

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg pehmeä kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xtandi 40 mg pehmeä kapseli

Yksi pehmeä kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää 57,8 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Valkoinen tai lähes valkoinen pehmeä kapseli (noin 20 mm x 9 mm), johon on toiselle puolelle painettu mustalla musteella merkintä "ENZ".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xtandi on tarkoitettu:

- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin biokemiallisesti uusiutunutta (BCR) ei-metastasoitunutta hormoniherkkää eturauhassyöpää (nmHSPC) ja joille salvage-sädehoito ei sovi, joko yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää (mHSPC), yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin ei-metastasoitunutta kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä, ja jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoido ei ole vielä kliinisesti tarpeellista (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä ja joiden tauti on edennyt dosetakselioidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Entsalutamidihoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata eturauhasen syöpätautien hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Entsalutamidin suositeltu annos on 160 mg (neljä 40 mg:n pehmeää kapselia) kerran päivässä suun kautta.

Kemiallista kastroatiota jollakin luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni (LHRH) -analogilla on jatkettava hoidon aikana sellaisilla CRPC- tai mHSPC-potilailla, joita ei ole kastrotu kirurgisesti.

Potilaille, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC, voidaan antaa Xtandi-hoitoa joko LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä. Xtandi-hoitoa LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä saavien potilaiden hoito voidaan keskeyttää, jos PSA-arvo on havaitsemisrajan alapuolella ($< 0,2$ ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Hoito tulee aloittaa uudelleen, kun PSA-arvo on suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle on aiemmin tehty radikaali prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilas on aiemmin saanut primaarista sädehoitoa. Jos PSA-arvo on mitattavissa ($\geq 0,2$ ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen, hoitoa tulee jatkaa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas unohtaa ottaa Xtandi-annoksen normaaliin aikaan, hänen on otettava se niin pian kuin mahdollista. Jos potilaalta jää päiväannos kokonaan ottamatta, hoitoa tulee jatkaa seuraavana päivänä normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutus, joka vastaa toksisuuskriteeristön astetta ≥ 3 tai haittavaikutus on sietämätön, hoito on keskeytettävä viikon ajaksi tai kunnes oireet lievittyvät asteelle ≤ 2 , ja jatkettava sitten hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella (120 mg tai 80 mg), mikäli se on perusteltua.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP2C8:n estäjää, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava käyttämään samaa entsalutamidiannosta kuin ennen CYP2C8:n estäjän käyttöä (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh -luokka A, B tai C). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin havaittu entsalutamidin puoliintumisajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää entsalutamidia pediatrialle potilaille, sillä valmiste on tarkoitettu niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat CRPC:tä, mHSPC:tä tai korkean riskin BCR nmHSPC:tä.

Nielemisvaikeudet / potilaat, joilla on aiemmin ollut nielemishäiriöitä

Entsalutamidia on saatavana myös tabletteina (40 mg ja 80 mg) potilaille, joiden on vaikea niellä suurikokoisia kapseleita tai joilla on aiemmin ollut nielemishäiriöitä.

Antotapa

Xtandi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Pehmeitä kapseleita ei saa pureskella, liuottaa, tai avata ennen nielemistä vaan ne on nieltävä kokonaisina riittävän vesimäärän kera. Ne voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6 ja 6.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epileptisen kohtauksen riski

Entsalutamidin käyttöön on liittynyt epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Päätös hoidon jatkamisesta epileptisiä kohtauksia saavilla potilailla on tehtävä tapauskohtaisesti.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Xtandi-valmistetta saaneilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjautuva neurologinen häiriö, johon saattaa liittyä nopeasti eteneviä oireita, kuten kouristuksia, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä, joihin saattaa liittyä hypertensio. PRES-oireyhtymän diagnoosin varmistus edellyttää aivojen kuvantamista, mieluiten magneettikuvauksella. Xtandi-valmisteen lopettamista suositellaan potilaille, joille kehittyy PRES.

Toiset primaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Toisia primaarisia pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin entsalutamidilla. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla useimmiten, ja enemmän kuin lumelääkkeellä, raportoituja tapahtumia olivat virtsarakon syöpä (0,3 %), paksusuolen adenokarsinooma (0,2 %), transitiosellulaarinen karsinooma (0,2 %) ja pahanlaatuinen melanooma (0,2 %).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he havaitsevat merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta, makroskooppisesta hematuriasta tai jos heillä esiintyy muita oireita, kuten virtsaamisvaijoja tai virtsapakkoa entsalutamidihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Entsalutamidi on voimakas entsyymi-indusori ja saattaa heikentää useiden yleisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet on tästä syystä tarkistettava entsalutamidihoitoa aloitettaessa. Entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat monien metaboloivien entsyymien herkkiä substraatteja tai kuljettajia (ks. kohta 4.5), tulee yleisesti välttää, jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella.

Samanaikaista käyttöä varfariinin ja kumariinin kaltaisten antikoagulanttien kanssa on vältettävä. Jos Xtandi-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin metaboloiman antikoagulantin (esimerkiksi varfariinin tai asenokumarolin) kanssa, INR (*International Normalised Ratio*) -arvon lisäseuranta on tarpeen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, sillä entsalutamidin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu entsalutamidin puoliintumisaajan pidentymistä, joka mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa. Tämän havainnon kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. On kuitenkin odotettavissa, että vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen kestää kauemmin, ja maksimaalisen farmakologisen vaikutuksen saavuttamiseen sekä entsyymi-induktion käynnistymiseen ja estoon kuluva aika (ks. kohta 4.5) saattaa lisääntyä.

Äskettäin todettu sydän- ja verisuonisairaus

Vaiheen 3 tutkimuksista jätettiin pois potilaat, joilla oli hiljattain (6 kuukauden sisällä) ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris (3 kuukauden sisällä), NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei vasemman kammion ejektiofraktio LVEF

ollut $\geq 45\%$), bradykardia tai huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine. Tämä on otettava huomioon, jos Xtandi-valmistetta määrätään näille potilaille.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa

Niillä potilailla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on tähän altistavia riskitekijöitä ja jotka käyttävät samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkäreiden tulee ennen Xtandi-hoidon aloittamista arvioida käytön hyöty-riskisuhdetta, mukaan lukien kääntyvien kärkeen takykardian mahdollisuutta.

Käyttö kemoterapian kanssa

Xtandi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole todettu. Samanaikaisesti annetulla entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5); dosetakselin aiheuttaman neutropenian lisääntymistä ei voida silti sulkea pois.

Vaikeat ihoreaktiot

Mahdollisesti henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia, vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, on raportoitu entsalutamidihoitoon yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava näiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos tällaiseen reaktioon viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, entsalutamidihoito on lopetettava välittömästi, ja jotakin muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa on harkittava.

Yliherkkyyssreaktiot

Yliherkkyyssreaktioita, jotka voivat ilmetä esimerkiksi - niihin kuitenkin rajoittumatta – ihottumana tai kasvojen, kielen, huulien tai nielun turvotuksena, on todettu entsalutamidin yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Xtandi monoterapiana potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC-tauti

EMBARC-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Xtandi monoterapiana ja yhdistelmähoitona androgeenideprivaatiohoidon kanssa eivät ole samanarvoisia hoitovaihtoehtoja potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Xtandi-lääkevalmistetta yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa pidetään ensisijaisena hoitovaihtoehtona lukuun ottamatta tapauksia, joissa androgeenideprivaatiohoidon lisääminen voi johtaa toksisuuteen tai riskiin, jota ei voida hyväksyä.

Valmistemuotoon liittyvät nielemishäiriöt

Tapauksia, joissa potilaiden on ollut vaikea niellä Xtandi-valmistetta ja joihin on liittynyt jopa tukehtumisvaara, on raportoitu. Nielemisvaikeuksia ja tapauksia, joihin liittyi tukehtumisvaara, raportoitiin useimmiten kapselimuotoisen valmisteen käytön yhteydessä, mikä saattaa johtua valmisteen suuremmasta koosta. Potilaita on kehoitettava nielemään kapselit kokonaisina riittävän vesimäärän kanssa.

Jos potilaalla on vaikeuksia niellä suurikokoisia kapseleita tai hänellä on aiemmin ollut nielemishäiriöitä, on suositeltavaa käyttää kapselien sijasta tablettimuotoista entsalutamidia.

