

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xtandi 40 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks pehmekapsel sisaldab 57,8 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Valged kuni valkjad piklikud pehmekapslid (ligikaudu 20 mm × 9 mm), mille ühel küljel on musta tindiga kiri „ENZ“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xtandi on näidustatud:

- monoteerapiana või kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva mittemetastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellele ei sobi päästev kiiritusravi (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel (vt lõik 5.1).
- kõrge riskiga mittemetastaatilise 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 kemoterapia 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 pehmekapslit) üks kord ööpäevas suukaudu.

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 kastreeritud, 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 Xtandiga LHRH analoogiga või ilma. Patsientidel, kes saavad Xtandit 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 Xtandi võtta tavapärasel ajal, tuleks 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 (Child-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

Ensalutamiid on näidustatud CRPC-ga, mHSPC-ga ja kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga täiskasvanud meestele ning sellel puudub asjakohane kasutus lastel.

Patsiendid, kellel on neelamisega raskusi / esinenud düsfaagiat

Ensalutamiid on saadaval ka tablettidena (40 mg ja 80 mg) patsientidele, kellel on raske suuri kapsleid neelata või kellel on esinenud düsfaagiat.

Manustamisviis

Xtandi on suukaudseks kasutamiseks. Pehmekapsleid ei tohi närida, lahustada ega avada, vaid tuleks 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

Krambihoogude oht

Ensalutamiidi kasutamist on seostatud krambihoogude tekkega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad krambihood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Xtandi-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 krambihood, peavalu, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav Xtandi-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 patsientide kõige sagedamini teatatud ja platseebost suuremad nähud põievähk (0,3%), jämesoole 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 urineerimisraskused.

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 tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada.

Vältida tuleb kooskasutamist varfariini ja kumariinisarnaste antikoagulantidega. Kui Xtandi 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 ensüüminduktsiooni 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. Xtandi't 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 Xtandi-ravi alustamist.

Kasutamine koos kemoteraapiaga

Xtandi ja tsütotoksilise kemoteraapia samaaegse kasutamise ohutus ja tõhusus pole tõestatud. Ensulutamiidi koosmanustamisel 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

Ensulutamiidi 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 ensulutamiidi kasutamine viivitamatult lõpetada ja kaaluda sobiva alternatiivse ravi kasutamist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

Xtandi monoterapiaplane kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel

EMBARC uuringu tulemused viitavad sellele, et Xtandi monoterapiaplane ja kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga ei ole samaväärsed ravivõimalused kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Xtandi kombinatsioonis androgeeni-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 Xtandi neelamisega, sealhulgas lämbumist. Neelamisraskuste ja lämbumise juhtumeid esines põhiliselt kapsli ravimvormiga ning need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega. Patsientidel tuleb soovitada neelata kapslid tervelt alla koos piisava koguse veega.

Patsientidel, kellel on raskusi suurte kapslite allaneelamisega, ja patsientidel, kellel on esinenud düsfaagiat, on soovitatav kasutada ensulutamiidi tableti ravimvormi.

Abiained

Xtandi sisaldab 57,8 mg sorbitooli (E420) ühes pehmekapslis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju ensulutamiidi toimele

CYP2C8 inhibiitorid

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensulutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensulutamiidi AUC 326%, C_{max} aga alaneks 18%. Sidumata ensulutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja C_{max} vähenes 19%.

Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidravi 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. Xtandi 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 Xtandi't manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

Ensalutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

Ensüümide induksioon

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'-disfosfo-glukuronosüültransferaas (UGT-d – glukuronidi 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 koosmanustamine (160 mg kord ööpäevas) 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 Xtandi'l (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 tõhususe 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 kabasitakseel)
- 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-viirusevastased ained (nt indinaviir, ritonaviir)
- hüpnootikumid (diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- immunosuppressandid (nt takroliimus)
- prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin)

Ensalutamiidi täielik indutseeriv potentsiaal ei pruugi avalduda enne kui ligikaudu 1 kuu pärast ravi algust, kui saavutatakse ensalutamiidi 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 ensalutamiidravi algusest ning vajadusel tuleb kaaluda annuse kohandamist. Ensalutamiidi pikka poolväärtusaega (5,8 päeva, vt lõik 5.2) arvestades võib toime ensüümidele kesta kuu aega või kauemgi pärast ensalutamiidi võtmise lõpetamist. Ensalutamiidravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks samaaegselt võetava ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid

Ensalutamiid (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 Xtandiga ei ole vajalik annuse kohandamine.

P-gp substraadid

In vitro andmed näitavad, et ensalutamiid võib olla väljavoolutransporteri P-gp inhibiitor. Eesnäärmevähiga patsientide uuringus, kellele manustati enne ensalutamiidi tasakaalukontsentratsioonil ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensalutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud P-gp substraadi digoksiini ühekordne suukaudne annus, täheldati ensalutamiidil kergelt inhibeerivat toimet P-gp-le. Plasma digoksiinisaldust mõõdeti valideeritud vedelikkromatograafia ja tandem-massispektromeetriaga. Digoksiini AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt 33% ja 17%. Kitsa ravivahemikuga ravimeid, mis on P-gp substraadid (nt kolhitsiin, dabigatraanetektsilaat, digoksiin), tuleb kasutada ettevaatlikult, kui neid manustatakse Xtandiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib vaja minna annuse kohandamist.

Laborianalüüsi häirimine

Plasma digoksiinisalduse näilist suurenemist täheldati kemoluminestsentse mikroosakeste immuunanalüüsil (CMIA) ensalutamiidiga ravitavatel patsientidel, sõltumata ravist digoksiiniga. CMIA-ga saadud plasma digoksiinisalduse vastuseid tuleb seepärast tõlgendada ettevaatlikult ja kinnitada muud tüüpi analüüsiga enne mis tahes otsuste tegemist digoksiini annuse kohta.

BCRP substraadid

Tasakaalukontsentratsioonil ei põhjustanud ensalutamiid valitud rinnavähiresistentse valgu (BCRP) substraadi rosuvastatiini kontsentratsioonis kliiniliselt olulist muutust eesnäärmevähiga patsientidel, kellele manustati enne ensalutamiidi ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensalutamiidi 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 Xtandiga ei ole annuse kohandamine vajalik.

MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid

In vitro andmete põhjal ei saa välistada MRP2 (sooles), samuti orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) ja orgaanilise katioonide transporteri 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 Xtandi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'t, näiteks 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 Xtandi toiduga arvestamata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed Xtandi kasutamisest rasedatel ning see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks fertiilses eas 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

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

Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensulutamiid 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 inimese rinnapiima. Ensulutamiid 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

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Krambihooge esines 0,6% ensalutamiidiga ravi saanud patsientidest, 0,1% platseeboga ravitud patsientidest ja 0,3% 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: Kontrollitud 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: krambihood [‡] 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, lihasspasmid, lihasnõrkus, 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 partiaalsed krambid, partiaalsed krambid ja *status epilepticus*. See hõlmab harvasid juhtumeid, kus krambihood 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 aterosklerootne koronaararter.

‡ Hõlmab kõiki eelistatud termineid sõnaga "luumurd" luudes.

Ensulutamiidi kõrvaltoimed monoterapiaga.

∞ On teatatud düsfaagiast, sealhulgas lämbumist. Mõlemat on teatatud põhiliselt kapsli ravimvormi kasutamisel ja need võivad olla seotud ravimi suurema suurusega (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krambihood

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

9785-CL-0403 (UPWARD) üheharulises uuringus, milles hinnati krambihoo esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid krambihoo tekkeks (1,6% olid varasemalt esinenud krambihood), esinesid krambihood kaheksal patsiendil 366-st (2,2%) ensulutamiidiga ravitud patsientidest. 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% ensulutamiidiga ja ADT-ga ravitud patsientidest võrreldes 2% platseebot ja ADT-ga ravitud patsientidega. 14 (0,4%) ensulutamiidi ja ADT-ga ravitud patsiendil ja 3 (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 monoterapiaga. Mitte ühelgi patsientidest, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja ühel patsiendil (0,3%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapiaga, 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 monoterapiaga. 3. või kõrgema raskusastmega günekomastiat ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga, ja seda täheldati 3 patsiendil (0,8%), keda raviti ensulutamiidiga monoterapiaga.

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 monoterapiaga. 3. või kõrgema raskusastmega rinnanibu valu ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensulutamiidi ja leuproliidiga või ensulutamiidiga monoterapiaga.

Rindade tundlikkus

EMBARC-i uuringus täheldati rindade tundlikkust (kõik raskusastmed) 5 patsiendil 353-st (1,4%), keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 51 patsiendil 354-st (14,4%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiaga. 3. või kõrgema raskusastmega rindade tundlikkust ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga või ensalutamiidiga monoterapiaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 ensalutamiidravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem krampihoogude tekkerisk.

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 progresseerumist. 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 eesnäärmevähirakkude korral. Ensalutamiidravi vähendab eesnäärmevähirakkude 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 kemoterapia tulemusi ei andnud, vähenes 54%-l ensalutamiidiga ravitud patsientidel eesnäärmespetsiifilise antigeeni (PSA) tase algtasemega võrreldes vähemalt 50%; platseebot saanud patsientidest esines see vaid 1,5%-l.

Teises III faasi kliinilises uuringus (PREVAIL) varem kemoterapiat 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 kemoterapiat 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 patsientidel 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.

Mittemetastaatilise 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 bikalutamiidi saanud patsientidel, 81,3% *versus* 31,3% (erinevus = 50,0%, $p < 0,0001$).

Mittemetastaatilise 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 mitmekeskses 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 mittemetastaatilise CRPC-ga patsiendid.

Ravimi efektiivsus mHSPC-ga patsientidel leidis tõestust ühes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskses III faasi kliinilises uuringus [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Teises randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskses 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 Xtandi't 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 mittemetastaatilise HSPC-ga patsiendid)

EMBARC-i uuringus osales 1068 kõrge riskiga BCR nmHSPC 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 brahhüteraapia) või mõlemaga paranemise eesmärgil. Patsientidel pidi olema sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil ülevaatamise (BICR) teel kinnitatud mittemetastaatiline 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 $\geq 2,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiaga patsientidel või $\geq 5,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiata patsientidel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid määratavad 36. nädalal ($\geq 0,2$ 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 ravieelsed 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% patsientidest oli 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 kasutuseeni ja üldine elulemus. Teine kordsustestitud teisene tulemusnäitaja oli MFS patsientidel, kes randomiseeriti saama ensalutamiidi monoterapiiana, võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja ADT-d.

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

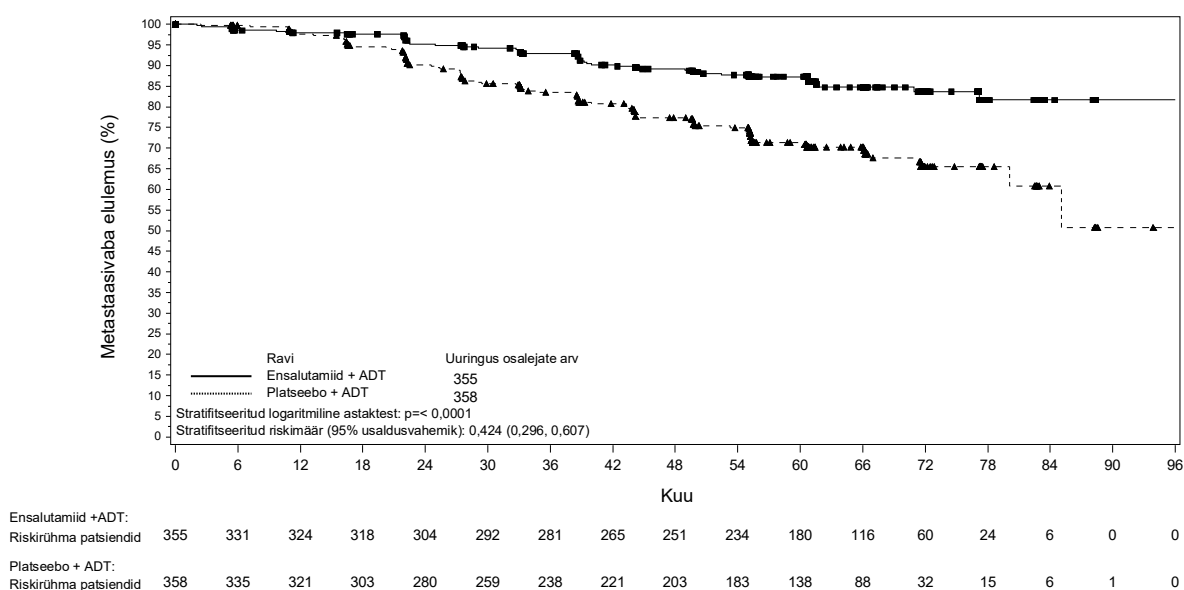
Tabel 2. Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte patsientidel, keda raviti kas ensalutamiidi ja ADT-ga või ensalutamiidiga monoterapiiana EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).

	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid 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

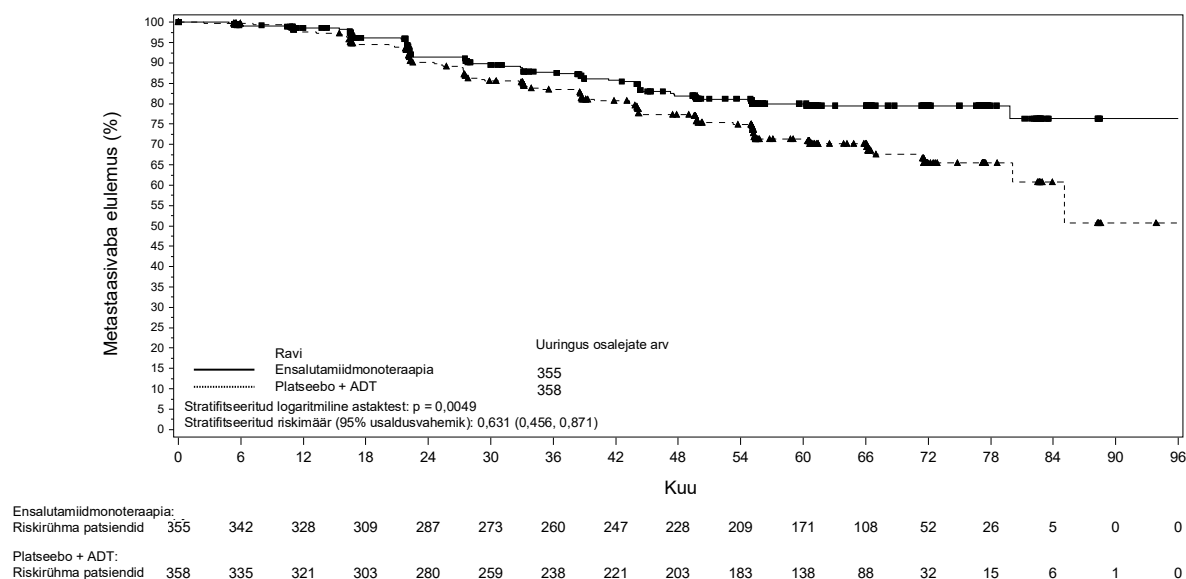
	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid monoteraapiana (N = 355)
Aeg uue kasvajaavastase ravi alustamiseni			
Juhtumite arv (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaan, kuud (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseebo ja ADT-ga (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
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 Cox'i 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 töörühma 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 $p \leq 0,0001$.



