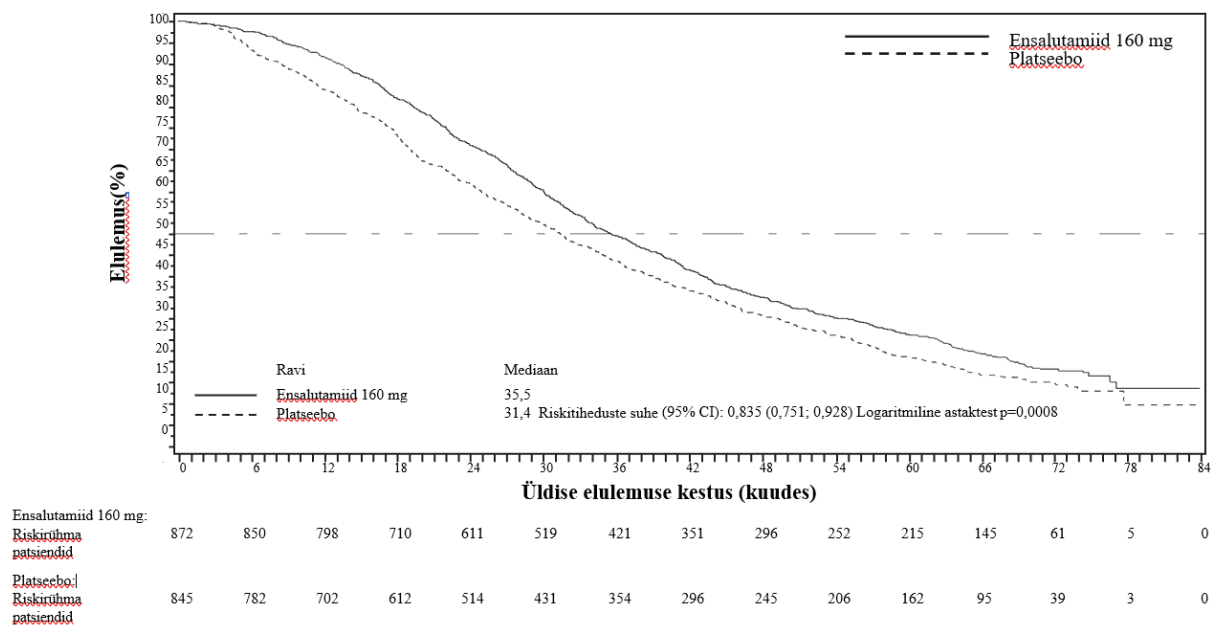
5 aasta PREVAIL andmete lõplik analüüs näitas üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenemise püsimum ensalutamiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes (HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -väärtus = 0,0008) vaatamata sellele, et 28% platseebot saanud patsientidest läks üle ensalutamiidile. 5 aasta üldise elulemuse määr oli ensalutamiidi rühmas 26% ja platseeborühmas 21%.

Tabel 5: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus PREVAIL ensalutamiidi või platseeboga (ravikavatsuse alusel)

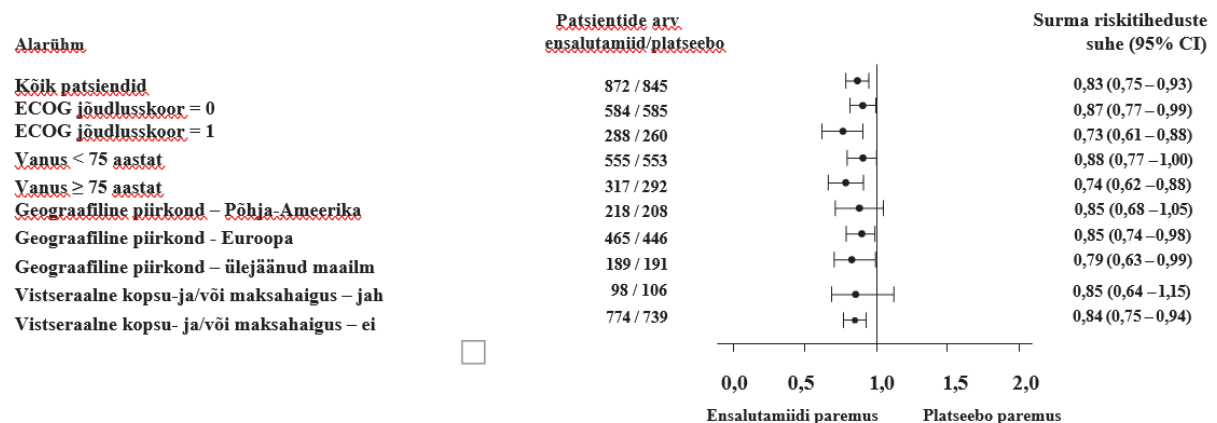
	Ensalutamiid (N = 872)	Platseebo (N = 845)
Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-väärtus ¹	p = 0,0002	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5-aasta elulemusanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	689 (79)	693 (82)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-väärtus ¹	p = 0,0008	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR = saavutamata.