Apuaineet

Xtandi sisältää 57,8 mg sorbitolia (E420) per pehmeä kapseli.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat entsalutamidiin

CYP2C8-entsyymin estäjät

CYP2C8-entsyymillä on tärkeä merkitys entsalutamidin eliminaatiossa ja entsalutamidin aktiivisen metaboliitin muodostumisessa. Kun voimakasta CYP2C8:n estäjää, gemfibrotsiiliä, annettiin suun kautta (600 mg kahdesti vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 326 %, kun taas entsalutamidin $C_{\max}$ -arvo laski 18 %. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 77 % ja $C_{\max}$ -arvot laskivat 19 %. Voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esimerkiksi gemfibrotsiili) käyttöä on vältettävä tai noudatettava varovaisuutta niiden käytössä entsalutamidihoidon aikana. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymien merkitys entsalutamidin metaboliassa ei ole erityisen keskeinen. Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää, itrakonatsolia, annettiin suun kautta (200 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 41 %, mutta $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 27 %, kun taas $C_{\max}$ -arvot pysyivät samana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien indusorit

Kun keskivoimakasta CYP2C8:n ja voimakasta CYP3A4:n indusoria, rifampisiinia, annettiin suun kautta (600 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo laski 37 %, mutta $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP2C8:n tai CYP3A4:n indusorien kanssa.

Mahdollisuus, että entsalutamidi vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Entsyymi-induktio

Entsalutamidi on voimakas indusori ja lisää monien entsyymien ja kuljettajien synteesiä; tämän vuoksi yhteisvaikutus monien yleisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja tai kuljettajia, on odotettavissa. Plasmapitoisuuksien lasku saattaa olla huomattava ja johtaa kliinisen tehon häviämiseen tai alentumiseen. On myös olemassa riski, että aktiivisten metaboliittien muodostuminen lisääntyy. Entsyymeihin, joihin saattaa liittyä induktiota, lukeutuvat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasientsyymi (UGT - glukuronidi konjugaattientsyymi). Jotkin kuljettajat saattavat myös induktoitua, esim. monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Kun entsalutamidia (160 mg kerran vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti kerta-annoksena suun kautta annettujen sensitiivisten CYP-substraattiannosten kanssa eturauhassyöpäpotilaiden hoidossa, midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) AUC-arvo laski 86 %, S-varfariinin (CYP2C9-substraatti) AUC-arvo laski 56 % ja omepratsolin (CYP2C19-substraatti) AUC-arvo laski 70 %. UGT1A1-induktiota on saattanut myös esiintyä. Metastaattista kastroaatioreseptenttiä eturauhassyöpää (CRPC) sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Xtandi-valmisteella (160 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin (75 mg/m² infusiona joka 3. viikko) farmakokinetiikkaan. Dosetakselin AUC-arvo pieneni 12 % [geometristen keskiarvojen suhde (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)] ja $C_{\max}$ -arvo pieneni 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Yhteisvaikutuksia on odotettavissa tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka eliminoituvat metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta. Jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella, näitä lääkevalmisteita tulee välttää tai käyttää varoen. Parasetamolin käytön jälkeen ilmenevän maksavaurion riskin epäillään olevan suurempi potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet entsyymi-induktoreita.

Lääkevalmisteryhmiin, joihin saattaa olla vaikutusta, sisältyvät seuraavat - näihin kuitenkin rajoittumatta:

- kipulääkkeet (esimerkiksi fentanyyli, tramadoli)
- antibiootit (esimerkiksi klaritromysiini, doksisykliini)
- syöpälääkkeet (esimerkiksi kabatsitakseli)
- epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- antipsykootit (esimerkiksi haloperidoli)
- antitromboottiset lääkkeet (esimerkiksi asenokumaroli, varfariini, klopidoogreeli)
- beetasalpaajat (esimerkiksi bisoprololi, propranololi)
- kalsiumkanavan salpaajat (esimerkiksi diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini)
- kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-viruslääkkeet (esimerkiksi indinaviiri, ritonaviiri)
- unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- immunosuppressantit (esimerkiksi takrolimuusi)
- protonipumpun estäjät (esimerkiksi omepratsoli)
- CYP3A4-entsyymin metaboloimat statiinit (esimerkiksi atorvastatiini, simvastatiini)
- kilpirauhaslääkkeet (esimerkiksi levotyroksiini).

Entsalutamidin täysi induktiopotentiaali saatetaan saavuttaa vasta noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, kun entsalutamidin vakaa pitoisuus plasmassa on saavutettu. Indusoivaa vaikutusta saattaa tosin esiintyä jo aiemminkin. Mikäli potilaat käyttävät lääkkeitä, jotka ovat CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-substraatteja, entsalutamidihoitoon ensimmäisen kuukauden aikana on arvioitava, onko farmakologinen teho vähentynyt (tai kasvanut tapauksissa, joissa lääke muodostaa aktiivisia metaboliitteja), ja annoksen muuttamista on tarvittaessa harkittava. Entsalutamidin pitkän puoliintumisaajan (5,8 vrk, ks. kohta 5.2) vuoksi entsyymeihin kohdistuvat vaikutukset voivat jatkua jopa yli kuukauden ajan entsalutamidihoitoon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisesti annettun lääkevalmisteen annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla tarpeen entsalutamidihoitoa lopetettaessa.

CYP1A2- ja CYP2C8-substraattit

Entsalutamidi (160 mg kerran vuorokaudessa) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää kofeiinin (CYP1A2-substraatti) tai pioglitasonin (CYP2C8-substraatti) AUC- tai C_{max} -arvon muutosta. Pioglitasonin AUC-arvo nousi 20 % ja C_{max} -arvo laski 18 %. Kofeiinin AUC-arvo laski 11 % ja C_{max} -arvo 4 %. Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun CYP1A2- tai CYP2C8-substraattia käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

P-gp-substraattit

In vitro -tiedot osoittavat, että entsalutamidi saattaa olla effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Entsalutamidilla todettiin vakaassa tilassa lievä P-gp:n estovaikutus tutkimuksessa, johon osallistuneet eturauhassyöpää sairastavat potilaat saivat suun kautta yhden kerta-annoksen koettimena käytettyä P-gp:n substraattia, digoksiinia, ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Digoksiinin AUC-arvo suureni 33 %:lla ja C_{max} -arvo 17 %:lla. Käytettäessä

lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea ja jotka ovat P-gp-substraatteja (esimerkiksi kolkisiini, dabigatranieteksilatti, digoksiini), on syytä noudattaa varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta optimaaliset pitoisuudet plasmassa pystytään säilyttämään.

BCRP-substraattit

Vakaassa tilassa entsalutamidi ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa koettimena käytetyille rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatille, rosuvastatiinille, eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat suun kautta yhden kerta-annoksen rosuvastatiinia ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Rosuvastatiinin AUC-arvo pieneni 14 %:lla ja C_{max} -arvo suureni 6 %:lla. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos BCRP-substraattia annetaan samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

MRP2-, OAT3- ja OCT1-substraattit

In vitro -tulosten perusteella MRP2:n (ohutsuolessa) sekä orgaanisten anionien kuljettajan 3 (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettajan 1 (OCT1) (systemisesti) estymistä ei voida sulkea pois. Teoreettisesti näiden kuljettajien induktio on myös mahdollinen, eikä nettovaikutusta tunneta.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Xtandi-valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa [kuten luokkaan IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne.], on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus entsalutamidiin

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Xtandi-valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja, eikä tätä lääkevalmistettä ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Valmiste saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Miesten ja naisten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö entsalutamidia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Kondomia on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa. Kondomia ja sen lisäksi toista ehkäisymenetelmää on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidi on vasta-aiheista naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Imetys

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Ei ole riittävästi tietoa entsalutamidin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että entsalutamidi vaikuttaa urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xtandilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä psyykkisiä ja neurologisia häirtäviä tapahtumia mukaan lukien epileptinen kohtaus on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee varoittaa mahdollisesta ajamisesta ja koneiden käytämisestä aikana ilmenevästä psyykkisen tai neurologisen häirtäviä tapahtuman riskistä. Tutkimuksia entsalutamidin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät häirtäviä vaikutukset ovat voimattomuus/uupumus, kuumat aallot, korkea verenpaine, murtumat ja kaatumiset. Muita tärkeitä häirtäviä vaikutuksia ovat mm. iskeeminen sydänsairaus ja epileptinen kohtaus.

Epileptisiä kohtauksia esiintyi 0,6 %:lla entsalutamidilla hoidetuista, 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista ja 0,3 %:lla bikalutamidilla hoidetuista potilaista.

Entsalutamidilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Entsalutamidihoitoon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Listataulukko häirtäviä vaikutuksista

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut häirtäviä vaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä häirtäviä vaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut häirtäviä vaikutukset

MedDRA elinjärjestelmä	Häirtäviä vaikutus ja yleisyys
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: leukopenia, neutropenia Tuntematon*: trombositopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*: kasvojen turvotus, kielen turvotus, huulten turvotus, nielun turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon*: vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Yleinen: ahdistuneisuus Melko harvinainen: näköhallusinaatiot
Hermosto	Yleinen: päänsärky, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, keskittymishäiriö, makuhäiriö, levottomat jalat -oireyhtymä, kognitiivinen häiriö Melko harvinainen: epileptinen kohtaus [‡] Tuntematon*: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Sydän	Yleinen: iskeeminen sydänsairaus [†] Tuntematon*: QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen: kuumat aallot, korkea verenpaine
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon*: nielemishäiriöt [∞] , pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen: suurentuneet maksaentsyymit

Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen: kuiva iho, kutina Tuntematon*: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen: murtumat [‡] Tuntematon*: myalgia, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen: gynekomastia, nännikipu [#] , rinnan arkuus [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: astenia, uupumus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen: kaatumiset

* Spontaanit raportit myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

¥ Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn (*Standardised MedDRA Query, SMQ*) perusteella hakusanalla 'Convulsions' (kouristukset), mihin sisältyvät kouristukset, toonis-klooniset epileptiset kouristuskohtaukset, kompleksiset paritalliset kohtaukset, paritalliset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset. Tämä sisältää harvinaiset epileptiset kohtaukset, joihin liittyy kuolemaan johtaneita komplikaatioita.

† Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn perusteella hakusanoilla 'Myocardial Infarction' (sydäninfarkti) ja 'Other Ischemic Heart Disease' (muu iskeeminen sydänsairaus) mukaan luettuina seuraavat suositellut termit, joita havaittiin vähintään kahdella potilaalla satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa: rasisurintakipu, sepevaltimotauti, sydäninfarkti, akuutti sydäninfarkti, akuutti sepevaltimo-oireyhtymä, epävakaa rasisurintakipu, sydänlihasiskemia ja sepevaltimoiden arterioskleroosi.

‡ Sisältää kaikki suositellut termit, joissa on sana luun'murtuma'.

Entsalutamidin haittavaikutukset monoterapiassa.

∞ Nielekishäiriöitä, mukaan lukien tukehtumisvaaraa, on raportoitu. Molempia tapauksia on raportoitu useimmiten kapselimuotoisen valmisteiden käytön yhteydessä, mikä saattaa johtua valmisteiden suuremmasta koosta (ks. kohta 4.4).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epileptiset kohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 31:llä (0,6 %) päivittäin 160 mg entsalutamidia saaneesta 5 110:stä potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneista neljällä potilaalla (0,1 %) sekä bikalutamidia saaneista yhdellä potilaalla (0,3 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Prekliiniset tiedot ja annoskaskaatiotutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että annos on tärkeä kohtausriskiä ennustava tekijä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptinen kohtaus tai joilla oli epileptisen kohtauksen riskitekijöitä.

Yhden potilasryhmän 9785-CL-0403 (UPWARD) -tutkimuksessa arvioitiin epileptisten kohtauksien esiintymistiheyttä sellaisilla potilailla, joilla on kohtauksille altistavia tekijöitä (1,6 prosentilla oli aiemmin ollut kohtauksia). Kahdeksan 366:sta (2,2 %) entsalutamidilla hoidetusta potilaasta sai kohtauksen. Hoidon mediaanikesto oli 9,3 kuukautta.

Mekanismeja, jonka välityksellä entsalutamidi mahdollisesti alentaa kohtauskynnystä, ei tunneta. Sillä saattaa kuitenkin olla yhteyttä *in vitro* -tutkimusten tuloksiin, jotka osoittavat, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GABA-reseptoriin ja voivat estää sen aktivoiman kloridikanavan aukeamisen.

Iskeeminen sydänsairaus

Satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 3,5 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja androgeenideprivaatiohoidolla, ja 2 %:lla potilaista, joita hoidettiin lumelääkkeellä ja androgeenideprivaatiohoidolla. Neljällätoista (0,4 %) entsalutamidia ja androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (0,1 %) lumelääkettä ja androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

EMBARC-tutkimuksessa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 5,4 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuporeliinilla, ja 9 %:lla potilaista, joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Yhdelläkään entsalutamidia ja leuporeliinia saaneella potilaalla ei esiintynyt kuolemaan johtanutta iskeemisen sydänsairauden tapahtumaa, ja yhdellä (0,3 %) pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

Gynekomastia

EMBARC-tutkimuksessa gynekomastiaa (kaikki asteet) todettiin 29 potilaalla 353 potilaasta (8,2 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuporeliinilla, ja 159 potilaalla 354 potilaasta (44,9 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen gynekomastiaa ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuporeliinihoitoa saaneella potilaalla, ja sitä todettiin 3 potilaalla (0,8 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla.

Nännikipu

EMBARC-tutkimuksessa nännikipua (kaikki asteet) todettiin 11 potilaalla 353 potilaasta (3,1 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuporeliinilla, ja 54 potilaalla 354 potilaasta (15,3 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen nännikipua ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuporeliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Rinnan arkuus

EMBARC-tutkimuksessa rinnan arkuutta (kaikki asteet) todettiin 5 potilaalla 353 potilaasta (1,4 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuporeliinilla, ja 51 potilaalla 354 potilaasta (14,4 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen rinnan arkuutta ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuporeliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Entsalutamidille ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä entsalutamidin käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja ja on huomioitava valmisteen puoliintumisaika, joka on 5,8 vrk. Potilaalla voi olla suurentunut epileptisen kohtauksen riski yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, antiandrogeenit, ATC-koodi: L02BB04

Vaikutusmekanismi

Eturauhassyövän tiedetään olevan androgeeniherkkä ja reagoivan androgeenireseptorin signaalivälitystä estävään hoitoon. Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi niin matala, että sitä olisi jopa mahdoton havaita, tauti jatkaa leviämistään androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta. Syöpäsolun kasvuun vaikuttavassa androgeenireseptorisignaaloinnissa keskeistä on tumatranslokaatio ja sitoutuminen DNA:han. Entsalutamidi on potentti androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä,

joka salpaa androgeenireseptorin signaalireitin useasta kohdasta. Entsalutamidi estää kilpailevasti androgeenejä sitoutumasta androgeenireseptoreihin, ja siten se estää myös aktivoituneiden reseptorien tumatranslokaatiota ja aktivoidun androgeenireseptorin vaikutusta DNA:han jopa tilanteissa, joissa androgeenireseptori on yli-ilmentynyt, sekä eturauhassyöpäsoluissa, jotka ovat resistenttejä antiandrogeeneille. Entsalutamidi vähentää eturauhassyöpäsolujen kasvua ja voi aiheuttaa solukuolemaa ja kasvaimen regressiota. Prekliinisten tutkimusten mukaan entsalutamidilla ei ole androgeenireseptoriagonistista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (AFFIRM) osallistui potilaita, joiden aiempi solunsalpaajahoito (dosetakseli) oli epäonnistunut. Tutkimuksessa potilaiden seerumin PSA-taso aleni vähintään 50 % lähtötilanteesta 54 %:lla entsalutamidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Toisessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (PREVAIL) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 78,0 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (TERRAIN) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 82,1 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden 20,9 % (ero = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 9785-CL-0410 tutkittiin vain sellaista potilasryhmää, jota oli aiemmin hoidettu vähintään 24 viikkoa abirateronilla (ja prednisonilla). PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,4 %:lla potilaista. PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,1 %:lla siinä ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saanut solunsalpaajahoitoa, ja 23,2 %:lla siinä ryhmässä, joka oli aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-09 (STRIVE) tutkittiin ei-metastasoitunutta ja metastaattista CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu kokonais-PSA-vasteosuus saavutettiin 81,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä (31,3 %) (ero = 50,0 %, $p < 0,0001$).

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-14 (PROSPER) tutkittiin ei-metastasoitunutta CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu PSA-vasteosuus saavutettiin 76,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (2,4 %) (ero = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Entsalutamidin tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], joihin osallistui progressiivista eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla sairaus oli edennyt androgeenideprivaatiohoidon aikana [LHRH-analogilla tai bilateraalisen orkiektomian jälkeen]. PREVAIL-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli metastaattinen CRPC, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, kun taas AFFIRM-tutkimukseen otettiin metastaattista CRPC:tä sairastavia, aiemmin dosetakselia saaneita potilaita, ja PROSPER-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC. Tehoa metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavilla potilailla selvitettiin yhdessä satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Toisessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-13 (EMBARK)] varmistettiin teho korkean riskin BCR nmHSPC:tä sairastavilla potilailla. Kaikkia potilaita oli hoidettu LHRH-analogilla tai heille oli tehty bilateraalin orkiektomia, ellei toisin ole mainittu.

Aktiivisissa hoitoharoissa Xtandi-valmistetta annettiin suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa. Kaikissa viidessä (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ja PREVAIL) kliinisessä tutkimuksessa verrokkihaaran potilaat saivat lumelääkettä, eikä prednisonin käyttöä edellytetty.