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 monoteraapiana 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. Ensulutamiidi monoteraapiana 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 analoogi või kahepoolset orhidektoomiat). 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 krampihood või seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus krampihoogude 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 mahu ja 63% patsientidest olid haiguse suure mahu.

Kaheksakümmend kaks protsenti patsientidest ei olnud varem dotsetakseeliga ravi saanud, 2% said 1 kuni 5 tsüklit ja 16% said eelnevalt 6 tsüklit. 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.

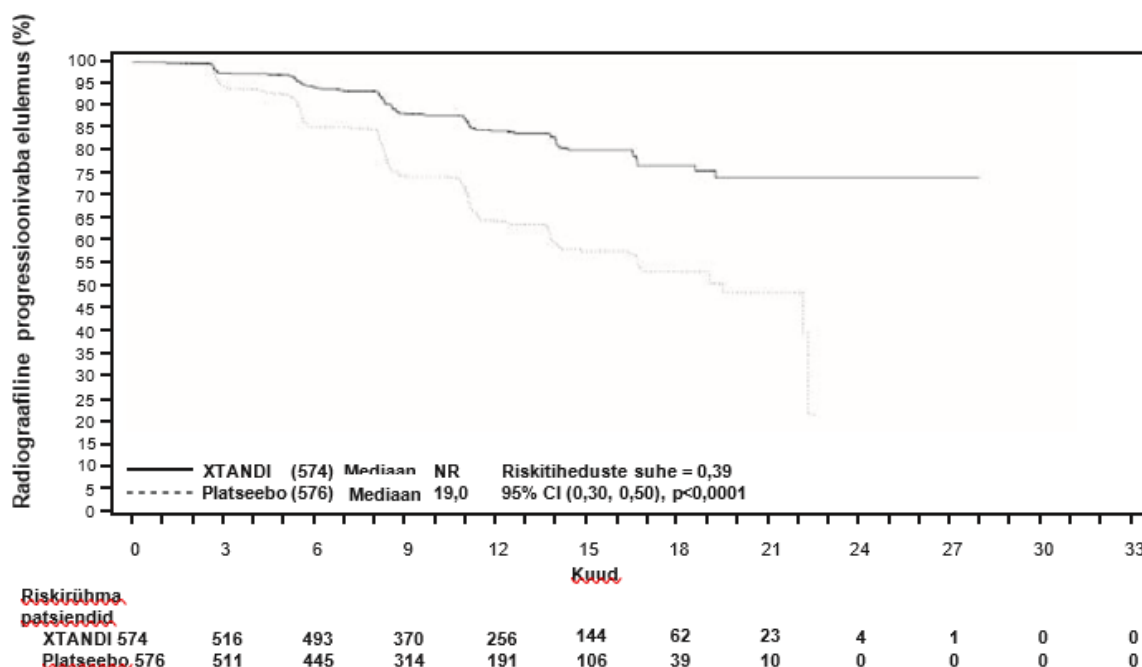
Ensalutamiidi kasutamisel näidati rPFS juhtumi riski statistiliselt olulist 61% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Ühesuguseid rPFS tulemusi täheldati suure- või väikesemahulise kasvajaga patsientidel ning eelnevalt dotsetakseeliga ravi saanud ja mittesaanud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

Tabel 3. Efektiivsusetulemuste 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 Brookmayeri ja Crowley meetodil.
2. Stratifitseeritud kasvaja mahu (väike vs. suur) ja dotsetakseeli eelneva kasutuse (jah või ei) alusel.

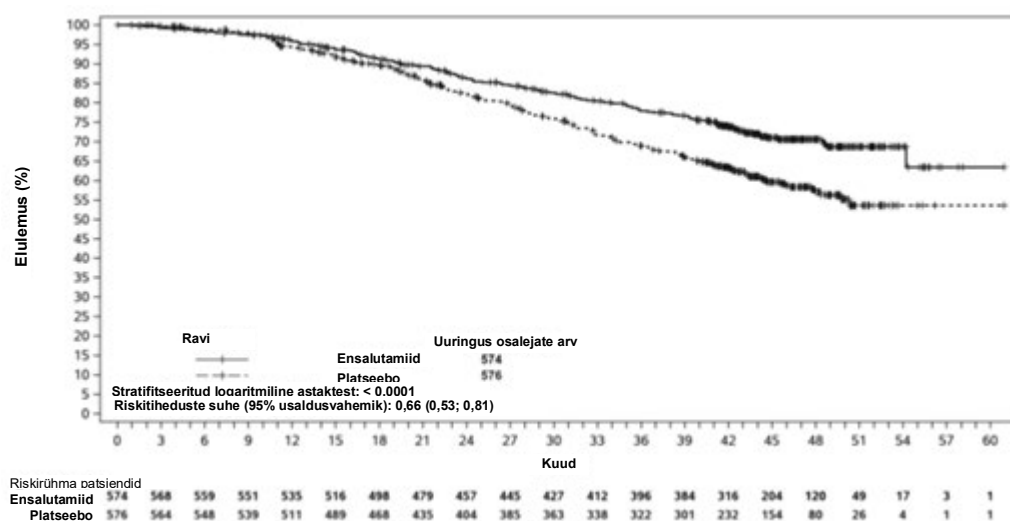


Joonis 3. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuringus hinnatud peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas aeg PSA progresseerumiseni, aeg uue kasvajavastase ravi alustamiseni, PSA tuvastamatu määr (langus

< 0.2 µg/l) ja objektiivse ravivastuse määr (RECIST 1.1 sõltumatu ülevaate põhjal). Kõigi nende teiseste tulemusnäitajate puhul näidati ensalutamiidiga ravitud patsientide statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga.

Veel üks uuringus hinnatud peamine teisene 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. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad 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 analoogi või eelnevat kahepoolset orhiektomiat). 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 oli anamneesis krambihood või, kelle seisund võis soodustada krambihooge või nad 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 prostata spetsiifilise 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-i tulemuslikkuse skoor 0 ja 19% 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 teisesed uuringus hinnatud tulemusnäitajad olid aeg PSA progressioonini, aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni (TTA), üldine elulemus (OS). Täiendavad teisesed tulemusnäitajad olid aeg tsütotoksilise kemoteeraapia esmakordse kasutamiseni ja kemoteeraapiavaba elulemus. Tulemused on toodud allpool (tabel 4).

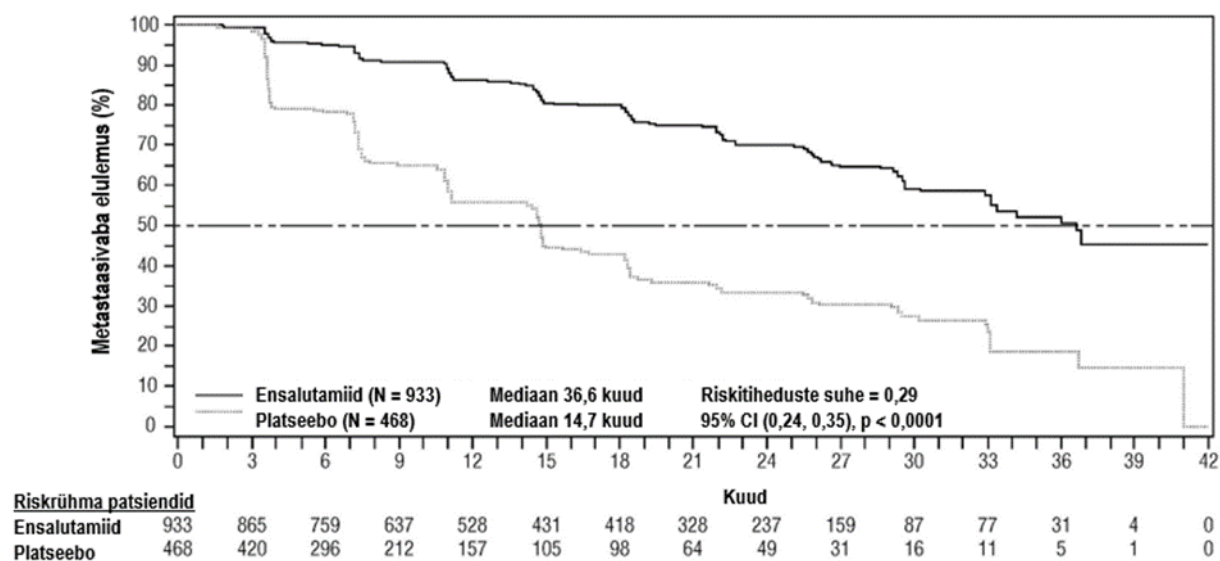
Ensalutamiidi puhul näidati radioloogilise progresseerumise või surma suhtelise riski statistiliselt olulist 71% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS-i mediaan oli 36,6 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 14,7 kuud (95% CI: 14,2; 15,0) platseeborühmas. Kestvaid MFS tulemusi täheldati ka kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades, sealhulgas PSAD (< 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 teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Juhtumite arv (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Üldine elulemus ⁴		
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	
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	

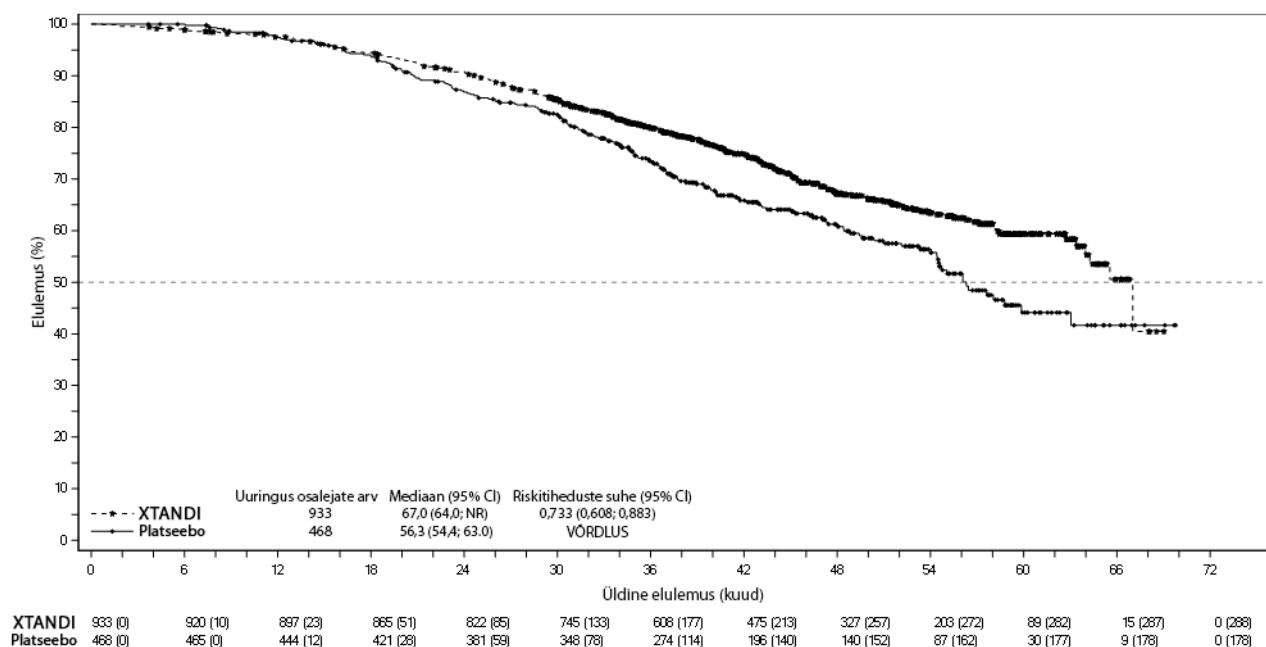
NR = saavutamata.

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)

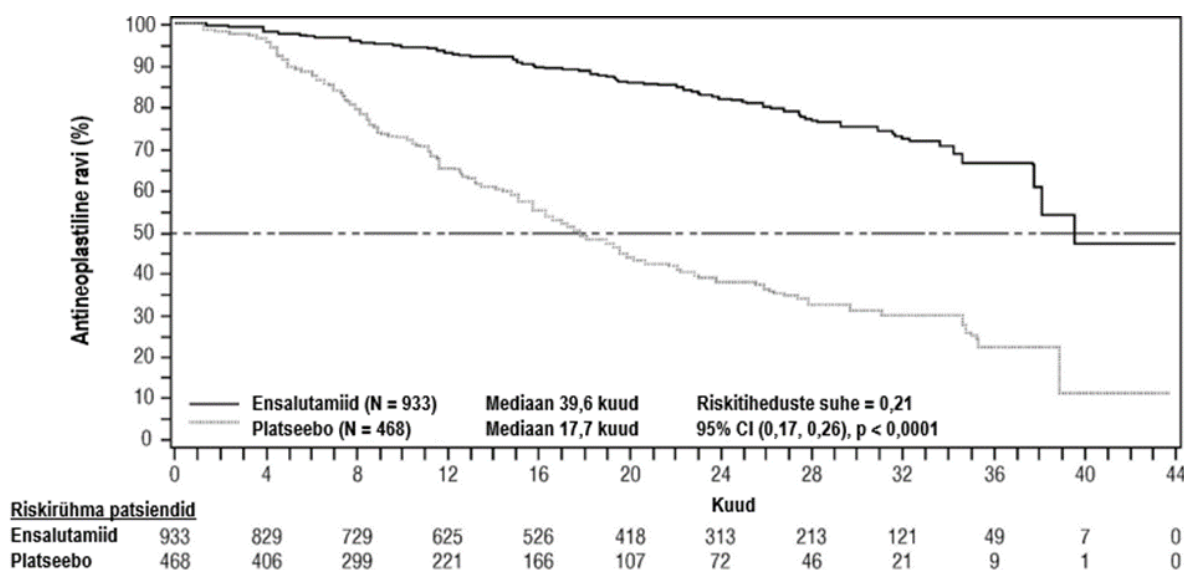
Üldise elulemuse lõppanalüüsis, mis viidi läbi pärast 466 surmajuhtumi täheldamist, näitas ravi ensalutamiidi ravirühma randomiseeritud patsientidel platseebo ravirühma randomiseeritud patsientide raviga võrreldes statistiliselt olulist paranemist üldises elulemuses; suremuse risk vähenes 26,6% [HR = 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)

Ensulutamidi 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) ensulutamidi rühmas ja 3,9 kuud (95% CI: 3,8; 4,0) platseeborühmas.