1. P -väärtus on saadud stratifitseerimata logaritmilisest astaktestist.
2. Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseerimata võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.

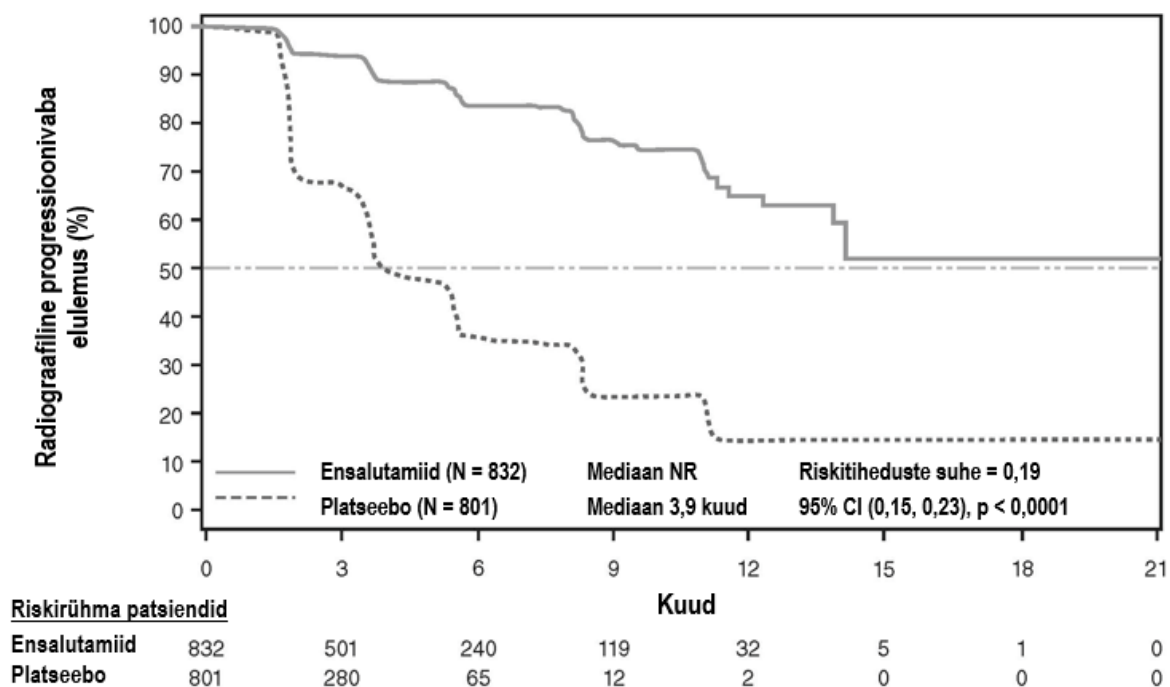


Joonis 9. 5 aasta elulemusanalüüsil põhineva üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)



Joonis 10. 5 aasta üldise elulemuse analüüs alarühmade järgi: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusvahemik uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)

Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS-i analüüsis ilmnes ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suremuse risk vähenes 81,4% võrra (HR = 0,19 (95% usaldusintervall: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$). Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümnel (14%) ensalutamiidiga ravi saanud patsiendil ja 321-l (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS-i mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidiga ravi saanud rühmas (95% usaldusintervall: 13,8; saavutamata) ning oli platseeboravi rühmas 3,9 kuud (95% usaldusintervall: 3,7; 5,4) (joonis 11). Kõigi eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmade lõikes täheldati järjepidevat rPFS-i paranemist (nt vanus, ravieelne ECOG jõudluskoor, ravieelne PSA ja LDH, Gleasoni näit diagnoosimisel ning siseelundite haigus sõeluuringul). Eelnevalt kindlaksmääratud, uurija radiograafilise progressiooni hinnangul tuginevas järelkontrolli rPFS-i analüüsis ilmnes ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suremuse risk vähenes 69,3% võrra (HR = 0,31 (95% usaldusintervall: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$). Ensalutamiidi rühmas oli rPFS-i mediaanväärtus 19,7 kuud ja platseebo rühmas 5,4 kuud.



Esmase analüüsi ajaks oli randomiseeritud 1633 patsienti.