Pelkistä seerumin PSA-pitoisuuden muutoksista ei voida aina ennustaa kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa viidessä tutkimuksessa suositeltiin, että potilaat jatkaisivat tutkimushoidossaan siihen asti, että keskeyttämis- tai lopetuskriteerit täyttyisivät. Kaikkien tutkimusten keskeyttämis- tai lopetuskriteerit on lueteltu alla.

MDV3100-13 (EMBARC) -tutkimus (potilaat, joilla oli korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut ei-metastasoitunut HSPC)

EMBARC-tutkimukseen otettiin 1 068 potilasta, joilla oli korkean riskin BCR nmHSPC. Heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 355), 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa avoimesti monoterapiana (N = 355) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 358) (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin leuproreliiniksi). Kaikille potilaille oli tehty aikaisemmin parantavaksi aiottu radikaali prostatektomia, tai he olivat saaneet parantavaksi aiottua sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) tai molemmat. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (blinded independent central review, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus, ja potilailla oli oltava korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut sairaus (määriteltiin PSA:n kahdentumisajaksi ≤ 9 kuukautta). Potilaiden PSA-arvon piti myös olla ≥ 1 ng/ml, jos heille oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia (sädehoidon kanssa tai ilman sitä) eturauhassyövän primaarihoitona, tai vähintään 2 ng/ml nadir-arvoa suurempi, jos he olivat saaneet aikaisemmin pelkkää sädehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli tehty aikaisemmin prostatektomia ja jotka soveltuivat tutkijan arvion mukaan saamaan salvage-sädehoitoa.

Potilaiden stratifiointissa käytettiin seulontavaiheen PSA-arvoa (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA:n kahdentumisaikaa (≤ 3 kuukautta vs. $> 3 - \leq 9$ kuukautta) ja aiempaa hormonihoitoa (aiempi hormonihoito vs. ei aiempaa hormonihoitoa). Jos potilaan PSA-arvo oli havaitsemisrajan alapuolella ($< 0,2$ ng/ml) viikolla 36, keskeytettiin hoito viikolla 37 ja aloitettiin uudelleen, kun PSA-arvo oli suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle oli tehty aikaisemmin prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilaalle ei ollut tehty aikaisemmin prostatektomia. Jos potilaan PSA-arvo oli mitattavissa viikolla 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), hoitoa jatkettiin keskeytyksettä, kunnes hoidon pysyvän lopettamisen kriteerit täyttyivät. Hoito keskeytettiin pysyvästi, kun taudin radiologinen eteneminen vahvistettiin paikallisen arvioinnin jälkeen suoritettussa keskitetyssä arvioinnissa.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat kaikissa kolmessa hoitoryhmässä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 69 vuotta (vaihteluväli: 49,0–93,0). Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (83,2 %), 7,3 % oli aasialaisia ja 4,4 % oli mustaihoisia. PSA:n kahdentumisajan mediaani oli 4,9 kuukautta. Potilaista 74 %:lle oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia definitiivisenä hoitona, 75 % oli saanut aikaisemmin sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) ja 49 % oli käynyt aikaisemmin läpi molemmat. Potilaista 32 %:lla Gleasonin pistesumma oli ≥ 8 . Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 92 %:lla potilaista 0 ja 8 %:lla potilaista 1.

Ensisijainen päätetapahtuma oli metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää. Metastaasivapaa elossaoloaika oli määritelmän mukaan aika satunnaistamisesta radiologiseen etenemiseen tai tutkimuksen aikana tapahtuneeseen kuolemaan, kumpi sitten tapahtuikin ensin.

Tutkimuksessa arvioituja, multipolisiteetin suhteen testattuja toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen sekä kokonaiselossaoloaika. Toinen multipolisiteetin suhteen testattu toissijainen päätetapahtuma oli MFS potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidia monoterapiana, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää.

Entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmän sekä monoterapian osoitettiin parantavan MFS-aikaa tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmä. Tärkeimmät tehotulokset esitetään taulukossa 2.

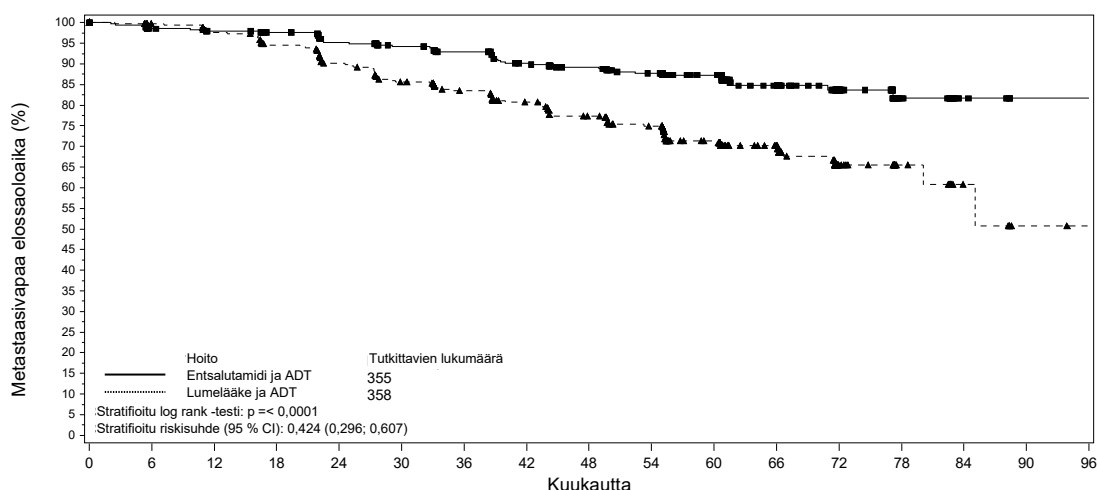
Taulukko 2: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai pelkkää entsalutamidia saaneilla potilailla EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 355)	Lumelääke ja ADT (N = 358)	Entsalutamidi monoterapiana (N = 355)
Metastaasivapaa elossaoloaika¹			
Tapahtumien määrä (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Aika PSA-etenemisen alkamiseen⁶			
Tapahtumien määrä (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen			
Tapahtumien määrä (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Kokonaiselossaolo⁸			
Tapahtumien määrä (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 355)	Lumelääke ja ADT (N = 358)	Entsalutamidi monoterapiana (N = 355)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

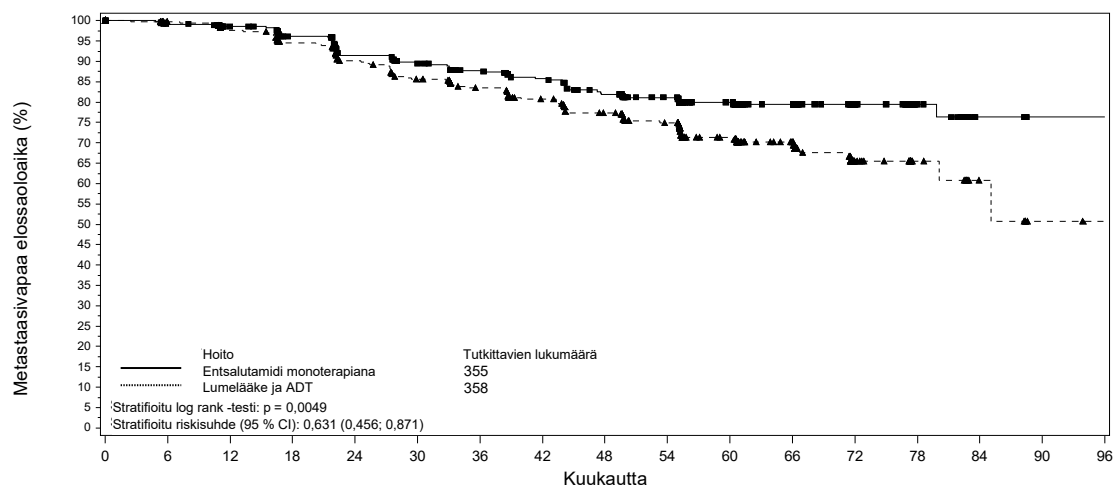
NR = Not reached (ei saavutettu).