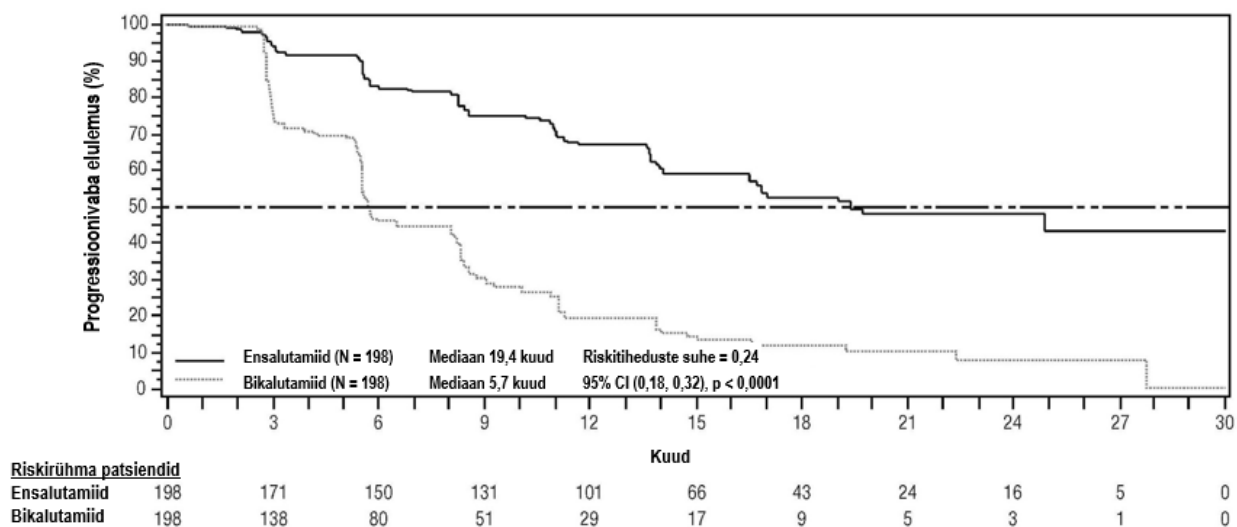
Ensulutamidi puhul näidati uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni kulunud aja statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediaanaeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni oli 39,6 kuud (95% CI: 37,7; NR) ensulutamidi 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 ensulutamidi annuses 160 mg üks kord ööpäevas (N = 198) või bikalutamidi 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) ensulutamidi rühmas ja 5,7 kuud (95% CI: 5,6; 8,1) bikalutamidi rühmas [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Ensulutamidi püsivat tõhusamat toimet PFS-ile kui bikalutamidiil täheldati kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades. Mittemetastaatilise haiguse alamrühmas (N = 139) ilmnemise PFS juhtumid kokku 19-l ensulutamidiga ravitud patsiendil 70-st (27,1%) ja 49-l bikalutamidiga ravitud patsiendil 69-st (71,0%) (kokku 68 juhtumit). Riskitiheduste suhe oli 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) ja mediaanaeg PFS juhtumi tekkeni oli ensulutamidi rühmas saavutamata ja bikalutamidi rühmas 8,6 kuud (vt joonis 8).



Joonis 8. Progressioonivaba elulemuse 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). Ensallutamiidi 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 elulemust 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). Osaletada 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 krambihoog või seisund, mille puhul esineb eelsoodumus krambihoogude 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 rassi 11%. Kuuekümmne kaheksal protsendil (68%) patsientidest oli ECOG jõudluskoor 0 ja 32% patsientidest oli ECOG jõudluskoor 1. Ravieelne valu oli 67% patsientidest hinnanguliselt 0...1 (asümptomaatiline) ning 32% patsientidest 2...3 (kergelt sümptomaatiline), defineeritud valu mõõteskaala kinnitatud lühivormi alusel (tugevaim valu viimase 24 tunni jooksul skaalal 0...10). Ligikaudu 45% patsientidest oli uuringu

alguses mõõdetav pehmete kudede haigus ja 12% patsientidest olid vistseraalsed (kopsus ja/või maksas) metastaasid.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (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 koguskoori degradeerumiseni.

Radiograafilist progressiooni hinnati järjestikuste tomograafia uuringute abil lähtuvalt „Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute tööühm 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.

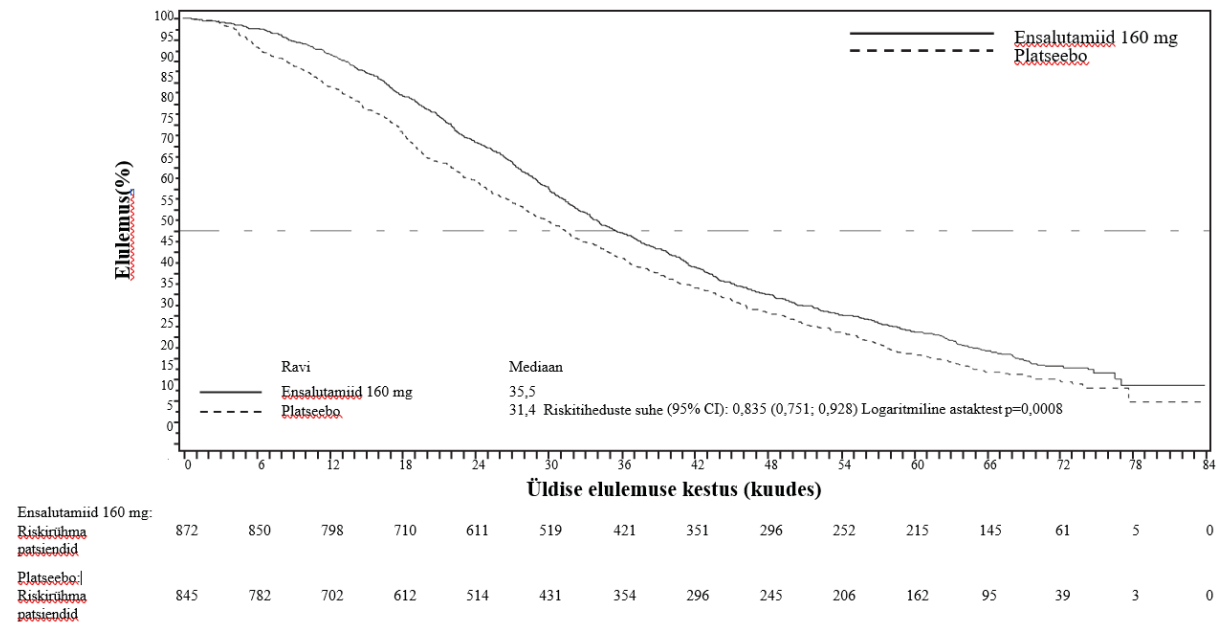
5 aasta PREVAIL andmete lõplik analüüs näitas üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenemise püsimist ensalutamiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes [HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -väärtus = 0,0008] vaatamata sellele, et 28% platseebot saanud patsientidest läks üle ensalutamiidile.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

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

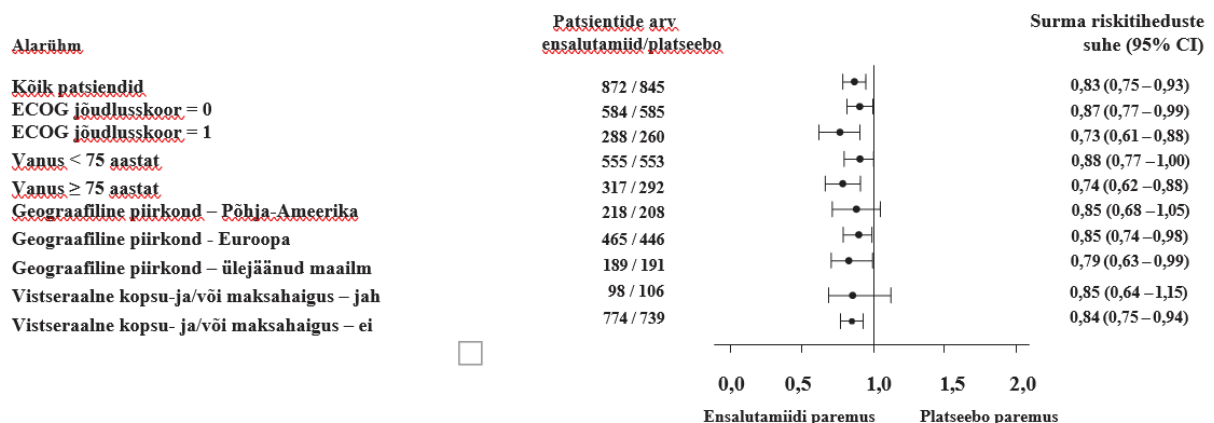
	Ensalutamiiid (N = 872)	Platseebo (N = 845)
Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
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 elulemuse analüüs		
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 ensalutamiiidi paremust.



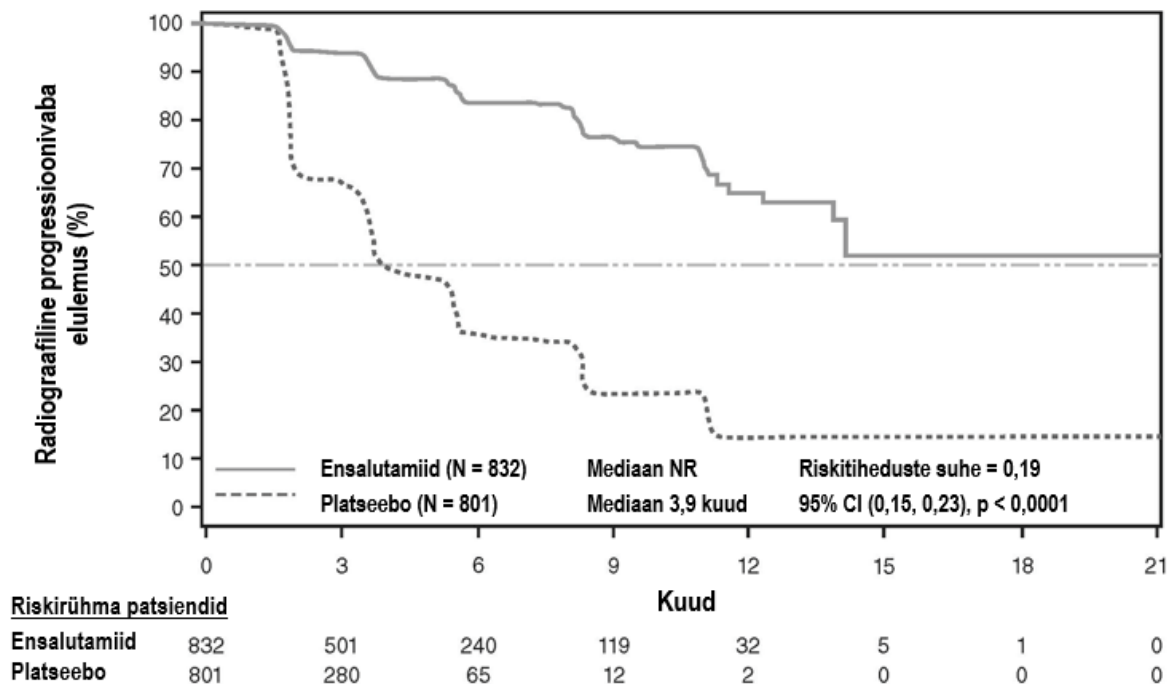
Joonis 9. 5-aasta elulemusanalüüsil põhineva üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)



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

Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremise risk vähenes 81,4% võrra [HR = 0,19 (95% usaldusintervall: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümnel (14%) ensalutamiidravi saanud patsiendil ja 321 (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidravi 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 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 analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremise risk vähenes 69,3% võrra [HR = 0,31 (95%

usaldusintervall: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Ensolutamiidi rühmas oli rPFS 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.

Ensolutamiidi 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, ensolutamiidravi 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 ensolutamiidi ja platseebo rühmade vahel oli [53,9% (95% usaldusintervall: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Täielikust ravivastusest teatati 19,7% ensolutamiidravi saanud patsientidel võrreldes 1,0%-ga platseeboravi saanud patsientidel ning osalisest ravivastusest teatati 39,1% ensolutamiidravi saanud patsientidel vs 3,9%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

Ensolutamiid 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 luuvaluvastases 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 luuvaluvastases 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 ensalutamiidravi saanud patsientidel PSA progressioonini 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 ensalutamiidravi 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)

Ensalutamiidi tõhusust 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). Kumbassegi 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% 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% patsientidest hõlmatud kopsud ja/või maks. Uuringusse sisenemisel oli 41% patsientidest vaid PSA progressioon, 59% patsientidest radiograafiline progressioon. Viiskümmend üks protsenti (51%) patsientidest sai algtasemel bisfosfonaate.

Uuringusse AFFIRM ei kaasatud patsiente, kelle meditsiiniline seisund soodustas krampide 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).