Joonis 11. Radioloogilise progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)

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

Ensalutamiidi saavatel patsientidel oli tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni kulunud aja mediaanväärtus 28,0 kuud ja platseebot saavatel patsientidel 10,8 kuud (HR = 0,35 (95% usaldusintervall: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$).

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

Ensalutamiid vähendas oluliselt (28%) luustikuga seotud esimese tüsistuse tekkeriski (HR = 0,718 (95% usaldusintervall: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$). Luustikuga seotud tüsistust määratleti kui eesnäärmevähi ravimise eesmärgil tehtud kiiritusravi või luuoperatsiooni, patoloogilist luumurdu, selgroo kompressiooni või muutust luuvaluvas tases antineoplastilises ravis. Analüüs hõlmas 587 luustikuga seotud tüsistust, millest 389 tüsistust (66,3%) olid seotud luu kiiritusega, 79 tüsistust (13,5%) selgroo kompressioonid, 70 tüsistust (11,9%) patoloogilised luumurrud, 45 tüsistust (7,6%) muutused luuvaluvas tases antineoplastilises ravis ja 22 tüsistust (3,7%) seotud luuoperatsiooniga.

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

PCWG2 kriteeriumide alusel oli ensalutamiidiga ravi saanud patsientidel PSA progressiooni kulunud aja mediaanväärtus 11,2 kuud ja platseebot saanud patsientidel 2,8 kuud (HR = 0,17; (95% usaldusintervall: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$).

Võrreldes platseeboga vähendas ensalutamiidiga ravi FACT-P degradeerumise riski 37,5% võrra ($p < 0,0001$). Ensalutamiidi rühmas oli FACT-P degradeerumiseni kulunud aja mediaanväärtus 11,3 kuud ja platseeborühmas 5,6 kuud.

CRPC2 (AFFIRM) uuring (metastaatilise CRPC-ga patsiendid, kes said eelnevalt kemoteraapiat)

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

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

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

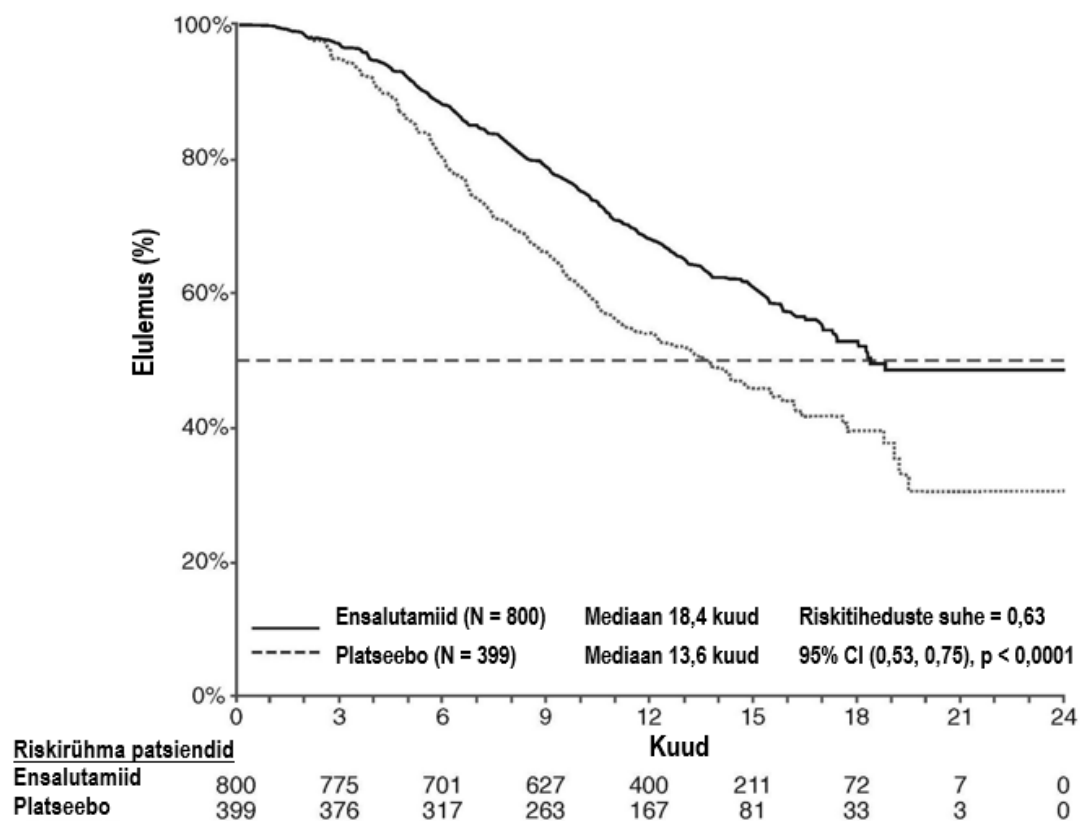
Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 6 ja joonised 12 ja 13).