1. Seuranta-ajan mediaani 61 kuukautta.
2. Perustuu varhaisimpaan sopivaan tapahtumaan (radiologinen eteneminen tai kuolema).
3. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arviointiin.
4. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin stratifioituna seulontavaiheen PSA-arvolla, PSA:n kahdentumisajalla ja aiemmalla hormonihoitolla.
5. Kaksipuolinen P-arvo perustuu seulontavaiheen PSA-arvon, PSA:n kahdentumisajan ja aiemman hormonihoiton suhteen stratifioituun log rank -testiin.
6. Perustuu Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 -kriteerien mukaiseen PSA-etenemiseen.
7. Perustuu eturauhassyövän antineoplastisen hoidon ensimmäiseen lähtötilanteen jälkeiseen käyttöön.
8. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 31. tammikuuta 2023, sekä seuranta-ajan mediaaniin 65 kuukautta.
9. Tulos ei saavuttanut ennalta määritettyä kaksipuolista merkitsevyystasoa $p \leq 0,0001$.



Entsalutamidi ja ADT:																	
Riskissä olevat potilaat	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Lumelääke ja ADT:																	
Riskissä olevat potilaat	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitohaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Ensalutamidi monoterapiana:	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Riskissä olevat potilaat																	
Lumelääke ja ADT:	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0
Riskissä olevat potilaat																	

Kuva 2: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidia monoterapiana vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitoaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Kun androgeenideprivaatiohoitoa annettiin joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmänä tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaation yhdistelmänä, testosteronipitoisuudet pienenevät nopeasti kastrotaatiotasolle ja pysyvät pieninä, kunnes hoito keskeytettiin 37 viikon kohdalla. Keskeyttämisen jälkeen testosteronipitoisuudet suurenivat vähitellen lähelle lähtöarvoja. Kun hoito aloitettiin uudelleen, arvot pienenevät jälleen kastrotaatiotasolle. Pelkkää entsalutamidia saaneissa ryhmässä testosteronipitoisuudet suurenivat hoidon aloittamisen jälkeen ja palasivat lähelle lähtöarvoja, kun hoito keskeytettiin. Pitoisuudet suurenivat jälleen, kun entsalutamidihoito aloitettiin uudelleen.

9785-CL-0335 (ARCHES) tutkimus (potilaat, joilla oli metastaattinen HSPC)

ARCHES-tutkimukseen osallistui 1 150 metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavaa potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin LHRH-analogiksi tai bilateraaliseksi orkiektomiaksi). Potilaat saivat 160 mg entsalutamidia (N = 574) tai lumelääkettä (N = 576) kerran vuorokaudessa.

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat, joilla oli dokumentoitu positiivinen luustokuvaus (metastaaseja luustossa) tai metastaasimuutoksia TT- tai magneettikuvauksessa (pehmytkudoksissa) kelpuutettiin tutkimukseen. Potilaat, joilla sairauden levinneisyys oli rajoittunut alueellisesti lantion imusolmukkeisiin eivät olleet kelpoisia tutkimukseen.

Potilaille voitiin antaa korkeintaan 6 hoitosykliä dosetakseli-hoitoa siten, että viimeinen hoitoannos lopetettiin 2 kuukauden sisällä päivästä 1 ja kun sairauden etenemisestä ei ollut todisteita dosetakseli-hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan aivometastaaseja, aktiivinen leptomeningeaalinen sairaus, aiempi epileptinen kohtaus tai mitään kohtauksen ilmentymiselle myötävaikuttavia tekijöitä.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat molemmissa hoitoryhmissä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 70 vuotta molemmissa

hoitoryhmissä. Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (80,5 %), 13,5 % oli aasialaisia ja 1,4 % oli mustaihoisia. Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 78 %:lla potilaista 0 ja 22 %:lla potilaista 1. Potilaat jaoteltiin taudin pieni- versus suuri-volyymisyyden ja eturauhassyövän aikaisemman dosetakselihoidon perusteella. Kolmellakymmenelläseitsemällä prosentilla potilaista oli pieni tautivolyymi ja 63 %:lla potilaista oli suuri tautivolyymi. Kahdeksankymmentäkaksi prosenttia potilaista ei ollut saanut aikaisempaa dosetakselihoitoa, 2 % oli saanut aiemmin 1-5 hoitosykliä ja 16 % oli saanut 6 hoitojaksoa. Tutkimuksenaikaista dosetakselihoitoa ei sallittu.

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman keskitetyn arvioijatahon vahvistama radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön taudin radiologisesta etenemisestä tai kuolemaan (mistä tahansa syystä aiheutuvaan kuolemaan, joka tapahtui satunnaistamisen ja tutkimuslääkkeen käytön lopettamista seuraavien 24 viikon välisenä aikana), kumpi sitten tapahtuikin ensin.

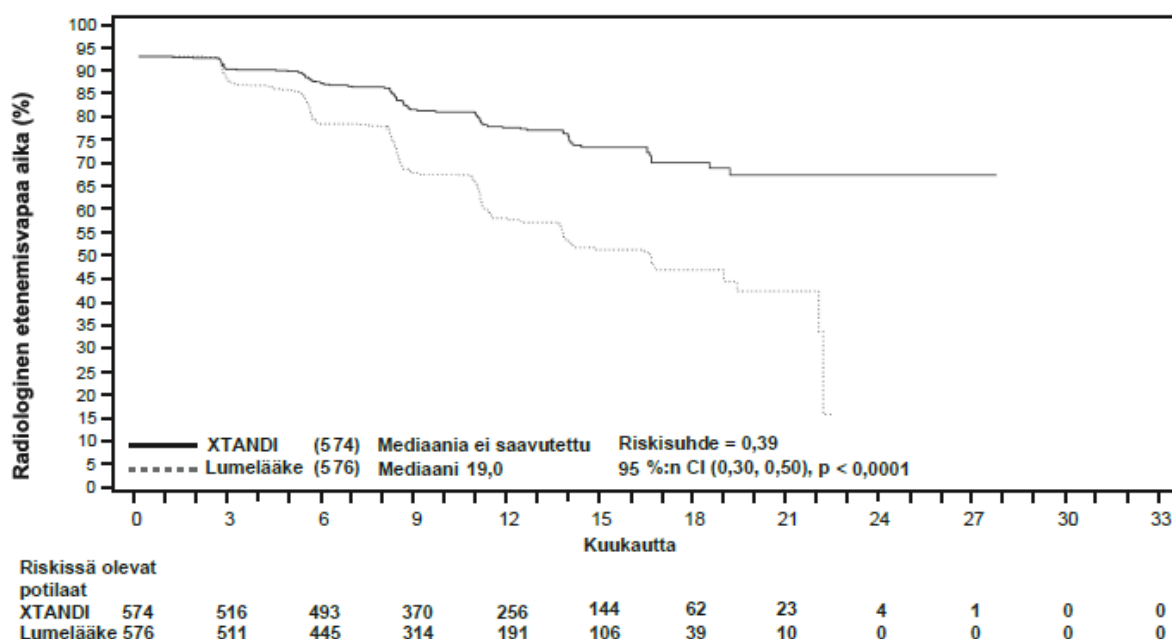
Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (61 %) rPFS-tapahtuman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,39 (95 %:n CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Vastaavia rPFS-tuloksia havaittiin suuren tai pienen tautivolyymien potilailla ja potilailla, jotka olivat joko saaneet tai eivät olleet saaneet aiempaa dosetakselihoitoa. Mediaaniaikaa rPFS-tapahtumaan ei saavutettu entsalutamidiryhmässä, ja se oli 19,0 kuukautta (95 %:n CI: 16,6; 22,2) lumelääkeryhmässä.

Taulukko 3: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidia tai lumelääkettä saaneilla potilailla ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 574)	Lumelääke ja ADT (N = 576)
Radiologinen etenemisvapaa aika		
Tapahtumien määrä (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaani, kuukausia (95 %:n CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-arvo ²	$p < 0,0001$	

NR = Not reached (ei saavutettu).

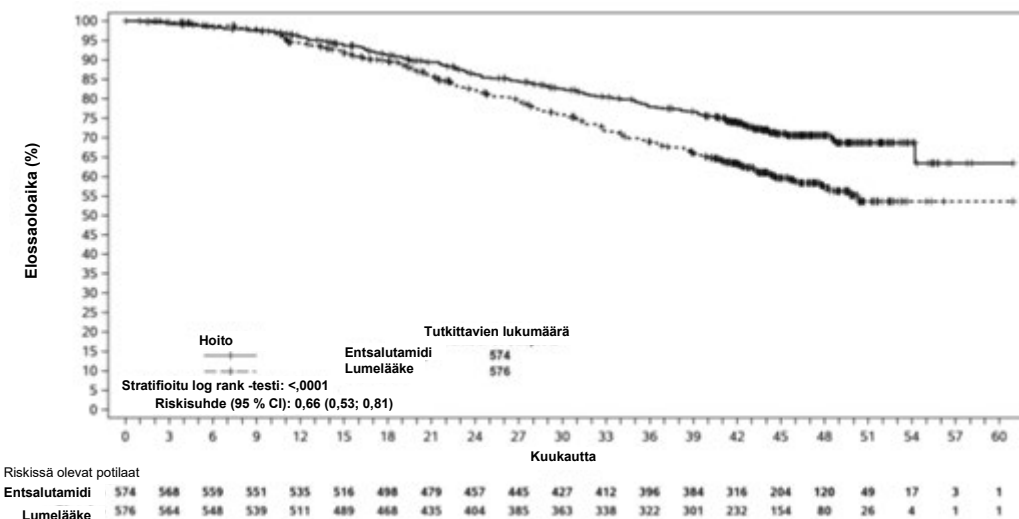
1. Laskettu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmällä.
2. Ositettu tautivolyymien (pieni vs. suuri) ja aiemman dosetakselihoidon (kyllä tai ei) mukaan.