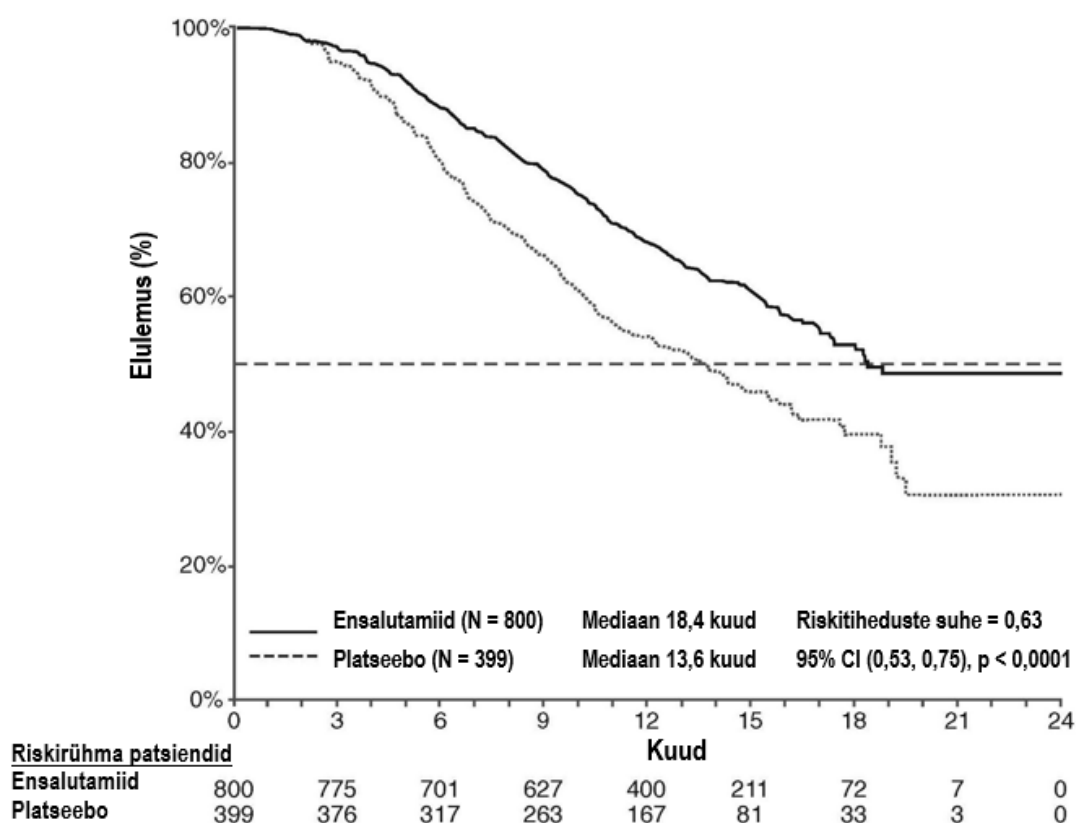
Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 6 ja joonised 12 ja 13).

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

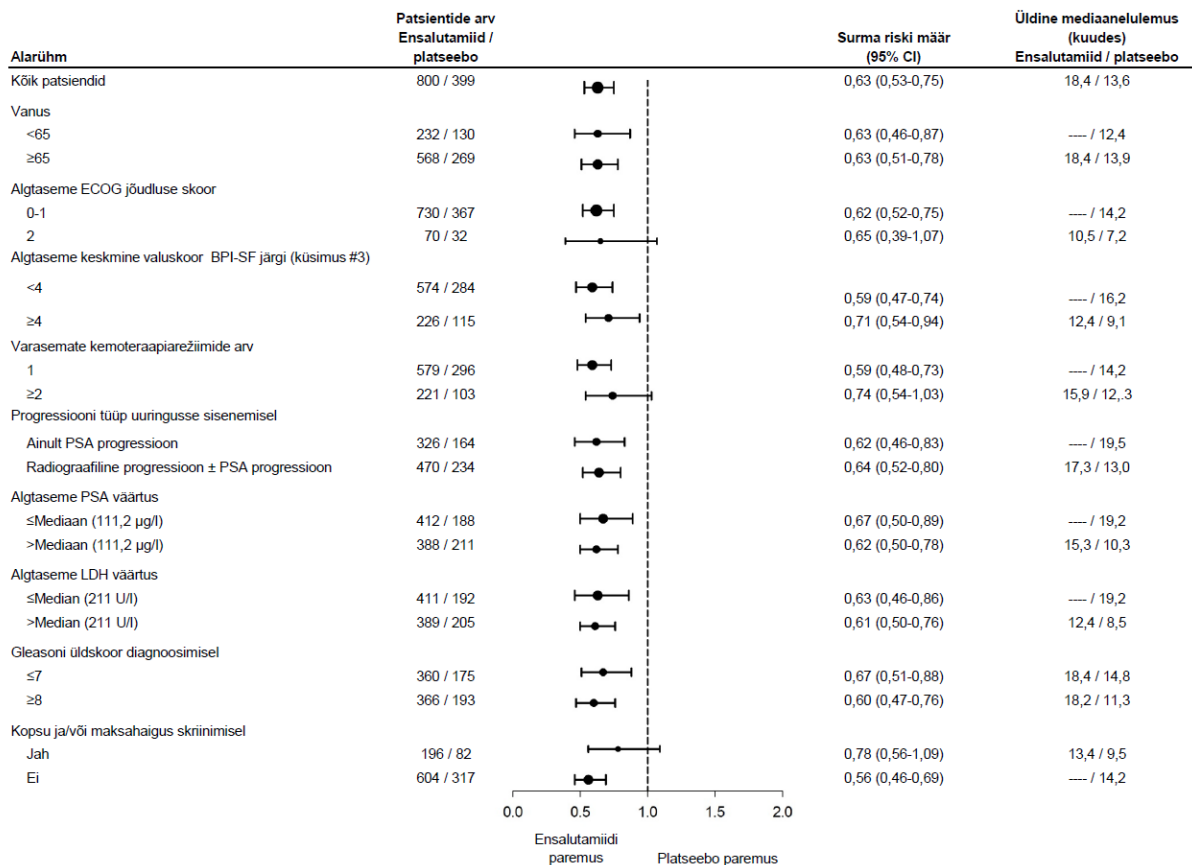
	Ensalutamiid (N = 800)	Platseebo (N = 399)
Surmajuhumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

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 ensalutamiid 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 ensalutamiidiga 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 surmajuhtumit 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% või 24,8% neil patsientidest, kes said ensalutamiidi, ja 1,5% või 0,9% neil patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$). PSA progressioonini kulunud aja mediaan oli 8,3 kuud ensalutamiidi 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 ensalutamiidi 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 luuvalu vastases 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 kemoteeraapiat 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 kemoteeraapiat 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 Raviamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärmevähi ravi kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ensalutamiid on vees halvasti lahustuv. Ensulutamiidi lahustuvust on tõstetud emulgeerijate/pindaktiivsete ainetena kasutatavate kaprülokaproüülmakrogoolglütseriididega. Prekliinilistes uuringutes suurenes ensalutamiidi imendumine, kui see oli lahustatud kaprülokaproüülmakrogoolglütseriidides.

Ensalutamiidi farmakokineetikat on hinnatud eesnäärmevähiga patsientidel ja tervetel meessoost patsientidel. Ensulutamiidi 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). Ensulutamiidi 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 maksimaalseid plasmakontsentratsioone (C_{max}) patsientidel on täheldatud 1...2 tundi pärast manustamist. Inimestel läbi viidud massi-tasakaalu uuringutes hinnati ensalutamiidi suukaudne imendumine olevat vähemalt 84,2%. Ensulutamiid ei ole väljavoolutransporterite P-gp või BCRP substraat. Püsikontsentratsioonide puhul on ensalutamiidi ja selle aktiivse metaboliidi keskmised C_{max} väärtused vastavalt 16,6 µg/ml (23% variatsioonikoefitsient [CV]) ja 12,7 µg/ml (30% CV).

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati Xtandi't toiduga arvestamata.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

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

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

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

Lineaarsus

Annusevahemikus 40...160 mg ei ole täheldatud suuri hälbeid annuse proportsionaalsusest. Ensalutamiidi 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

Ensalutamiidiga 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). Ensalutamiidi 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 ensalutamiidi saaks suuremahuliselt eemaldada regulaarse hemodialüüsiga või pideva ambulatoorse peritoneaalse dialüüsiga.

Maksakahjustus

Maksakahjustusel puudus märgatav mõju ensalutamiidi 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 (Child-Pugh' klass A, B või C) ning 22 sobitatud kontrollisikul, kelle maksafunktsioon oli normaalne. Pärast ensalutamiidi ühekordset suukaudset 160 mg annust tõusis kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi AUC 5% ja $C_{\max}$ 24%, ning keskmise kahjustusega uuritavatel vastavalt tõusis 29% ja vähenes 11% ja ensalutamiidi AUC ja $C_{\max}$ suurenes vastavalt 5% ja vähenes 41% raske kahjustusega isikutel võrreldes tervete kontrollisikutega. Sidumata ensalutamiidi pluss sidumata aktiivse metaboliidi koondarvestuses suurenes kerge kahjustusega uuritavatel ensalutamiidi 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 ensalutamiidi 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, aspermiat/hüpospermiat ning hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis vastasid ensalutamiidi farmakoloogilisele toimele. Hiirte (4 nädalat), rottide (4 ja 26 nädalat) ja koertega (4, 13 ja 39 nädalat) läbi viidud uuringutes täheldati ensalutamiidiga 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 ensalutamiidi 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 ensalutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud ^{14}C ensalutamiidi 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 ($\sim 1,9$ -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.

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

Ensalutamiidi 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 ensalutamiid fototoksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kaprülökaproülmakrogoolglütseriidid

Butüülhüdroksüanisool (E320)

Butüülhüdroksütolueen (E321)

Kapsli kest

Želatiin

Sorbitooli-sorbitani lahus

Glütserool

Titaandioksiid (E171)

Puhastatud vesi

Trükitint

Raudoksiid (must) (E172)

Polüvinüülatsetaatftalaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 28 pehmekapslit. Iga karp sisaldab 4 voldikpakendit (112 pehmekapslit).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Xtandi't ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Tulenevalt toimetehhanismist ja hiirtel täheldatud embrüo/loote toksilisusest võib Xtandi kahjustada arenevat loodet. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda kahjustatud või avatud Xtandi kapsleid ilma kaitsevahendeid, nt kindaid kasutamata. Vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/846/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. veebruar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Xtandi 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.

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 40“.

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 80“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xtandi on näidustatud:

- Monoteraapia või kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga kõrge riskiga biokeemilise retsidiveeruva mittemetastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellele ei sobi päästev kiiritusravi (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel (vt lõik 5.1).
- kõrge riskiga mittemetastaatilise 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 kemoteraapia 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 suukaudu.

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 kastrereeritud, 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 Xtandiga LHRH analoogiga või ilma. Patsientidel, kes saavad Xtandit LHRH analoogiga või ilma, võib ravi peatada, kui PSA on mittemääratav ($< 0,2$ ng/ml) pärast 36 nädalast ravi. Ravi tuleb uuestialustada, 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 Xtandi võtta tavapärasel ajal, tuleks 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 (Child-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

Ensalutamiid on näidustatud CRPC-ga, mHSPC-ga ja kõrge riskiga BCR nmHSPC-ga täiskasvanud meeste ning sellel puudub asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Xtandi 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

Krambihoogude oht

Ensalutamiidi kasutamist on seostatud krambihoogude tekkega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamine patsientidel, kellel esinevad krambihood, tuleb otsustada iga ravijuhu korral eraldi.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Xtandi-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 krambihood, peavalu, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika, eelistatavalt magnetresonantstomograafia (MRI). Patsientidel, kellel tekib PRES, on soovitatav Xtandi-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 patsientide kõige sagedamini teatatud ja platseebost suuremad nähud põievähk (0,3%), jämesoole 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 urineerimisraskused.

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 tõhususe jälgimise või plasmakontsentratsioonide tõttu kergesti kohandada.

Vältida tuleb kooskasutamist varfariini ja kumariinisarnaste antikoagulantidega. Kui Xtandi 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 ensüüminduktsiooni 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. Xtandi't 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 Xtandi-ravi alustamist.

Kasutamine koos kemoterapiaga

Xtandi ja tsütotoksilise kemoterapia samaaegse kasutamise ohutus ja tõhusus pole tõestatud. Ensulutamiidi koosmanustamisel 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

Ensulutamiidi 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 ensulutamiidi kasutamine viivitamatult lõpetada ja kaaluda sobiva alternatiivse ravi kasutamist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

Xtandi monoterapiiana kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel

EMBARC uuringu tulemused viitavad sellele, et Xtandi monoterapiiana ja kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga ei ole samaväärsed ravivõimalused kõrge riskiga BCR nmHSPC patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Xtandi 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 Xtandi 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 ensulutamiidi toimele

CYP2C8 inhibiitorid

CYP2C8 mängib tähtsat rolli ensulutamiidi eliminatsioonis ja selle aktiivse metaboliidi tekkes. Tugeva CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili suukaudse manustamise järel (600 mg kaks korda ööpäevas) täiskasvanud tervetele meestele tõusis ensulutamiidi AUC 326%, C_{max} aga alaneks 18%. Sidumata ensulutamiidi ja sidumata aktiivse metaboliidi summas tõusis AUC 77% ja C_{max} vähenes 19%.

Tugevaid CYP2C8 inhibiitoreid (nt gemfibrosiil) tuleb ensalutamiidravi 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. Xtandi 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 Xtandi't manustatakse koos CYP2C8 või CYP3A4 indutseerijatega.

Ensalutamiidi potentsiaalne mõju teiste ravimite toimele

Ensüümide induksioon

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'-disfosfo-glukuronosüültransferaas (UGT-d – glukuronidi 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 koosmanustamine (160 mg kord ööpäevas) 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 Xtandi'l (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 tõhususe 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 kabasitakseel)
- 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-viirusevastased ained (nt indinaviir, ritonaviir)
- hüpnootikumid (diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- immunosuppressandid (nt takroliimus)
- prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)
- kilpnäärmehormoonid (nt levotüroksiin)

Ensalutamiidi täielik indutseeriv potentsiaal ei pruugi avalduda enne kui ligikaudu 1 kuu pärast ravi algust, kui saavutatakse ensalutamiidi 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 ensalutamiidravi algusest ning vajadusel tuleb kaaluda annuse kohandamist. Ensalutamiidi pikka poolväärtusaega (5,8 päeva, vt lõik 5.2) arvestades võib toime ensüümidele kesta kuu aega või kauemgi pärast ensalutamiidi võtmise lõpetamist. Ensalutamiidravi lõpetamisel võib osutuda vajalikuks samaaegselt võetava ravimi annuse järkjärguline vähendamine.

CYP1A2 ja CYP2C8 substraadid

Ensalutamiid (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 Xtandiga ei ole vajalik annuse kohandamine.

P-gp substraadid

In vitro andmed näitavad, et ensalutamiid võib olla väljavoolutransporteri P-gp inhibiitor. Eesnäärmevähiga patsientide uuringus, kellele manustati enne ensalutamiidi tasakaalukontsentratsioonil ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensalutamiidi manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 55 päeva jooksul) valitud P-gp substraadi digoksiini ühekordne suukaudne annus, täheldati ensalutamiidil kergelt inhibeerivat toimet P-gp-le. Plasma digoksiinisaldust mõõdeti valideeritud vedelikkromatograafia ja tandem-massispektromeetriaga. 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 Xtandiga koos, ja nende optimaalsete plasmakontsentratsioonide säilitamiseks võib vaja minna annuse kohandamist.