Tabel 6: üldine elulemus patsientidel, keda raviti uuringus AFFIRM ensalutamiidi või platseeboga (analüüs ravikavatsuse alusel)

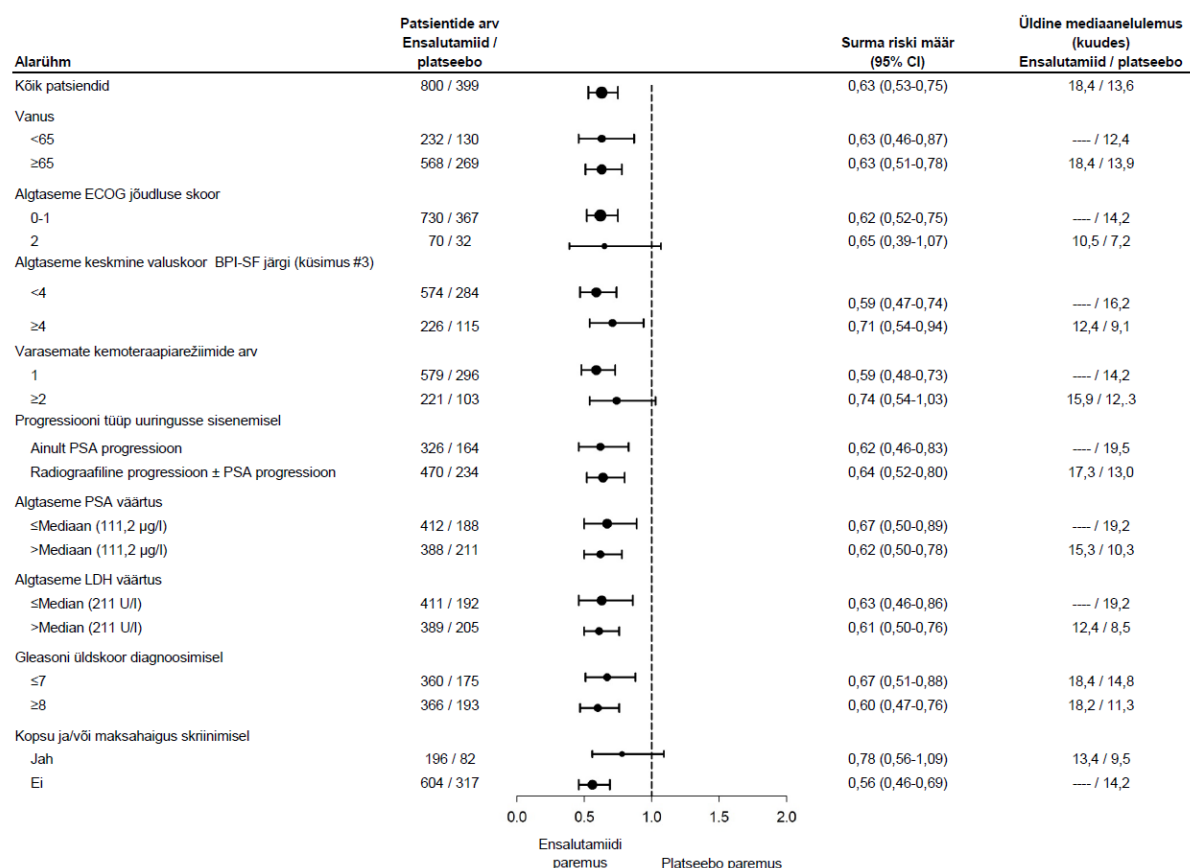
	Ensolutamiid (N = 800)	Platseebo (N = 399)
Surmajuhtumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
P-väärtus ¹	$p < 0,0001$	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = saavutamata.

1. P-väärtus on saadud ECOG sooritusvõime skoori (0...1 vs. 2) ja keskmise valuskoori (< 4 vs. ≥ 4) järgi stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.
2. Riskitiheduste suhe on saadud stratifitseeritud võrdeliste riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 näitab ensalutamiidi paremust.