Kuva 3: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä radiologisesta etenemisvapaasta ajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Tärkeimpiä tutkimuksessa arvioituja toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen, havaitsemisrajan alapuolelle jäävä PSA-arvo (lasku tasolle $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ja objektiivinen vasteosuus (RECIST 1.1 pohjautuen riippumattomaan arviointiin). Kaikissa näissä toissijaisissa päätetapahtumissa osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista entsalutamidi-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Toinen tärkeä tutkimuksessa arvioitu toissijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Etukäteen määritellyssä kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 356 kuoleman toteamisen jälkeen, kuolemanriskin osoitettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi 34 %:lla entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä [riskisuhde (HR) = 0,66; (95 % CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Arvioitu seuranta-ajan mediaani oli kaikilla potilailla 44,6 kuukautta (ks. kuva 4).



Kuva 4: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä kokonaiselossaoloajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-14 (PROSPER) -tutkimus (potilaat, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC)

PROSPER-tutkimukseen osallistui 1401 potilasta, joilla oli oireeton korkean riskin ei-metastasoitunut CRPC, ja jotka jatkoivat androgeenideprivaatiohoitoa (ADT) LHRH-analogilla, tai joille oli aiemmin tehty bilateraalinen orkiektomia). Potilaiden PSA:n kahdentumisajan piti olla ≤ 10 kuukautta ja PSA-tason $\geq 2 \text{ ng/ml}$, ja sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (*blinded independent central review*, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus.

Potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II), ja potilaat, jotka käyttivät kouristuskynnyksen alenemiseen yhdistettyjä lääkkeitä, voivat osallistua tutkimukseen. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai sairaus, joka voisi altistaa kouristuskohtaukselle, tai heille oli aiemmin annettu tiettyjä eturauhassyöpähoitoja (esim. kemoterapiaa, ketokonatsolia, abirateroniasetaattia, aminoglutetimidia ja/tai entsalutamidia).

Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 933) tai lumelääkettä (N = 468). Potilaiden stratifiointissa käytettiin prostataspesifistä

antigeeniä (PSA), PSA:n kahdentumisaikaa (PSADT) (< 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavien aineiden käyttöä (kyllä tai ei).

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Satunnaistamisen aikaan mediaani-ikä oli entsalutamidiryhmässä 74 vuotta ja lumelääkeryhmässä 73 vuotta. Suurin osa tutkimuspotilaista (noin 71 %) oli valkoihoisia, 16 % oli aasialaisia ja 2 % oli mustaihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli kahdeksallakymmenellä prosentilla (81 %) potilaista 0 ja 19 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1.

Metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) oli ensisijainen päätetapahtuma, joka oli aika satunnaistamisesta radiologiseen etenemiseen tai kuolemaan 112 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilman näyttöä radiologisesta etenemisestä. Tutkimuksessa arvioituja tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA-etenemisen alkamiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon (TTA) aloittamiseen, kokonaiselossaoloaika (OS). Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat aika ensimmäisen sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen ja kemoterapiavapaa elossaoloaika. Ks. tulokset alla (taulukko 4).

Entsalutamidihoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi (71 %) radiologisen etenemisen tai kuoleman suhteellista riskiä verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,29 (95 %:n luottamusväli: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Mediaani MFS oli entsalutamidiryhmässä 36,6 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 14,7 kuukautta (95 % CI: 14,2; 15,0). Metastaasivapaata elossaoloaikaa (MFS) koskevat tulokset olivat johdonmukaisia myös kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä, mukaan luettuina PSA:n kahdentumisaika (PSADT; < 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta), demografinen alue (Pohjois-Amerikka, Eurooppa, muu maailma), ikä (< 75 tai ≥ 75), luukudokseen vaikuttavan aineen käyttö (kyllä tai ei) (ks. kuva 5).

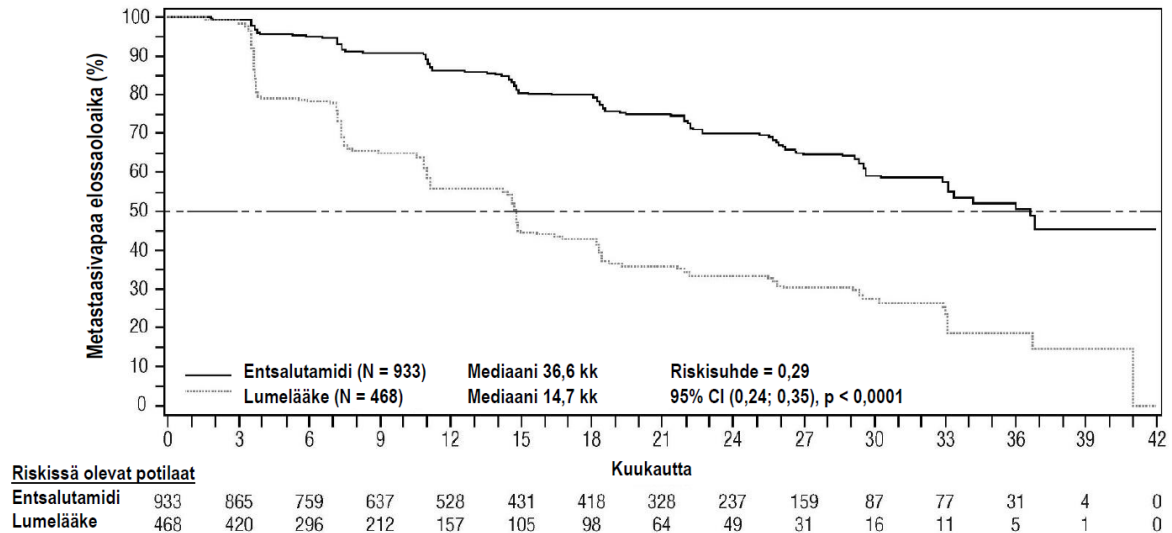
Taulukko 4: Yhteenveto PROSPER-tutkimuksen tehokkuustuloksista (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 933)	Lumelääke (N = 468)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Metastaasivapaa elossaoloaika		
Tapahtumien määrä (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-arvo ³	p < 0,0001	
Tärkeät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolo ⁴		
Tapahtumien määrä (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-arvo ³	p = 0,0011	
Aika PSA-etenemisen alkamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-arvo ³	p < 0,0001	
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-arvo ³	p < 0,0001	

NR = Not reached (ei saavutettu).

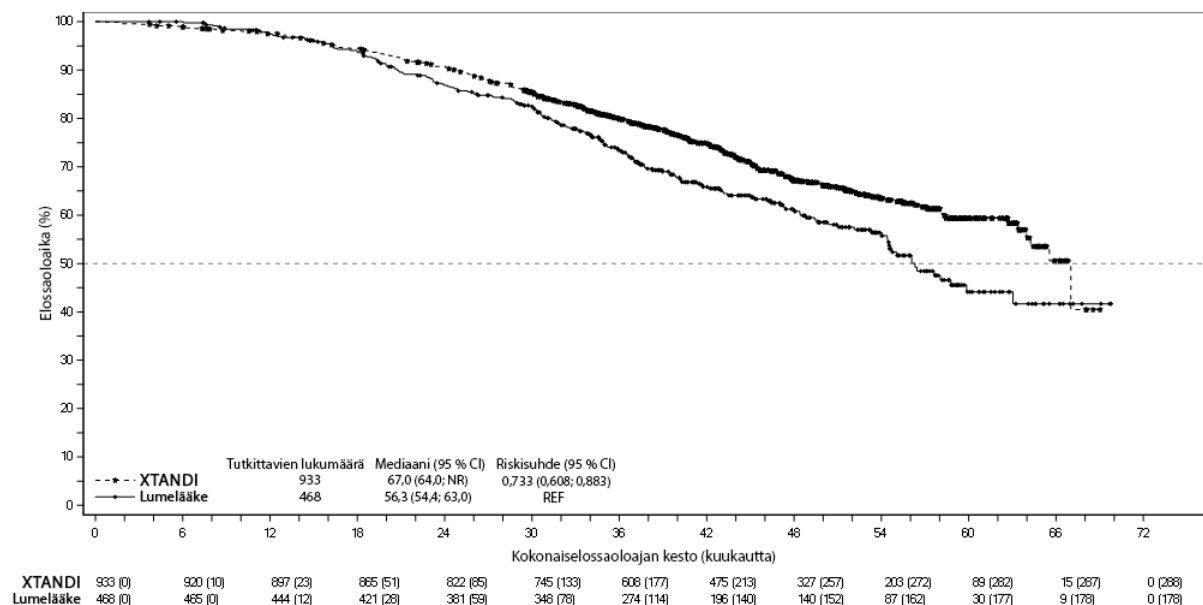
1. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arvioitiin.

2. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin (jossa hoito on ainoa kovariaatti) stratifioituna PSA:n kahdentumisajalla ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemmalla tai samanaikaisella käytöllä. Riskisuhde suhteessa lumelääkkeeseen on < 1 , mikä suosii entsalutamidia.
3. P-arvo perustuu PSA:n kahdentumisajan (< 6 kuukautta, ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemman tai samanaikaisen käytön (kyllä, ei) suhteen, stratifioituun log rank -testiin.
4. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 15. lokakuuta 2019.



Kuva 5: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

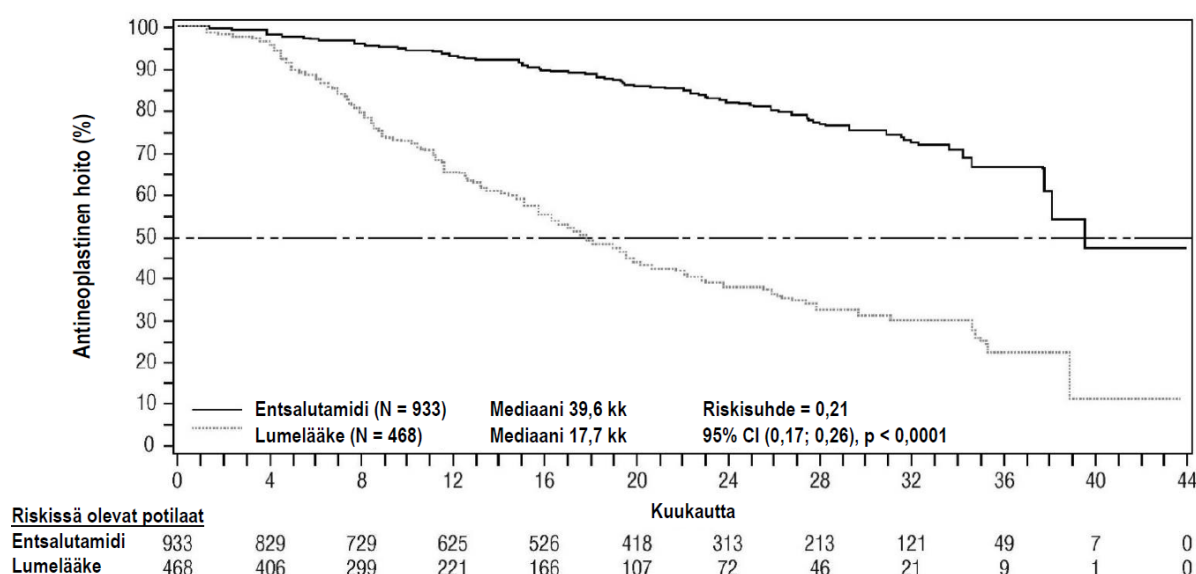
Kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 466 kuoleman toteamisen jälkeen, kokonaiselossaoloajan osoitettiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Kuolemanriski väheni 26,6 % [riskisuhde (HR) = 0,734; (95 % CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (ks. kuva 6). Seuranta-ajan mediaani oli näissä ryhmissä 48,6 kuukautta (entsalutamidiryhmä) ja vastaavasti 47,2 kuukautta (lumelääkeryhmä). 33 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 65 % lumelääkettä saaneista potilaista sai myöhemmin vähintään yhtä antineoplastista hoitoa, mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.



Kuva 6: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät kokonaiselossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (93 %) PSA-etenemisen suhteellista riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,07 (95 %:n luottamusväli: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika PSA-etenemiseen oli entsalutamidiryhmässä 37,2 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 3,9 kuukautta (95 % CI: 3,8; 4,0).

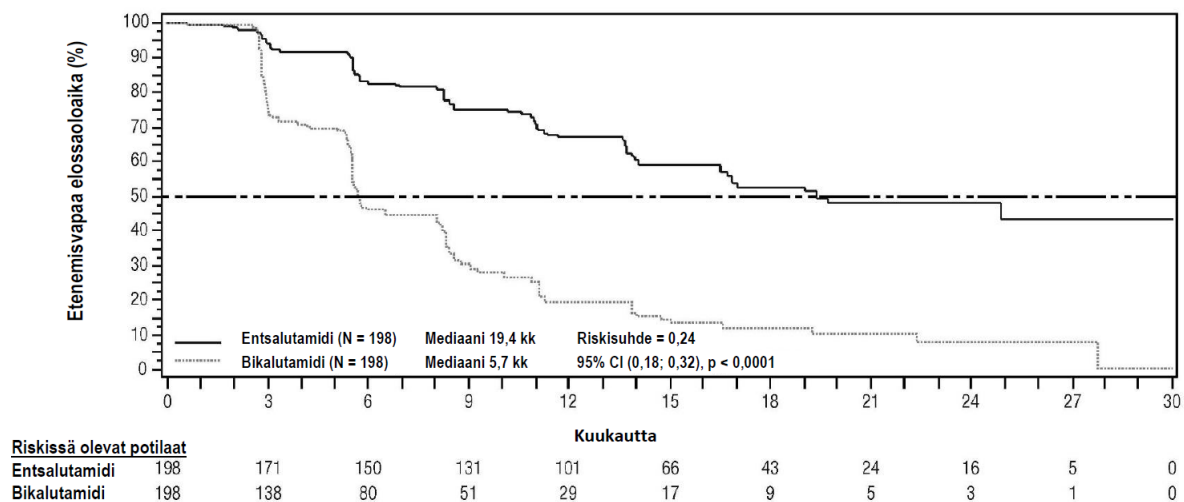
Entsalutamidi pidensi tilastollisesti merkitsevästi aikaviivettä ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,21 (95 %:n luottamusväli: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika ennen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista oli entsalutamidiryhmässä 39,6 kuukautta (95 % CI: 37,7; NR) ja lumelääkeryhmässä 17,7 kuukautta (95 % CI: 16,2; 19,7) (ks. kuva 7).



Kuva 7: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät koskien aikaa ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-09 (STRIVE) -tutkimus (potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen/ei-metastasoitunut CRPC)

STRIVE-tutkimukseen osallistui 396 ei-metastasoitunutta tai metastaattista CRPC:tä sairastavaa potilasta, joilla primääri androgeenideprivaatiohoito ei estänyt serologista tai radiologista sairauden etenemistä, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 198) tai 50 mg bikalutamidia (N = 198). Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elossaoloaika (PFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön radiologisesta etenemisestä, PSA-etenemisestä tai tutkimuksen aikaiseen kuolemaan. Mediaani PFS oli entsalutamidiryhmässä 19,4 kuukautta (95 % CI: 16,5; ei saavutettu) ja bikalutamidiryhmässä 5,7 kuukautta (95 % CI: 5,6; 8,1) [riskisuhde = 0,24 (95 %:n luottamusväli: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Entsalutamidin johdonmukainen PFS-hyöty bikalutamidiin verrattuna havaittiin kaikissa ennakoitavissa potilasryhmissä. Potilasryhmässä, jossa tauti oli ei-metastasoitunut (N = 139), entsalutamidilla hoidetuista potilaista 19/70 (27,1 %) ja bikalutamidilla hoidetuista potilaista 49/69 (71,0 %) sai PFS-tapahtuman (yhteensä 68 tapahtumaa). Riskisuhde oli 0,24 (95 % CI: 0,14; 0,42), eikä mediaaniaikaa PFS-tapahtumaan saavutettu entsalutamidiryhmässä, kun taas bikalutamidiryhmässä mediaaniaika oli 8,6 kuukautta (ks. kuva 8).



Kuva 8: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät etenemisvapaasta elossaoloajasta STRIVE-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

9785-CL-0222 (TERRAIN) -tutkimus (potilaat, joilla oli metastaattinen CPRC ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa)

TERRAIN-tutkimukseen osallistui 375 potilasta, joilla oli metastaattinen CPRC, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemo- tai antiandrogeniterapiaa, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 184) tai 50 mg bikalutamidia (N = 191). PFS:n mediaaniarvo oli entsalutamidipotilailla 15,7 kuukautta ja bikalutamidipotilailla 5,8 kuukautta [riskisuhde = 0,44 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Tautivapaa elinaika määriteltiin päättyväksi johonkin seuraavista tapahtumista: radiologisesti määritetty taudin eteneminen, jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho, luustoon liittyvä tapahtuma, uuden antineoplastisen hoidon aloittaminen tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema. Tautivapaan elinajan piteneminen havaittiin johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä.