Laborianalüüsi häirimine

Plasma digoksiinisalduse näilist suurenemist täheldati kemoluminestsentse mikroosakeste immuunanalüüsil (CMIA) ensalutamiidiga ravitavatel patsientidel, sõltumata ravist digoksiiniga. CMIA-ga saadud plasma digoksiinisalduse vastuseid tuleb seepärast tõlgendada ettevaatlikult ja kinnitada muud tüüpi analüüsiga enne mis tahes otsuste tegemist digoksiini annuse kohta.

BCRP substraadid

Tasakaalukontsentratsioonil ei põhjustanud ensalutamiid valitud rinnavähiresistentse valgu (BCRP) substraadi rosuvastatiini kontsentratsioonis kliiniliselt olulist muutust eesnäärmevähiga patsientidel, kellele manustati enne ensalutamiidi ja sellega samaaegselt (samaaegne manustamine järgnes 160 mg ensalutamiidi 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 Xtandiga ei ole annuse kohandamine vajalik.

MRP2, OAT3 ja OCT1 substraadid

In vitro andmete põhjal ei saa välistada MRP2 (sooles), samuti orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) ja orgaanilise katioonide transporteri 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 Xtandi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'t, näiteks 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 Xtandi toiduga arvestamata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed Xtandi kasutamisest rasedatel ning see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks fertiilses eas 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

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

Rasedus

Ensalutamiid ei ole mõeldud kasutamiseks naistel. Ensulutamiid 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 inimese rinnapiima. Ensulutamiid 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

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Krambihooge esines 0,6% ensalutamiidiga ravi saanud patsientidest, 0,1% platseeboga ravitud patsientidest ja 0,3% 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: Kontrollitud 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: krambihood [‡] 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, lihasspasmid, lihasnõrkus, 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 partiaalsed krambid, partiaalsed krambid ja *status epilepticus*. See hõlmab harvasid juhtumeid, kus krambihood 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 ateroskleroosne koronaararter.

‡ Hõlmab kõiki eelistatud termineid sõnaga "luumurd" luudes.

Ensolutamiidi kõrvaltoimed monoterapiaplane.

∞ 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

Krambihood

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

9785-CL-0403 (UPWARD) üheharulises uuringus, milles hinnati krambihoo esinemist patsientidel, kellel olid soodustavad tegurid krambihoo tekkeks (1,6% olid varasemalt esinenud krambihood), esinesid krambihood kaheksal patsiendil 366-st (2,2%) ensolutamiidiga ravitud patsientidest. Keskmine ravi kestus oli 9,3 kuud.

Mehhanism, mille abil ensolutamiid krambiläve alandada võib, ei ole teada, aga see võib olla seotud *in vitro* uuringutest saadud andmetega, mis näitavad, et ensolutamiid 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% ensolutamiidiga ja ADT-ga ravitud patsientidest võrreldes 2% platseebo ja ADT-ga ravitud patsientidega. 14 (0,4%) ensolutamiidi ja ADT-ga ravitud patsiendil ja 3 (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 ensolutamiidi ja leuproliidiga, ja 9%-l patsientidest, keda raviti ensolutamiidiga monoterapiaplane. Mitte ühelgi patsientidest, keda raviti ensolutamiidi ja leuproliidiga, ja ühel patsiendil (0,3%), keda raviti ensolutamiidiga monoterapiaplane, oli südame isheemiatõbi, mis põhjustas surma.

Günekomastia

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

Rinnanibu valu

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

Rindade tundlikkus

EMBARC-i uuringus täheldati rindade tundlikkust (kõik raskusastmed) 5 patsiendil 353-st (1,4%), keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga, ja 51 patsiendil 354-st (14,4%), keda raviti ensalutamiidiga monoterapiaga. 3. või kõrgema raskusastmega rindade tundlikkust ei täheldatud patsientidel, keda raviti ensalutamiidi ja leuproliidiga või ensalutamiidiga monoterapiaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 ensalutamiidravi lõpetada ning rakendada üldiseid toetavaid meetmeid, arvestades 5,8-päevase poolväärtusajaga. Üleannustamise järgselt võib patsientidel olla suurem krampihoogude tekkerisk.

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 progresseerumist. 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 eesnäärmevähirakkude korral. Ensalutamiidravi vähendab eesnäärmevähirakkude 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 kemoterapia tulemusi ei andnud, vähenes 54%-l ensalutamiidiga ravitud patsientidel eesnäärmespetsiifilise antigeeni (PSA) tase algtasemega võrreldes vähemalt 50%; platseebot saanud patsientidest esines see vaid 1,5%-l.

Teises III faasi kliinilises uuringus (PREVAIL) varem kemoterapiat 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 kemoterapiat 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 patsientidel 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.

Mittemetastaatilise 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%, $p < 0,0001$).

Mittemetastaatilise 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 mitmekeskses 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 bilateraalset 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 mittemetastaatilise CRPC-ga patsiendid.

Ravimi efektiivsus mHSPC-ga patsientidel leidis tõestust ühes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskses III faasi kliinilises uuringus [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Teises randomiseeritud, platseebokontrolliga mitmekeskses 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 Xtandi't 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 mittemetastaatilise HSPC-ga patsiendid)

EMBARC-i uuringus osales 1068 kõrge riskiga BCR nmHSPC 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 monoterapiaga ($N = 355$) 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 brahhüteraapia) või mõlemaga paranemise eesmärgil. Patsientidel pidi olema sõltumatu tsentraliseeritud pimemeetodil ülevaatamise (BICR) teel kinnitatud mittemetastaatiline 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 $\geq 2,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiaga patsientidel või $\geq 5,0$ ng/ml-ni eelneva prostatektoomiata patsientidel. Patsientidel, kelle PSA väärtused olid määratavad 36. nädalal ($\geq 0,2$ 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 ravieelsed 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% 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 kasutuseeni ja üldine elulemus. Teine kordsustestitud teisene tulemusnäitaja oli MFS patsientidel, kes randomiseeriti saama ensalutamiidi monoterapiiana, võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebo ja ADT-d.

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

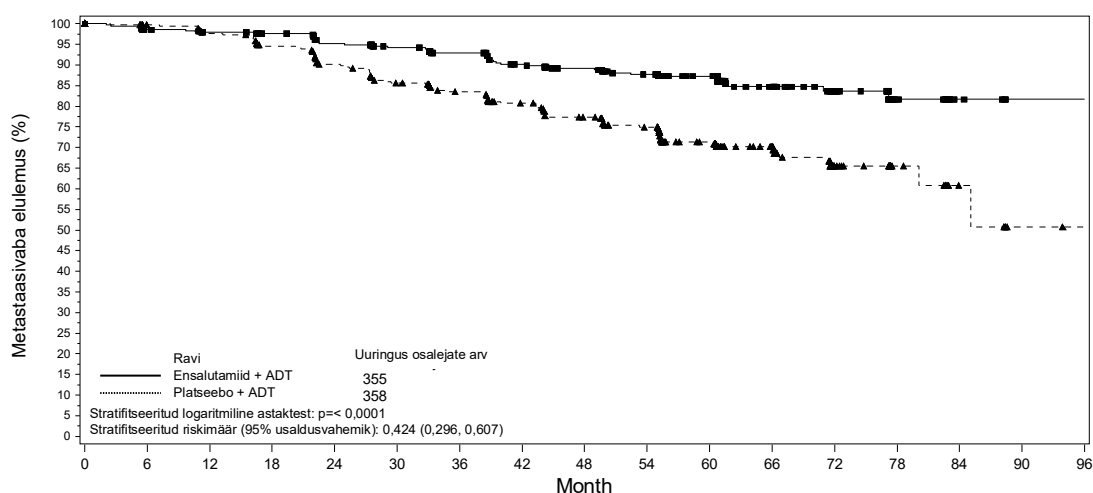
Tabel 2. Efektiivsustulemuste kokkuvõte patsientidel, keda raviti kas ensalutamiidi ja ADT-ga või ensalutamiidiga monoterapiiana EMBARK-i uuringus (ravikavatsuslik analüüs).

	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid 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

	Ensalutamiid ja ADT (N = 355)	Platseebo ja ADT (N = 358)	Ensalutamiid monoteraapiana (N = 355)
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
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

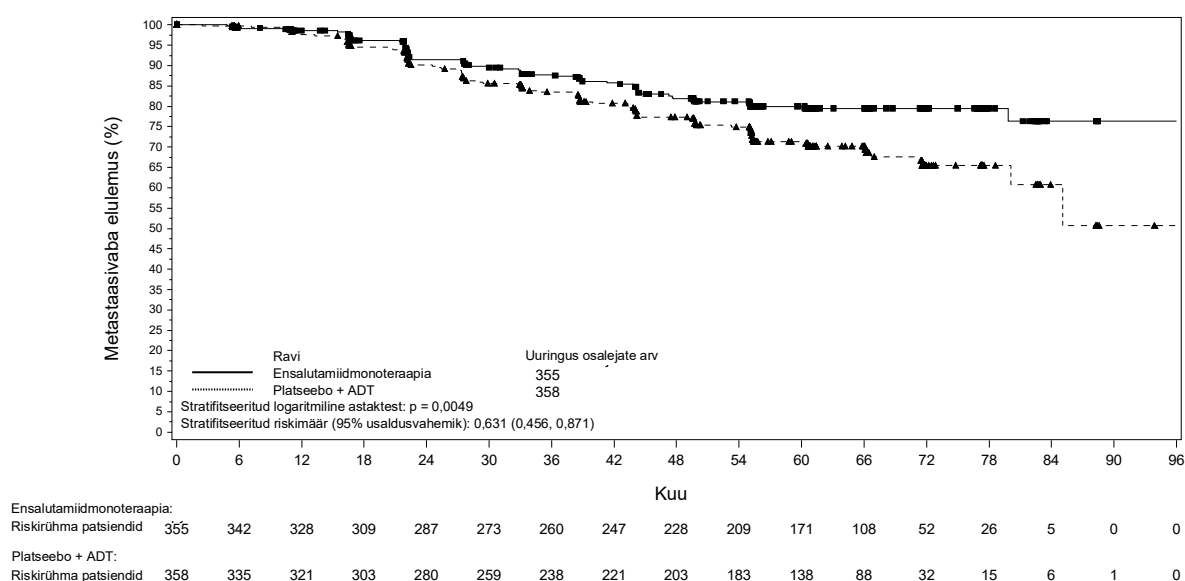
NR = saavutamata.

1. Mediaanne järelravi aeg 61 kuud.
2. Varaseima soodustava sündmuse alusel (radiograafiline progressioon või surm).
3. Kaplani-Meieri hinnangute alusel.
4. Riskitiheduste suhe põhineb Cox'i 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 töörühma 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	0
Platseebo + ADT:																	
Riskirühma patsiendid	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

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 monoteraapiana 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. Ensulutamiidi monoteraapiana 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 analoogi või kahepoolset orhidektoomiat). 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 krampid või seisundid, mille puhul esineb eelsoodumus krampide 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% said 1-5 tsüklit ja 16% said eelnevalt 6 tsüklit. 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.

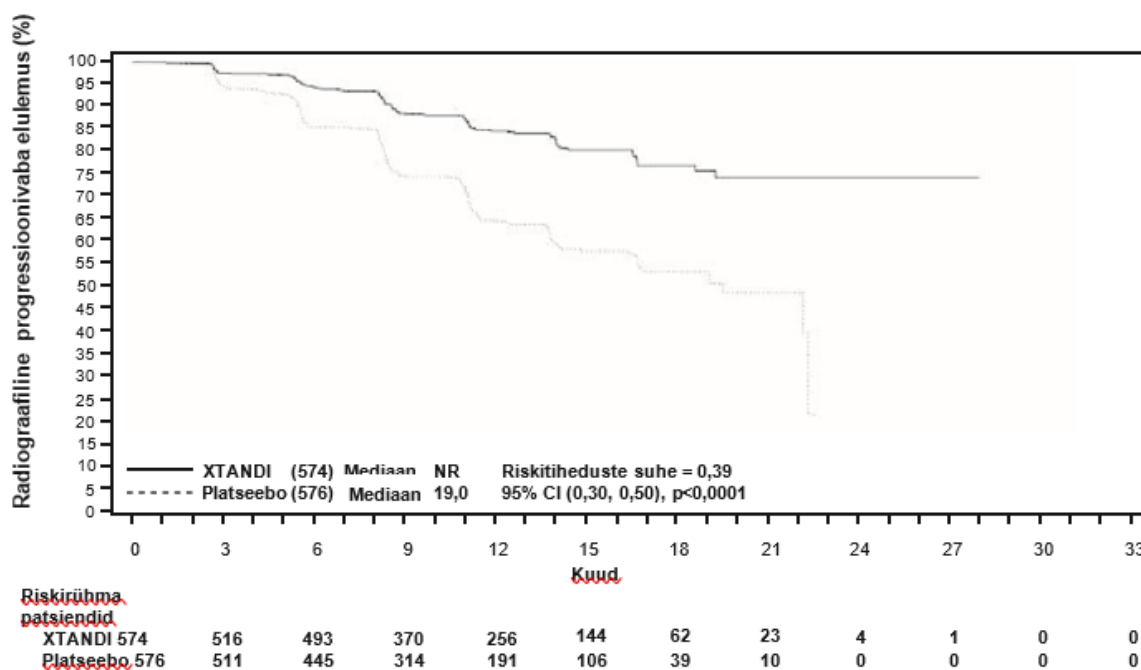
Ensalutamiidi kasutamisel näidati rPFS juhtumi riski statistiliselt olulist 61% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Ühesuguseid rPFS tulemusi täheldati suure- või väikesemahulise kasvajaga patsientidel ning eelnevalt dotsetakseeliga ravi saanud ja mittesaanud patsientidel. rPFS 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.