Joonis 12. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus AFFIRM (ravikavatsuslik analüüs)



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

Joonis 13: Üldine elulemus alamrühmade järgi uuringus AFFIRM – riskitiheduste suhe 95% usaldusvahemik

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

Radiograafilise progressioonita elulemus (hinnatuna uurija poolt RECIST v1.1 alusel kui ilmnemine pehmekoes ning 2 või mitme luukahjustuse esinemine luuskaneerimisel) oli 8,3 kuud ensolutamiidiga ravitud patsientide puhul ning 2,9 kuud platseebot saanud patsientide puhul (HR = 0,40 (95% usaldusintervall: 0,35; 0,47); $p < 0,0001$). Analüüsi kaasati 216 surmajuhumit ilma dokumenteeritud progressioonita ning 645 dokumenteeritud progressioonijuhtu, millest 303 (47%) tekkis pehmekoes, 268 (42%) luukahjustustena ning 74 (11%) nii pehmekoes kui ka luukahjustustena.

Kinnitatud PSA vähenemine 50% või 90% esines vastavalt 54,0%-l või 24,8%-l patsientidest, kes said ensolutamiidi, ja 1,5%-l või 0,9%-l patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$). PSA progressioonini kulunud aja mediaan oli 8,3 kuud ensolutamiidi saavatel patsientidel ja 3,0 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,25 (95% usaldusintervall: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$).

Esimese luulise juhtumini kulunud aja mediaan oli 16,7 kuud ensolutamiidi saavatel patsientidel ja 13,3 kuud platseebot saanud patsientidel (HR = 0,69 (95% usaldusintervall: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$). Luuline juhtum määratleti kui luu kiiritusravi või kirurgia, patoloogiline luumurd, lülisamba kompressioon või luuvalu ravimiseks kasutatava antineoplastilise ravi muutus. Analüüsi kaasati 488 luulist juhtumit, millest 277 juhtu (62%) tähendasid luu kiiritusravi, 95 juhtu (21%) lülisamba kompressiooni, 47 juhtu (10%) olid patoloogilised murrud, 36 juhtu (8%) muutused luuvaluvastases antineoplastilises ravis ning 7 juhtu (2%) olid luukirurgia.

9785-CL-0410 uuring (ensalutamiid pärast abiraterooni metastaatilise CRPC-ga patsientidel)
Üheharuline uuring hõlmas 214 patsienti progresseeruva metastaatilise CRPC-ga, kes said ensalutamiidi (160 mg üks kord ööpäevas) pärast vähemalt 24 nädalat kestnud ravi abirateroonatsetaadi ja prednisooniga. Uuringu esmane tulemusnäitaja, rPFS-i (radioloogiline progressioonivaba elulemus) mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 6,1; 8,3). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud. PSA ravivastus (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus algnäitajatest) oli 22,4% (95% CI: 17,0; 28,6). Varem kemoterapiat saanud 69 patsiendi rPFS-i mediaan oli 7,9 kuud (95% CI: 5,45; 10,84). PSA ravivastus oli 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). 145 kemoterapiat mittesaanud patsiendi rPFS-i mediaan oli 8,1 kuud (95% CI: 5,7; 8,3). PSA ravivastus oli 22,1% (95% CI: 15,6; 29,7).

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

Eakad

Kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud 5110-st patsiendist, kes said ensalutamiidi, 3988 patsienti (78%) olid 65-aastased ja vanemad ning 1703 patsienti (33%) olid 75-aastased ja vanemad. Nende eakate patsientide ja nooremate patsientide ohutuses ega efektiivsuses üldisi erinevusi ei täheldatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

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

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

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati ensallutamiidi toiduga arvestamata.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

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

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

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

Lineaarsus

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

Neerukahjustus

Ensallutamiidiga ei ole läbi viidud ametlikke neerukahjustuse uuringuid. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle seerumi kreatiniin oli > 177 µmol/l (2 mg/dl). Populatsiooni

farmakokineetika analüüside alusel ei ole vajalik annuse kohandamine patsientidel, kelle arvestuslik kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtus on ≥ 30 ml/min (vastavalt Cockcrofti ja Gaulti valemile). Ensulutamiidi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ning nende patsientide ravimisel on soovitatav olla ettevaatlik. Ei ole tõenäoline, et ensulutamiidi saaks suuremahuliselt eemaldada regulaarse hemodialüüsiga või pideva ambulatoorse peritoneaalse dialüüsiga.

Maksakahjustus

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

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

Rass

Suurem osa kontrolliga kliinilistes uuringutes osalenud patsiente ($> 75\%$) olid valgest rassist. Eesnäärmevähiga jaapani ja hiina päritolu patsientidega läbi viidud uuringu farmakokineetika andmetel puudusid kliiniliselt olulised erinevused populatsioonide ekspositsioonis. Ensulutamiidi farmakokineetika võimalike erinevuste hindamiseks teistel rassidel on andmed puudulikud.

Eakad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Uuringud tiinete rottidega näitasid ensulutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud ^{14}C -ensulutamiidi manustamist rottidele tiinuse 14. päeval annuses 30 mg/kg ($\sim 1,9$ -kordne maksimaalne annus inimesel) avaldus maksimaalne radioaktiivsuse tase lootes

4 tundi pärast manustamist ja oli madalam kui ema vereplasmas (suhe kude/vereplasma on 0,27). 72 tundi pärast manustamist vähenes radioaktiivsuse tase lootes 0,08 korda maksimaalsest kontsentratsioonist.

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

Ensallutamiid oli genotoksilisuse suhtes negatiivne *in vitro* ja *in vivo* standardanalüüsi testides. Transgeensete rasH2-hiirtega läbi viidud 6-kuulises uuringus ei ilmnenud ensallutamiidi kartsinogeenset potentsiaali (neoplastilised leiud puudusid) annuste kuni 20 mg/kg manustamisel ööpäevas ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid sarnased kliinilise ekspositsiooniga ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), mida täheldati 160 mg ööpäevas saanud metastaatilise CRPC-ga patsientidel.

Ensallutamiidi igapäevane annustamine rottidele kahe aasta jooksul põhjustas neoplastiliste leidude sagenemist. Nende hulka kuulusid healoomuline tümoom, fibroadenoom piimanäärmetes, healoomulised Leydigi raku kasvaja munandites ning uroteeliumi papilloom ja kusepõie kartsinoom meestel, healoomuline granuloosrakkude kasvaja munasarjades naistel ja adenoom hüpofüüsi *pars distalis*'es mõlemal sool. Ei saa välistada tümoomi, hüpofüüsi adenoomi ja piimanäärme fibroadenoomi, samuti uroteeliumi papilloomi ja kusepõie kartsinoomi olulisust inimesele.

In vitro ei olnud ensallutamiid fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) tüüp A (sisaldab lisaks naatriumlaurüülsulfaati ja polüsorbaat 80).

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910

Makrogool MW 3350

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium-OPA/Al/PVC blister, mis sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-OPA/Al/PVC kalenderblister, mis sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-OPA/Al/PVC üksikannuseline blister, mis sisaldab 1 × 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium-OPA/Al/PVC blister, mis sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-OPA/Al/PVC kalenderblister, mis sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-OPA/Al/PVC üksikannuseline blister, mis sisaldab 1 × 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.

Enzalutamide Viatrist ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Tulenevalt toimemehhanismist ja hiirtel täheldatud embrüo-/lootetoksilisusest võib Enzalutamide Viatris kahjustada arenevat loodet. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud Enzalutamide Viatrise tablette ilma kaitsevahendeid, nt kindaid kasutamata (vt lõik 5.3).

Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1842/001

EU/1/24/1842/002

EU/1/24/1842/003

EU/1/24/1842/004

EU/1/24/1842/005

EU/1/24/1842/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

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

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

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

PharOS MT Ltd.
HF62X, Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia BBG3000
Malta

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Viatrix 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

112 õhukese polümeerikattega tabletti

1 × 112 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Enzalutamide Viartis 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Ainult kalenderpakendil]

E	E	E	E
T	T	T	T
K	K	K	K
N	N	N	N
R	R	R	R
L	L	L	L
P	P	P	P

[Ainult üksikannuselisel blisterpakendil]

Suukaudne.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tabletid

56 õhukese polümeerikattega tabletti
1 × 56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Enzalutamide Viartis 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
enzalutamidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Ainult kalenderpakendil]

E	E
T	T
K	K
N	N
R	R
L	L
P	P

[Ainult üksikannuselisel blisterpakendil]

Suukaudne.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid ensalutamiid

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Enzalutamide Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enzalutamide Viatrise võtmist
3. Kuidas Enzalutamide Viatrist võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enzalutamide Viatrist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Enzalutamide Viatris ja milleks seda kasutatakse

Enzalutamide Viatris sisaldab toimeainena ensalutamiidi. Enzalutamide Viatrist kasutatakse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel:

- kes ei reageeri enam testosteroonisisaldust langetavale hormoonravile või kirurgilisele ravile või
- kelle kasvaja on levinud teistesse kehaosadesse ja reageerib testosteroonisisaldust langetavale hormoonravile või kirurgilisele ravile või
- kellel on eelnevalt eemaldatud eesnääre või tehtud kiiritusravi ja esineb PSA kiire tõus, kuid vähkkasvaja ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja reageerib testosterooni langetavale hormoonravile.