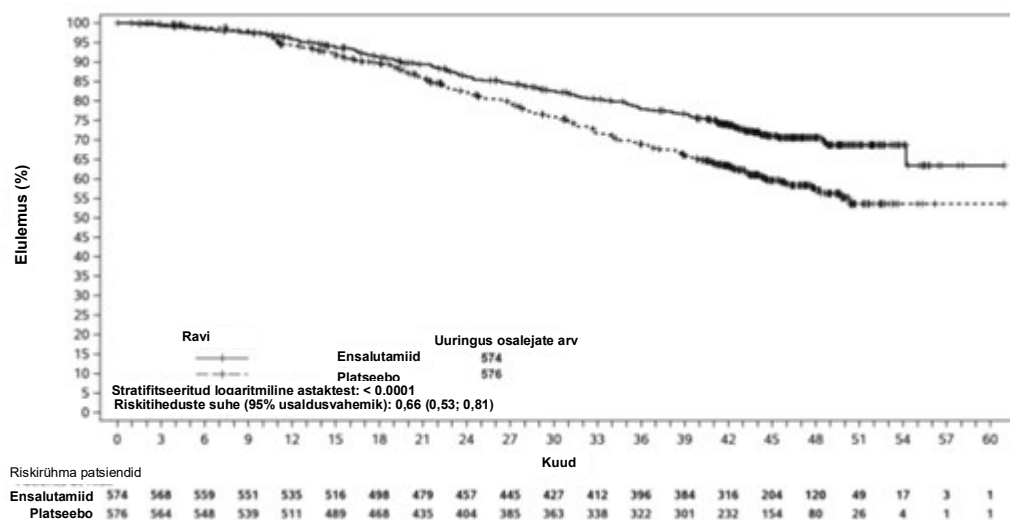


Joonis 3. rPFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus ARCHES (ravikavatsuslik analüüs)

Uuringus hinnatud peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas aeg PSA progresseerumiseni, aeg uue kasvajavastase ravi alustamiseni, PSA tuvastamatu määr (langus <0.2

µg/l) ja objektiivse ravivastuse määr (RECIST 1.1 sõltumatu ülevaate põhjal). Kõigi nende teisest tulemusnäitajate puhul näidati ensalutamiidiga ravitud patsientide statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga.

Veel üks uuringus hinnatud peamine teisene 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 analoogi või eelnevat kahepoolset orhiektomiat). 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 oli anamneesis krambihood või, kelle seisund võis soodustada krambihooge või nad 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 prostata spetsiifilise 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-i tulemuslikkuse skoor 0 ja 19% 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 teisesed uuringus hinnatud tulemusnäitajad olid aeg PSA progressioonini, aeg uue antineoplastilise ravi esmakordse kasutamiseni (TTA), üldine elulemus (OS). Täiendavad teisesed tulemusnäitajad olid aeg tsütotoksilise kemoterapia esmakordse kasutamiseni ja kemoterapiavaba elulemus. Tulemused on toodud allpool (tabel 4).

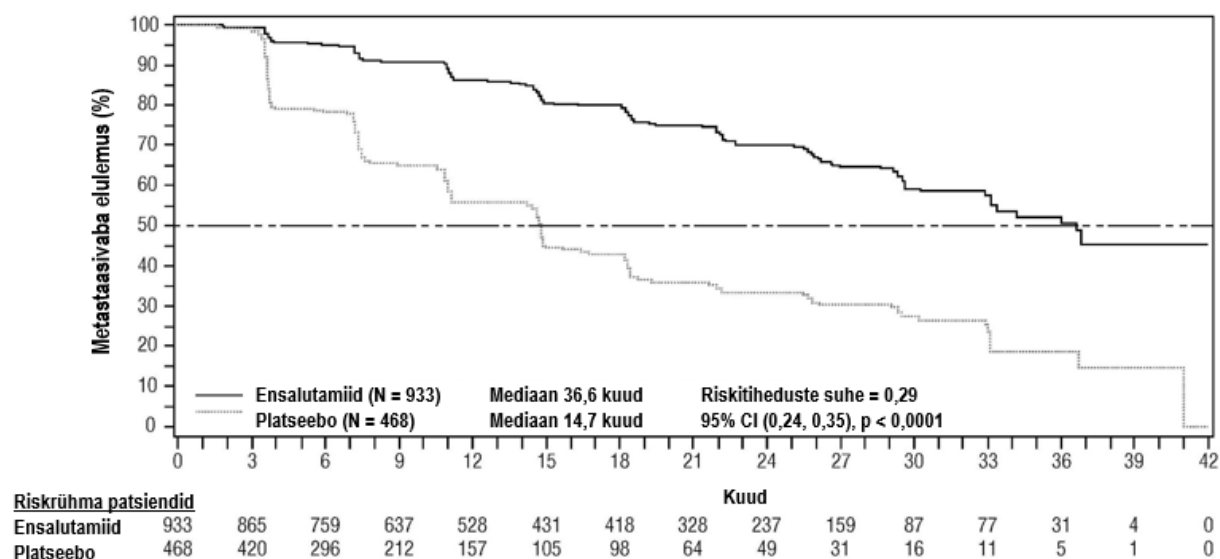
Ensalutamiidi puhul näidati radioloogilise progresseerumise või surma suhtelise riski statistiliselt olulist 71% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS-i mediaan oli 36,6 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 14,7 kuud (95% CI: 14,2; 15,0) platseeborühmas. Kestvaid MFS tulemusi täheldati ka kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alarühmades, sealhulgas PSAD (< 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 teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Aeg PSA progressioonini		
Üldine elulemus ⁴		
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	
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	

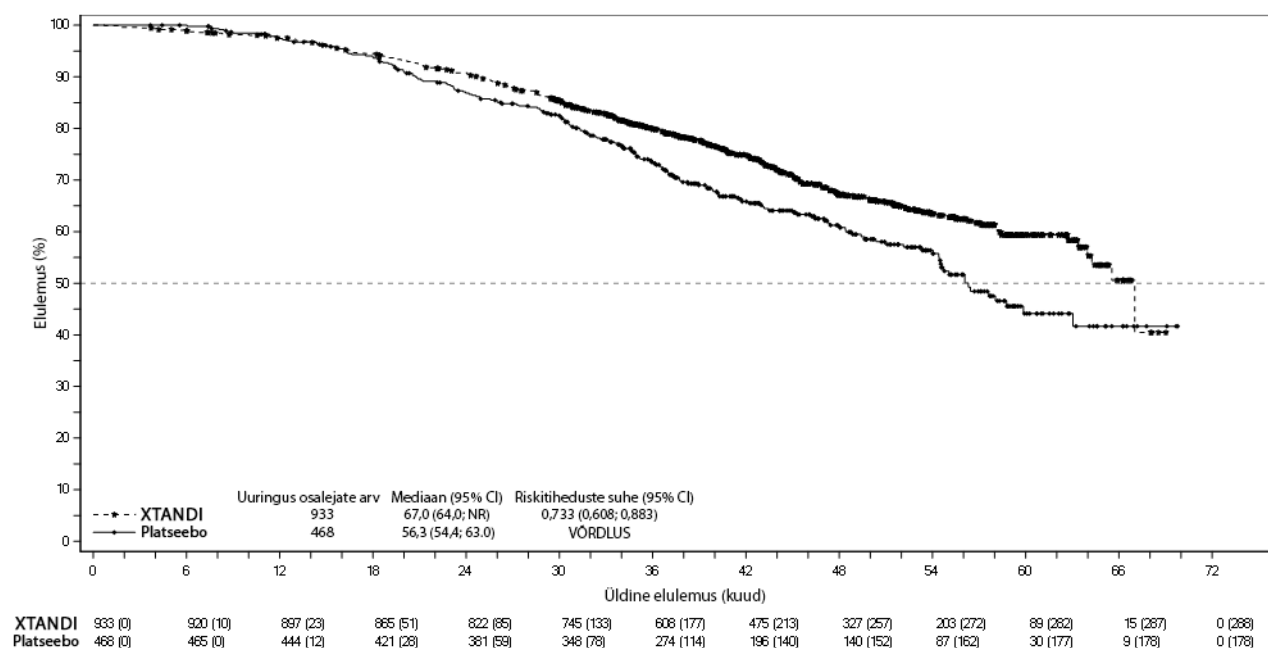
NR = saavutamata.

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)

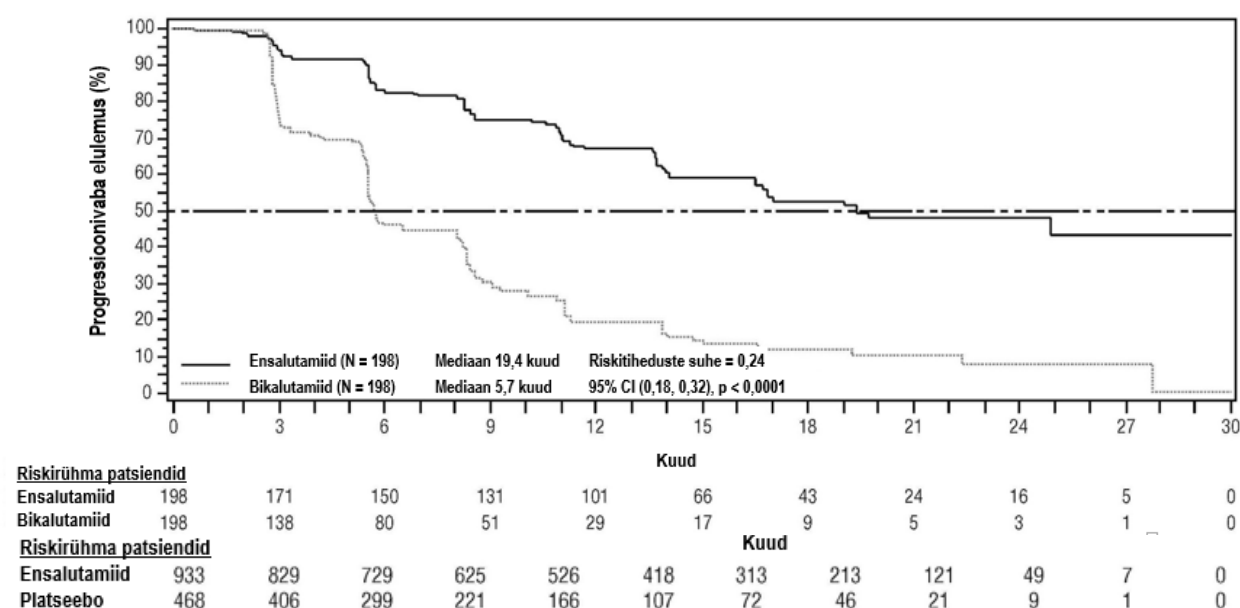
Ensalutamiidi puhul näidati PSA progressiooni suhtelise riski statistiliselt olulist 93% vähenemist võrreldes platseeboga [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediaanaeg PSA progressioonini oli 37,2 kuud (95% CI: 33,1; NR) ensalutamiidi rühmas ja 3,9 kuud (95% CI: 3,8; 4,0) platseeborühmas.

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) (kemoteraapiat 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), $p < 0,0001$]. Ensallutamiini püsivat tõhusamat toimet PFS-ile kui bikalutamiinil täheldati kõigis eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades. Mittemetastaatilise haiguse alamrühmas (N = 139) ilmnescid PFS 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 juhtumi tekkeni oli ensalutamiidi rühmas saavutamata ja bikalutamiidi rühmas 8,6 kuud (vt joonis 8).



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

Uuring 9785-CL-0222 (TERRAIN) (metastaatilise CRPC-ga kemoteraapiat 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). Ensulutamiidi 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 elulemust 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 kemoteraapiat mittesaanud patsiendid)

Kokku 1717 asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist varem kemoteraapiat 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 krambihoo või seisund, mille puhul esineb eelsoodumus krambihoo 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 kemoteraapia 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% patsientidest oli ECOG jõudluskoor 1. Ravielne valu oli 67% patsientidest hinnanguliselt 0...1 (asümptomaatiline) ning 32% patsientidest 2...3 (kergelt sümptomaatiline), defineeritud valu mõõteskaala kinnitatud lühivormi alusel (tugevaim valu viimase 24 tunni jooksul skaalal 0...10). Ligikaudu 45% patsientidest oli uuringu alguses mõõdetav pehmete kudede haigus ja 12% patsientidest olid vistseraalsed (kopsus ja/või maksas) metastaasid.

Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Lisaks esmastele tulemusnäitajatele vaadeldi kasu hindamisel ka aega tsütotoksilise kemoteraapia alustamiseni, pehmete kudede parimat üldist ravivastust, aega luustikuga seotud esimese tüsistuse, PSA ravivastust ($\geq 50\%$ langus võrreldes algnäitajatega), aega PSA progresseerumiseni ning aega FACT-P koguskoori degradeerumiseni.

Radiograafilist progressiooni hinnati järjestikuste tomograafia uuringute abil lähtuvalt „Eesnäärmevähi kliiniliste uuringute töörihm 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 eesnäärmevähiga ravi, mis võib pikendada üldist elulemust.

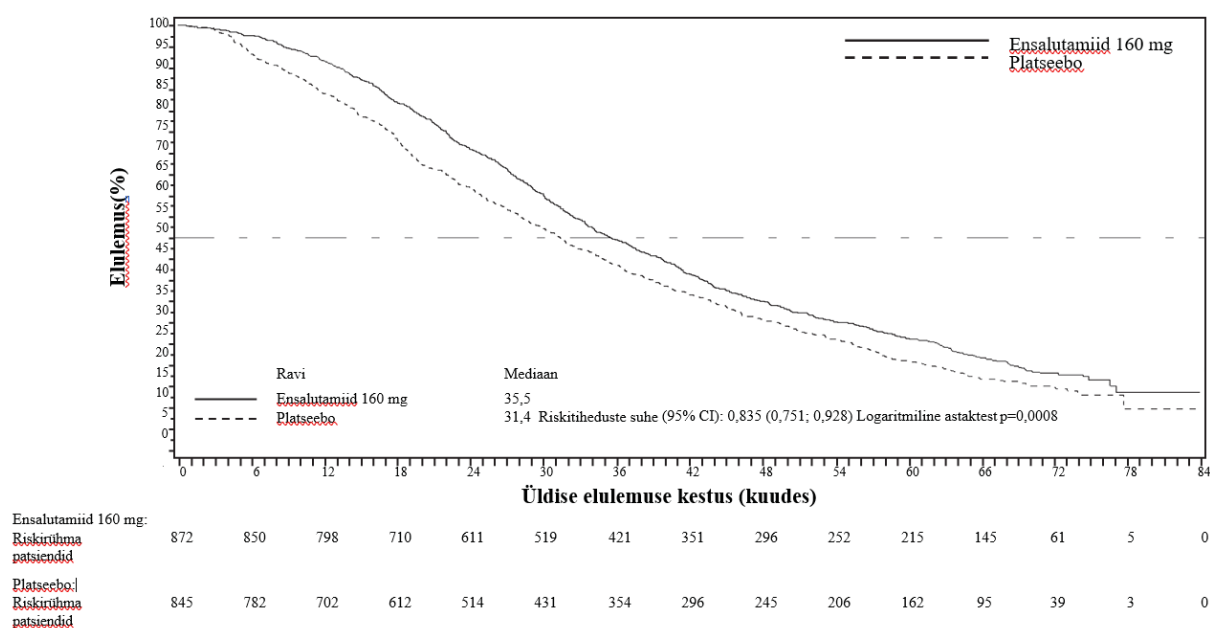
5 aasta PREVAIL andmete lõplik analüüs näitas üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenemise püsimumist ensalutamiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes [HR = 0,835 (95% CI: 0,75; 0,93); p -väärtus = 0,0008] vaatamata sellele, et 28% platseebot saanud patsientidest läks üle ensalutamiidile. 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)

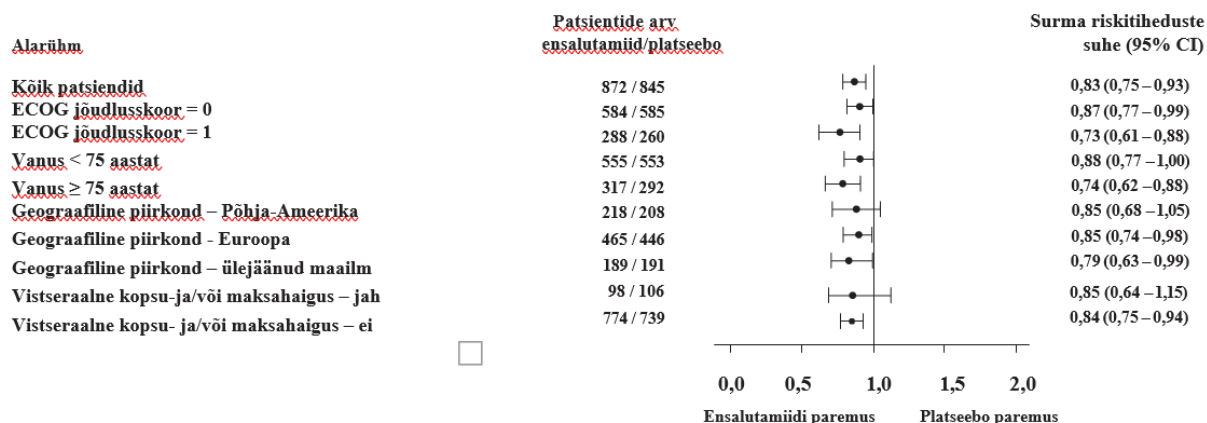
	Ensalutamiid (N = 872)	Platseebo (N = 845)
Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs		
Surmajuhtumite arv (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Elulemuse mediaan, kuudes (95% usaldusintervall)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Uuendatud 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.

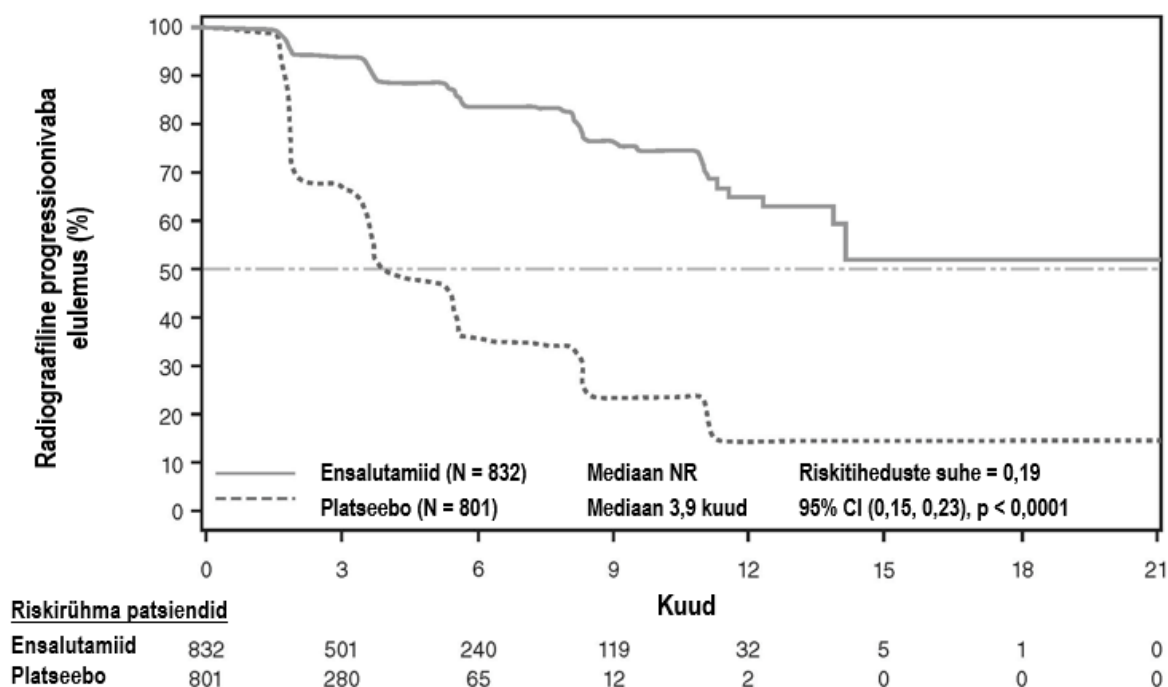


Joonis 9. 5-aasta elulemusanalüüsil põhineva üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus PREVAIL (ravikavatsuslik analüüs)



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

Eelnevalt kindlaksmääratud rPFS analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremuse risk vähenes 81,4% võrra [HR = 0,19 (95% usaldusintervall: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Tüsistusi tekkis ühesaja kaheksateistkümnel (14%) ensalutamiidravi saanud patsiendil ja 321 (40%) platseeboravi saanud patsiendil. rPFS mediaanväärtus jäi saavutamata ensalutamiidravi 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 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 analüüsis ilmnas ravirühmade lõikes statistiliselt oluline paranemine; radiograafilise progressiooni või suuremuse risk vähenes 69,3% võrra [HR = 0,31 (95% usaldusintervall: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Ensulutamiidi rühmas oli rPFS 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 ilmnis statistiliselt olulist paranemist ka järgmistes eeldatavalt defineeritud tulemusnäitajates.

Ensalutamiidi saavatel patsientidel oli tsütotoksilise kemoteraapia 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, ensalutamiidravi 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% ensalutamiidravi saanud patsientidel võrreldes 1,0%-ga platseeboravi saanud patsientidel ning osalisest ravivastusest teatati 39,1% ensalutamiidravi saanud patsientidel vs 3,9%-ga platseeboravi saanud patsientidel.

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 luuvaluvastases 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 luuvaluvastases 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 ensalutamiidravi saanud patsientidel PSA progressioonini 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 ensalutamiidravi FACT-P degradeerumise riski 37,5% võrra ($p < 0,0001$). Ensallutamiidi 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)

Ensalutamiidi tõhusust 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). Kumbassegi 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% 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% patsientidest hõlmatud kopsud ja/või maks. Uuringusse sisenemisel oli 41% patsientidest vaid PSA progressioon, 59% patsientidest radiograafiline progressioon. Viiskümmend üks protsenti (51%) patsientidest sai algtasemel bisfosfonaate.

Uuringusse AFFIRM ei kaasatud patsiente, kelle meditsiiniline seisund soodustas krampide 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).

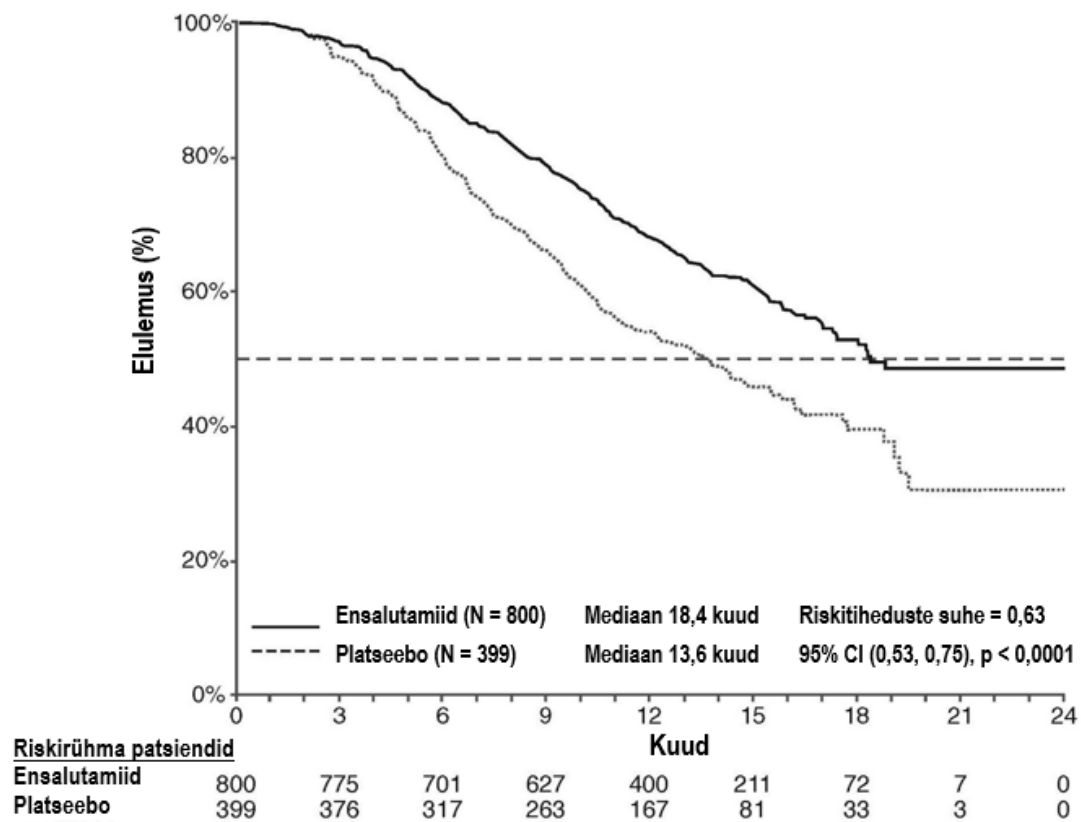
Pärast 520 surmajuhtumit läbi viidud uuringuplaanipõhine eelnevalt määratletud vaheanalüüs näitas statistiliselt olulist paremust üldises elulemuses neil patsientidel, keda raviti ensalutamiidiga, võrreldes nendega, kes said platseebot (tabel 6 ja joonised 12 ja 13).

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

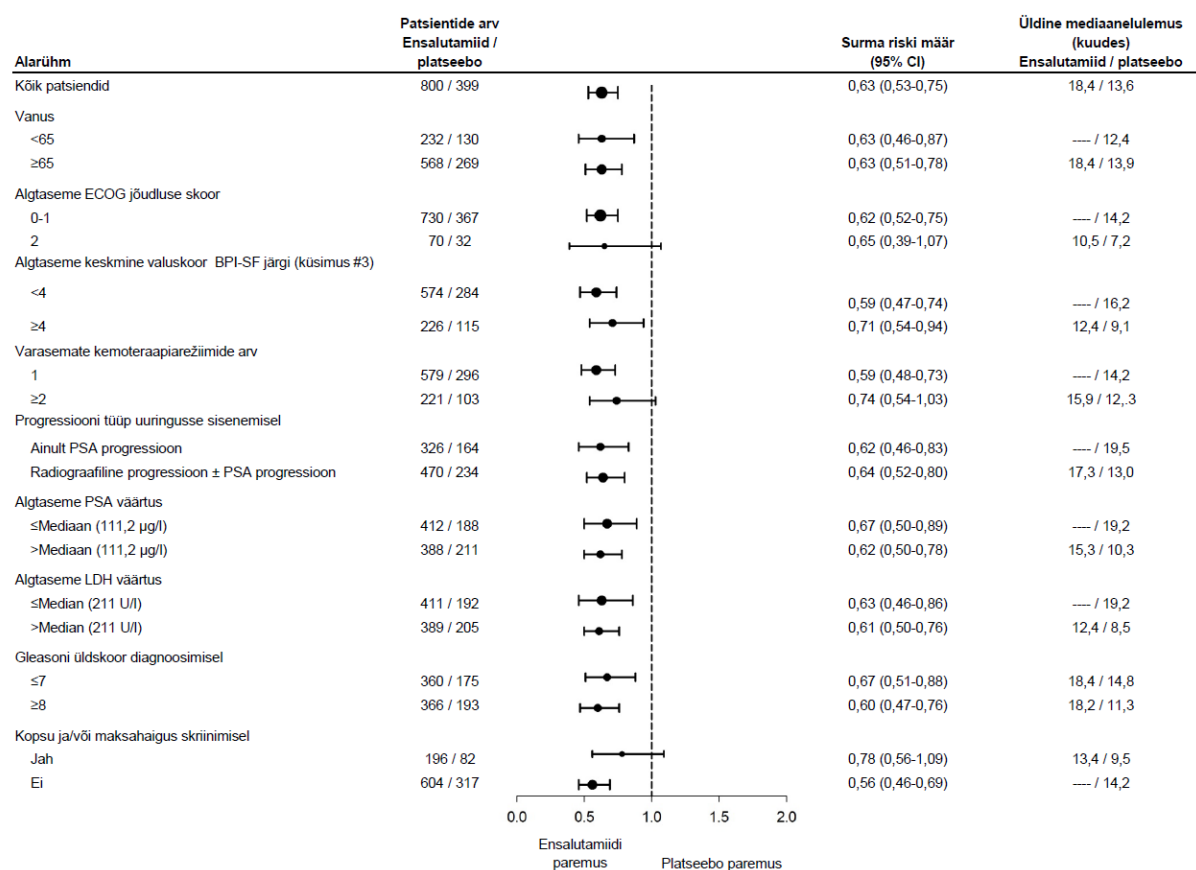
	Ensalutamiid (N = 800)	Platseebo (N = 399)
Surmajuhtumid (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P-väärtus ¹	p < 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ²	0,63 (0,53, 0,75)	

NR = saavutamata.