Kuidas Enzalutamide Viatris toimib

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

2. Mida on vaja teada enne Enzalutamide Viatrise võtmist

Enzalutamide Viatrist ei tohi võtta,

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Epileptilised hood

6-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad Enzalutamide Viatrist, ja vähem kui kolmel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krampihoogudest (vt „Muud ravimid ja Enzalutamide Viatris“ allpool ning lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada epileptilisi hooge või mis võib suurendada epileptiliste hoogude tekke riski (vt „Muud ravimid ja Enzalutamide Viatris“ allpool).

Kui teil tekivad ravi ajal epileptilised hood, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Enzalutamide Viatrise võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

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

Uute kasvajate (teine esmane pahaloomuline kasvaja) risk

Enzalutamide Viatrisega ravitud patsientidel on teatatud uutest (teistest) vähkidest, sealhulgas põie- ja käärsoolevähist.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui märkate seedetrakti verejooksu märke, verd uriinis või tunnete Enzalutamide Viatrise võtmisel sageli tungivat urineerimispakitsust.

Ravimi ravimvormiga seotud neelamisraskused

Patsientidel on esinenud raskusi selle ravimi allaneelamisel, sealhulgas lämbumist. Neelamisraskuste ja lämbumise juhtumeid täheldati sagedamini kapsleid võtnud patsientidel ja need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega. Neelake tabletid tervelt alla piisava koguse veega.

Pidage enne Enzalutamide Viatrise võtmist nõu oma arstiga,

- kui teil on pärast Enzalutamide Viatrise või teiste ravimite võtmist kunagi tekkinud tõsine nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus;
- kui võtate ravimeid, mis hoiavad ära trombide teket (nt varfariin, atsenokumarool, klopidoogreel);
- kui te võtate keemiaravi ravimeid nagu dotsetakseeli;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui teil on probleeme neerudega.

Teatage oma arstile, kui teil on mõni järgmine haigus:

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

Kui te olete ensalutamidi suhtes allergiline, võib see põhjustada löövet või näo, keele, huulte või kõri turset. Kui te olete ensalutamidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) suhtes allergiline, ärge Enzalutamide Viatrist kasutage.

Seoses Enzalutamide Viatrisega raviga on teatatud tõsisest nahalööbest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, või naha koorumisest, villide tekkimisest ja/või suuhaavanditest. Kui märkate mõnda sümptomit, mis on seotud lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega, lõpetage Enzalutamide Viatrise kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui midagi ülalloetletust kehtib teie kohta või te kahtlustate seda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Enzalutamide Viatris

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Te peate teadma võetavate ravimite nimesid. Kandke kaasas nende nimekirja, et saaksite seda arstile

näidata, kui teile määratakse uus ravim. Ärge alustage ega lõpetage ühegi ravimi võtmist, enne kui olete rääkinud arstiga, kes kirjutas teile välja Enzalutamide Viatrise.

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Enzalutamide Viatrisega koos võtmisel võivad need ravimid tõsta epileptiliste hoogude riski:

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

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Need ravimid võivad mõjutada Enzalutamide Viatrise toimet või võib Enzalutamide Viatris mõjutada nende ravimite toimet.

Nende hulka kuuluvad ravimid, mis:

- alandavad kolesteroolitaset (nt gemfibrosiil, atorvastatiin, simvastatiin);
- vaigistavad valu (nt fentanüül, tramadool);
- ravivad vähki (nt kabasitakseel);
- ravivad epilepsiat (nt karbamasepiin, klonasepaam, fenütoiin, primidoon, valproehape);
- ravivad teatud psühhiaatrilisi häireid, nt rasket ärevushäiret või skisofreeniat (nt diasepaam, midasolaam, haloperidool);
- ravivad unehäireid (nt zolpideem);
- ravivad südamehaigusi või alandavad vererõhku (nt bisoprolool, digoksiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, propranolool, verapamiil);
- ravivad tõsiseid põletikulisi haigusi (nt deksametasoon, prednisoloon);
- ravivad HIV-nakkust (nt indinaviir, ritonaviir);
- ravivad bakteriaalseid nakkusi (nt klaritromütsiin, doksütsükliin);
- ravivad kilpnäärme häireid (nt levotüroksiin);
- ravivad podagrat (nt kolhitsiin);
- ravivad maovaevusi (nt omeprasool);
- hoiavad ära südamehaigusi või insulte (dabigatraan eteksilaat);
- takistavad siirdatud elundi äratõukereaktsiooni (nt takroliimus).