1. P-väärtus on saadud ECOG sooritusvõime skoori (0...1 vs. 2) ja keskmise valuskooori (< 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 surmajuhtumit 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% või 24,8% neil patsientidest, kes said ensolutamiidi, ja 1,5% või 0,9% neil 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 luuvalu vastases 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 kemoteeraapiat 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 kemoteeraapiat 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 Raviamet ei kohusta esitama ensalutamiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade eesnäärmevähi ravi kohta (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 akumulereb 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 Xtandi 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 Xtandi pehmekapslite korral. Pärast pehmekapslite (Xtandi 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 µg/ml (23% CV) ja 12,7 µg/ml (30% CV).

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

Toidul ei ole kliiniliselt olulist mõju imendumise ulatusele. Kliinilistes uuringutes manustati Xtandi't toiduga arvestamata.

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

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

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

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

Lineaarsus

Annusevahemikus 40...160 mg ei ole täheldatud suuri hälbeid annuse proportsionaalsusest. Ensulutamiidi 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

Ensulutamiidiga ei ole läbi viidud ametlikke neerukahjustuse uuringuid. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle seerumi kreatiniin oli $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei ole vajalik annuse kohandamine patsientidel, kelle arvestuslik kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtus on $\geq 30 \text{ ml/min}$ (vastavalt Cockcrofti ja Gaulti valemile). Ensulutamiidi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega (CrCl $< 30 \text{ ml/min}$) 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 (Child-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, aspermiat/hüpospermiat ning hüperatroofiat/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 hüperatroofiat ja/või hüperplaasiat. Teised muutused reproduktiivorganite koes olid muu hulgas hüpofoüsi hüperatroofia/hüperplaasia ning seemnepõiekest

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 ensalutamiidi 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 ensalutamiidi ja/või selle metaboliitide levikut lootesse. Pärast radioaktiivselt märgistatud ^{14}C ensalutamiidi 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 ($\sim 1,9$ -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 ensalutamiidi kartsinogeenset potentsiaali (neoplastilised leiud puudusid) annuste kuni 20 mg/kg manustamisel ööpäevas ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g h/ml}$), mille tulemusena saavutatud plasmakontsentratsioonid olid sarnased kliinilise ekspositsiooniga ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g h/ml}$), 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

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Talk
Makrogool (8000)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga karp sisaldab 112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 ümbrist).

80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voldikpakend PVC/PCTFE/alumiiniumist blisterpakendiga, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 ümbrist).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.

Xtandi't ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Tulenevalt toimemehhanismist ja hiirtel täheldatud embrüo/loote toksilisusest võib Xtandi kahjustada arenevat loodet. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud Xtandi tablette ilma kaitsevahendeid, nt kindaid kasutamata. Vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/846/002 (40 mg õhukese polümeerikattega tablett)

EU/1/13/846/003 (80 mg õhukese polümeerikattega tablett)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. veebruar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

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 KOOS *BLUE BOX*IGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg pehmekapslid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

112 pehmekapslit

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/846/001 112 pehmekapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xtandi 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VOLDIK ILMA *BLUE BOX* ITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 40 mg pehmekapslid
enzalutamidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab sorbitooli (E420).
Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev
Teisipäev
Kolmapäev
Neljäpäev
Reede
Laupäev
Pühapäev

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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

xtandi 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 BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP KOOS *BLUE BOX*IGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 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**

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/846/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

xrandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP KOOS *BLUE BOX*IGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xtandi 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**

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/846/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK ILMA *BLUE BOX*ITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 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

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

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
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

xrandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK ILMA *BLUE BOX*ITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 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

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

xrandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 40 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xtandi 80 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xtandi 40 mg pehmekapslid 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 Xtandi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xtandi võtmist
3. Kuidas Xtandi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xtandi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse

Xtandi sisaldab toimeainena ensalutamiidi. Xtandi't 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 vähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja reageerib testosterooni langetavale hormoonravile.

Kuidas Xtandi toimib

Xtandi 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 Xtandi võtmist

Xtandi't ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Krambihood

6-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad Xtandi't ja vähem kui kolmel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krambihoogudest (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool ning lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada krambihooge või mis võib suurendada krambihoogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool).

Kui teil tekivad ravi ajal krampihood:

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES. Kui teil tekib krampihoog, 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

Xtandiga 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 Xtandi 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 kapslid tervelt alla piisava koguse veega.

Kui teil on raskusi suurte kapslite allaneelamisega või on esinenud düsfaagiat, võib teil olla raske Xtandi kapsleid alla neelata ja teil on lämbumise tekkimise oht. Kasutage kapslite asemel Xtandi tablette, pidage nõu oma arstiga.

Pidage enne Xtandi võtmist nõu oma arstiga,

- kui teil on pärast Xtandi 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. Xtandi kasutamine võib suurendada südame rütmihäirete tekke riski.

Kui te olete ensalutamiidi suhtes allergiline, võib see põhjustada löövet või näo, keele, huulte või kõri turset. Kui te olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline, ärge Xtandit kasutage.

Seoses Xtandi 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 Xtandi kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

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

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Xtandi

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 kirjutab teile välja Xtandi.

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Xtandiga koos võtmisel võivad need ravimid tõsta krambihoogude 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, amitriptüliin, desipramiin, doksepiin, imipramiin, maprotiliin, mirtasapiin)
- teatud valuvastased ravimid (nt petidiin).

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

Need ravimid:

- 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 (nt dabigatraan eteksilaat)
- takistavad siirdatud elundi äratõukereaktsiooni (nt takroliimus).

Xtandi võib muuta teatud ravimite toimet, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool), või võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski, 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. Xtandi või teiste teie poolt võetavate ravimite annust võib olla vaja muuta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- **Xtandi 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 naise, kasutage selle ravimi kuuri ajal ja 3 kuu jooksul pärast seda kondoomi ja veel mõnd tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naise, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.
- Kasutamise ja käsitlemise kohta peavad naissoost hooldajad lugema lõiku 3 „Kuidas Xtandi't võtta“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xtandi võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Xtandi't võtvatel patsientidel on teatatud krambihoogudest. Kui teil on kõrgem risk krambihoogude tekkeks, pidage nõu oma arstiga.

Xtandi sisaldab sorbitooli

See ravim sisaldab 57,8 mg sorbitooli (teatud tüüpi suhkur) ühes pehmekapslis.

3. Kuidas Xtandi't 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 pehmekapslit), võtta üks kord päevas iga päev samal ajal.

Xtandi võtmine

- Neelake pehmekapslid tervelt alla piisava koguse veega.
- Ärge närige, lahustage ega avage pehmekapsleid enne neelamist.
- Xtandi võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma.

Xtandi't ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda kahjustatud või avatud Xtandi kapsleid ilma kaitsevahendeid, näiteks kindaid kasutamata.

Teie arst võib teile samaaegselt Xtandi'ga määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Xtandi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem pehmekapsleid, lõpetage Xtandi võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud krambihoogude ja teiste kõrvaltoimete tekke risk.

Kui te unustate Xtandi't võtta

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

Kui te lõpetate Xtandi võtmise

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

Kui teil on raskusi suurte kapslite allaneelamisega või on esinenud düsfaagiat

Ensalutamiidi kapsleid ei tohi anda patsientidele, kellel on raskusi suurte kapslite allaneelamisega, ja patsientidele, kellel esineb düsfaagia. Selle asemel on soovitatav kasutada ensalutamiidi tablette.

Kui teil on raskusi suurte kapslite allaneelamisega või on esinenud düsfaagiat, võib teil olla raske Xtandi kapsleid alla neelata ja teil on lämbumise tekkimise oht. Kasutage kapslite asemel Xtandi tablette, pidage nõu oma arstiga.

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.

Krambihood

6-l igast 1000-st Xtandi't võtvast inimesest ja vähem kui kolmel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud krambihoogudest.

Krambihood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem krambihoogude tekkerisk.

Kui teil tekivad krambihood, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib krambihoog, 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), rahunute 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)

Lihavalu, lihasspasmid, lihasnõrkus, seljavalu, muutused EKG-s (QT-intervalli pikenemine), selle ravimi neelamise raskused, sealhulgas lämbumine, 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 kahvatumad punased rõngad (multiformne erüteem), või muu tõsine nahareaktsioon, millega kaasnevad punetavad, mitte kõrgenenud, sihtmärgitaolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos tsentraalsete villidega, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelundites ja silmades, millele võivad eelneda palaviku ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), lööve, oksendamine, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, 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 Xtandi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud papist voldikul ja väliskarbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge võtke pehmekapsleid, mis lekivad, on kahjustatud või millel on märke võltsimisest.

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 Xtandi sisaldab

- Toimeaine on ensalutamiid. Üks pehmekapsel sisaldab 40 mg ensalutamiidi.
- Teised pehmekapsli koostisained on kaprülokaproülmakrogoolglütseriidid, butüülhüdrosüanisoos (E320) ja butüülhüdrosütolueen (E321).
- Pehmekapsli kesta koostisained on želatiin, sorbitooli-sorbitani lahus (vt lõik 2), glütserool, titaandioksiid (E171) ja puhastatud vesi.
- Tindi koostisosad on must raudoksiid (E172) ja polüvinüülatsetaattalaat.

Kuidas Xtandi välja näeb ja pakendi sisu

- Xtandi pehmekapslid on valged kuni valkjad piklikud pehmekapslid (ligikaudu 20 mm × 9 mm), mille ühel küljel on musta tindiga kiri „ENZ“.
- Iga karp sisaldab 112 pehmekapslit 4 blistriga voldikpakendis, millest igaüks sisaldab 28 pehmekapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 605 6014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xtandi 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 Xtandi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xtandi võtmist
3. Kuidas Xtandi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xtandi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xtandi ja milleks seda kasutatakse

Xtandi sisaldab toimeainena ensalutamiidi. Xtandi't 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 Xtandi toimib

Xtandi 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 Xtandi võtmist

Xtandi't ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Krambihood

6-l igast 1000-st inimesest, kes võtavad Xtandi't ja vähem kui kolmel igast 1000-st inimesest, kes võtavad platseebot, teatati krambihoogudest (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool ning lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te võtate ravimit, mis võib põhjustada krambihooge või mis võib suurendada krambihoogude tekkeriski (vt „Muud ravimid ja Xtandi“ allpool).

Kui teil tekivad ravi ajal krambihood:

Pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES. Kui teil tekib krambihoog, 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

Xtandiga 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 Xtandi 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 Xtandi võtmist nõu oma arstiga,

- kui teil on pärast Xtandi või teiste ravimite võtmist kunagi tekkinud tõsine nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus
- kui võtate ravimeid, mis hoiavad ära trombid 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. Xtandi kasutamine võib suurendada südame rütmihäirete tekke riski.

Kui te olete ensalutamiidi suhtes allergiline, võib see põhjustada löövet või näo, keele, huulte või kõri turset. Kui te olete ensalutamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes allergiline, ärge Xtandit kasutage.

Seoses Xtandi 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 Xtandi kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole.

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

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Xtandi

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 kirjutab teile välja Xtandi.

Teatage oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest. Xtandiga koos võtmisel võivad need ravimid tõsta krambihoogude 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, amitriptüliin, desipramiin, doksepiin, imipramiin, maprotiliin, mirtasapiin)
- teatud valuvastased ravimid (nt petidiin).

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

Need ravimid:

- alandavad kolesteroolitaset (nt gemfibrosiil, atorvastatiin, simvastatiin)
- vaigistavad valu (nt fentanüül, tramadool)
- ravivad vähki (nt kabasiitakseel)
- 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).

Xtandi võib muuta teatud ravimite toimet, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon ja sotalool), või võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski, 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. Xtandi või teiste teie poolt võetavate ravimite annust võib olla vaja muuta.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- **Xtandi 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 mõnd tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kui olete seksuaalsuhtes raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitseks kondoomi.
- Kasutamise ja käsitlemise kohta peavad naissoost hooldajad lugema lõiku 3 „Kuidas Xtandi't võtta“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xtandi võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Xtandi't võtvatel patsientidel on teatatud krampihoogudest. Kui teil on kõrgem risk krampihoogude tekkeks, pidage nõu oma arstiga.

Xtandi sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Xtandi't 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.

Xtandi võtmine

- Neelake tabletid tervelt alla piisava koguse veega.
- Ärge poolitage, purustage ega närige tablette enne neelamist.
- Xtandi võib võtta nii toiduga koos kui ka ilma.
Xtandi't ei tohi käsitseda muud isikud peale patsiendi või tema hooldajate. Naised, kes on rasedad või võivad rasestuda, ei tohi käsitseda katkisi või kahjustatud Xtandi tablette ilma kaitsevahendeid, näiteks kindaid kasutamata.

Teie arst võib teile samaaegselt Xtandi'ga määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate Xtandi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette, lõpetage Xtandi võtmine ja võtke ühendust oma arstiga. Teil võib olla suurenenud krampihoogude ja teiste kõrvaltoimete tekke risk.

Kui te unustate Xtandi't võtta

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

Kui te lõpetate Xtandi võtmise

Ärge katkestage Xtandi 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.

Krambihood

6-l igast 1000-st Xtandi't võtvast inimesest ja vähem kui kolmel igast 1000-st platseebot võtvast inimesest on teatatud krampihoogudest.

Krambihood on tõenäolisemad, kui võtate ravimit soovitatust suuremas annuses, kui võtate teatud ravimeid või kui teil on tavalisest kõrgem krampihoogude tekkerisk.

Kui teil tekivad krambihood, pöörduge nii kiiresti kui võimalik oma arsti poole. Teie arst võib otsustada, kas te peaksite lõpetama Xtandi võtmise.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Xtandiga ravi saanud patsientidel on harva kirjeldatud harvaesinevat pöörduvat ajuhaigust PRES (võib tekkida kuni ühel inimesel 1000-st). Kui teil tekib krambihoo, 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), rahunute 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)

Lihavalu, lihasspasmid, lihasnõrkus, 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 kahvatumad 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, suguelundites ja silmades, millele võivad eelneeda palaviku ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), lööve, oksendamine, näo, huulte, keele ja/või kurgu paistetus, 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 Xtandi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud papist voldikul ja väliskarbil. 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 Xtandi sisaldab

Toimeaine on ensalutamiid.

Üks Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg ensalutamiidi.

Üks Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg ensalutamiidi.

Teised õhukese polümeerikattega tablettide koostisosad on:

- Tableti sisu: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.
- Tableti kate: hüpromelloos, talk, makrogool 8000, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Xtandi välja näeb ja pakendi sisu

Xtandi 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 40“. Iga karp sisaldab 112 tabletti 4 blistriga voldikus, millest igaüks sisaldab 28 tabletti.

Xtandi 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk „E 80“. Iga karp sisaldab 56 tabletti 4 blistriga voldikus, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 605 6014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

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