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

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

- **Enzalutamide Viatris ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.** Kui seda ravimit kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada sündimata last või põhjustada raseduse katkemist. Seda ravimit ei tohi kasutada naised, kes on rasedad, võivad rasestuda või imetavad.
- See ravim võib mõjutada meeste viljakust.
- Kui olete seksuaalsuhtes rasestuda võiva naisega, kasutage selle ravimi kuuri ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kondoomi ja veel mõnda tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.
- Kasutamise ja käsitlemise kohta peavad naissoost hooldajad lugema lõiku 3 „Kuidas Enzalutamide Viatrist võtta“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enzalutamide Viatris võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

Enzalutamide Viatrist võtvatel patsientidel on teatatud epileptilistest hoogudest. Kui teil on kõrgem risk epileptiliste hoogude tekkeks, pidage nõu oma arstiga.

Enzalutamide Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (vähem kui 23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Enzalutamide Viatrist võtta

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

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

Enzalutamide Viatrise võtmine

- Neelake tabletid tervelt alla piisava koguse veega.
- Ärge poolitage, purustage ega närige tablette enne neelamist.
- Enzalutamide Viatrist võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma.
- Enzalutamide Viatrist ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud Enzalutamide Viatrise tablette ilma kaitsevahendeid, näiteks kindaid, kasutamata.

Teie arst võib teile samaaegselt Enzalutamide Viatrisega määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Enzalutamide Viatrist rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette, lõpetage Enzalutamide Viatrise võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud epileptiliste hoogude ja teiste kõrvaltoimete tekke risk.

Kui te unustate Enzalutamide Viatrist võtta

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

Kui te lõpetate Enzalutamide Viatrise võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Epileptilised hood

6-l igast 1000-st Enzalutamide Viatrist võtvast inimesest ja vähem kui kolmel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud epileptilistest hoogudest.

Epileptilised hood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem epileptiliste hoogude tekke risk.

Kui teil tekivad epileptilised hood, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Enzalutamide Viatrise võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

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

Teised võimalikud kõrvaltoimed on:

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

Väsimus, kukkumine, luumurrud, kuumahood, kõrge vererõhk.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Peavalu, ärevustunne, kuiv nahk, sügelus, mäluprobleemid, südame arterite blokaad (südame isheemiatõbi), rinnanäärmete suurenemine meestel (günekomastia), rinnanibu valu, rindade tundlikkus, rahutute jalgade sündroom (kontrollimatu tung ühte kehaosa, tavaliselt jalga, liigutada), vähene keskendumisvõime, unustamine, maitsemeele muutus, raske selgelt mõelda.

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

Hallutsinatsioonid, vähe valgeid vererakke, maksaensüümide taseme tõus vereanalüüsis (maksaprobleemide tunnus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Lihasevalu, lihasespasmid, lihasenõrkus, seljavalu, muutused EKG-s (QT-intervalli pikenemine), selle ravimi neelamise raskused, sealhulgas lämbumistunne, seedehäire (sh iiveldus), nahareaktsioon, mis põhjustab nahal punaseid laike või laike, mis võivad välja näha nagu märklaud või härjasilm, mille keskosa on tumepunane ja mida ümbritsevad kahvatunud punased rõngad (multiformne erüteem), või muu tõsine nahareaktsioon, millega kaasnevad punetavad, mitte kõrgeenenud, sihtmärgitaolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos tsentraalsete villidega, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), lööve, oksendamine, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetused, vereliistakute sisalduse vähenemine veres (mis suurendab verejooksu ja veritsuse riski), kõhulahtisus, vähenenud söögiisu.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Enzalutamide Viatrist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enzalutamide Viatris sisaldab

Toimeaine on ensalutamiid.

Üks Enzalutamide Viatrise 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Üks Enzalutamide Viatrise 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) tüüp A (sisaldab lisaks naatriumlaurüülsulfaati ja polüsorbaat 80), kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2, „Enzalutamide Viatris sisaldab naatriumi“) ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate: hüpromelloos 2910, makrogool MW 3500, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja talk.

Kuidas Enzalutamide Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Enzalutamide Viatris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümarad tabletid läbimõõduga ligikaudu 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „40“. Need on saadaval karpides, milles on 112 tabletiga blistrid, 112 tabletiga kalenderblistrid või üksikannuselised blistrid, mis sisaldavad 1 × 112 tabletti.

Enzalutamide Viatris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed tabletid mõõtudega ligikaudu 17 mm × 9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „80“. Need on saadaval karpides, milles on 56 tabletiga blistrid, 112 tabletiga kalenderblistrid või üksikannuselised blistrid, mis sisaldavad 1 × 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Viatri Limited

Damastown Industrial Park Mulhuddart Dublin 15, DUBLIN Iirimaa

Tootja

PharOS MT Ltd.

HF62X Hal Far Industrial Estate Birzebbugia BBG3000 Malta

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

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud .

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