MDV3100-03 (PREVAIL) -tutkimus (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen CRPC)

Yhteensä 1717 oireetonta tai lievästi oireilevaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 872) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 845). Tutkimukseen saivat osallistua myös potilaat, joilla oli viskeraalinen sairaus, potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) ja epileptisten kohtausten kynnystä alentavia lääkinnällisiä valmisteita käyttävät potilaat. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia tai joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila ja potilaat, joilla oli eturauhassyövästä johtuvaa kohtalaista tai vaikeaa kipua. Tutkimushoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (radiologisesti vahvistettu eteneminen, luustoon liittyvä tapahtuma tai kliininen eteneminen) ja sytotoksisen kemoterapian tai kokeiluasteella olevan lääkehoidon aloittamiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 42-93) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 77 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia ja 11 % muita tai rotu tuntematon. ECOG-toimintakykyluokka oli kuudellakymmenellä kahdeksalla prosentilla (68 %) potilaista 0 ja 32 %:lla vastaavasti 1. Lähtötilanteen kipuarvio oli 0 - 1 (oireeton) 67 %:lla potilaista ja 2-3 (lievästi oireileva) 32 %:lla potilaista lyhyen BPI-lomakkeen (Brief Pain Inventory)

avulla arvioituna (pahin kipu viimeisten 24 tunnin aikana asteikolla 0 - 10). Noin 45 %:lla potilaista oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus tutkimuksen aloitusvaiheessa ja 12 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS). Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hoidon hyötyä arvioitiin myös seuraavien kriteerien avulla: aika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen, paras pehmytkudoksen kokonaisvaste, aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan, PSA-vaste (≥ 50 %:n lasku lähtötilanteesta), aika PSA-pitoisuuden perustuvaan etenemiseen ja aika FACT-P:n kokonaispistemäärän heikkenemiseen.

Radiologista etenemistä arvioitiin käyttämällä peräkkäisiä kuvantamistutkimuksia siten kuin on määritelty Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) -kriteereissä (luuston osalta) ja/tai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) -kriteereissä (pehmytkudosleesioiden osalta). rPFS:n analyysissä käytettiin sentraalisesti tarkistettua radiologisesti havainnoidun etenemisen arviointia.

Ennalta määrätty kokonaiselossaoloajan välianalyysi, kun kuolemantapauksia oli todettu 540, osoitti, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden. Kuolemanriski väheni 29,4 % [riskisuhde = 0,706; (95 %:n luottamusväli: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Päivitetty elinaika-analyysi tehtiin sen jälkeen, kun kuolemantapauksia oli todettu 784. Tästä analyysistä saadut tulokset vastasivat välianalyysin tuloksia (taulukko 5). Päivitettyssä analyysissä 52 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 81 % plasebolla hoidetuista potilaista oli saanut jatkohoitoa metastaattiseen kastreatioresistenttiin eturauhassyöpään (CRPC), mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.

PREVAIL-tutkimuksesta 5 vuoden aikana kertyneiden tietojen lopullinen analyysi osoitti, että tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan pidentyminen säilyi entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna [riskisuhde = 0,835 (95 %:n CI: 0,75; 0,93); p -arvo = 0,0008] riippumatta siitä, että 28 % lumelääkettä saaneista potilaista siirtyi entsalutamidihoitoon. Viiden vuoden kokonaiselosaoloprosentti oli entsalutamidiryhmissä 26 % ja lumeryhmissä 21 %.

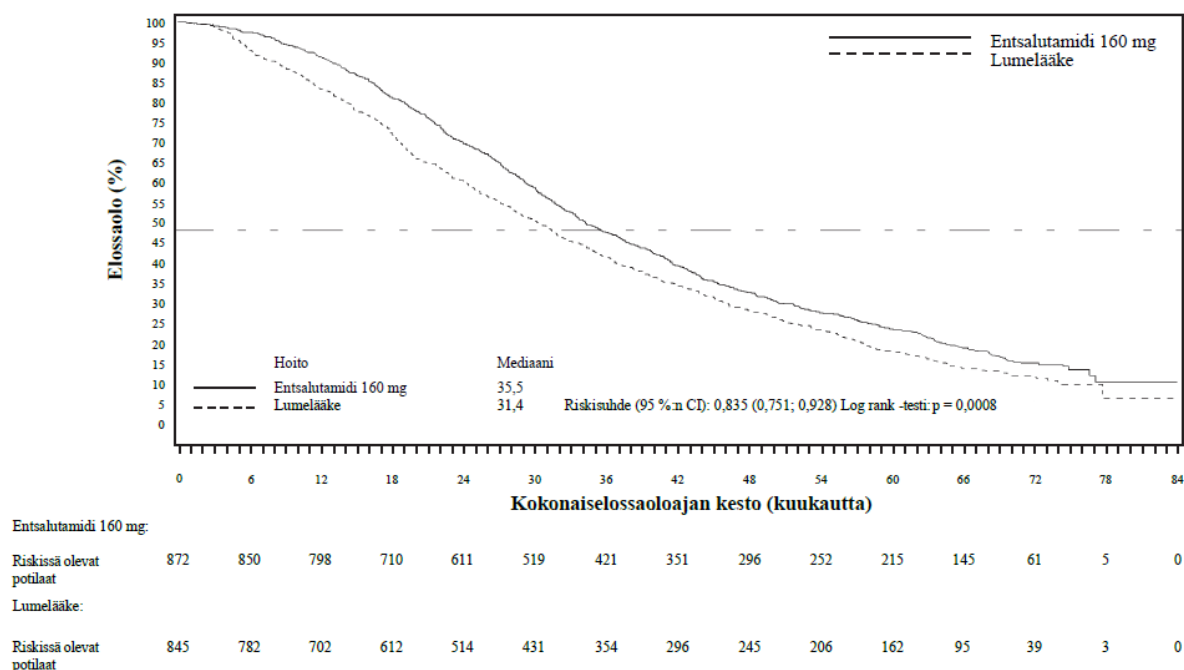
Taulukko 5: Joko entsalutamidi- tai lumelääkehoitoa PREVAIL-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi N = 872	Lumelääke N = 845
Ennalta määrätty välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-arvo ¹	p < 0,0001	
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Päivitetty eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-arvo ^a	p = 0,0002	
Riskisuhde (95 %:n CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	
5 vuoden eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	689 (79)	693 (82)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %:n CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-arvo ¹	p = 0,0008	
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

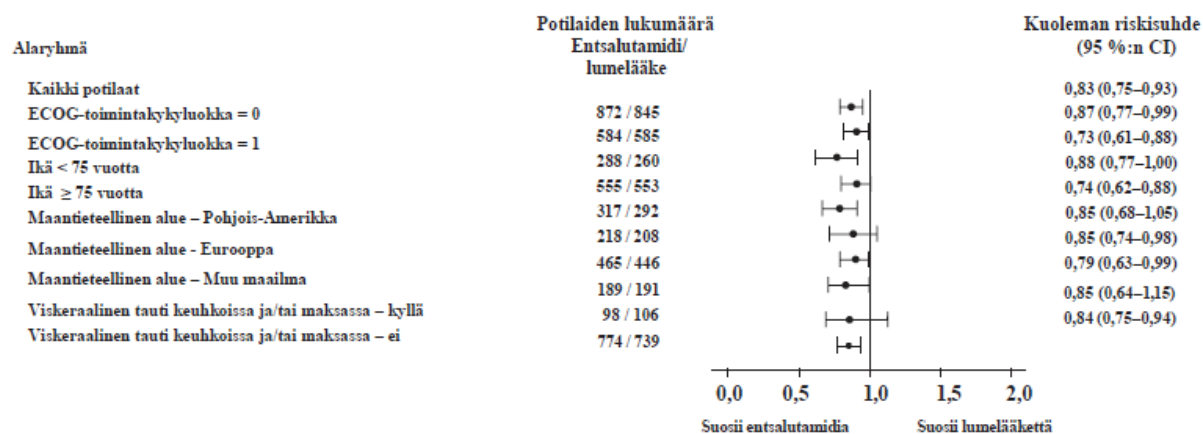
NR= Not reached (ei saavutettu)

1. P-arvo on johdettu stratifioimattomasta log rank -testistä.

2. Riskisuhde on johdettu stratifioimattomasta suhteellisen riskin mallista. Riskisuhde < 1 suosii entsalutamidia.

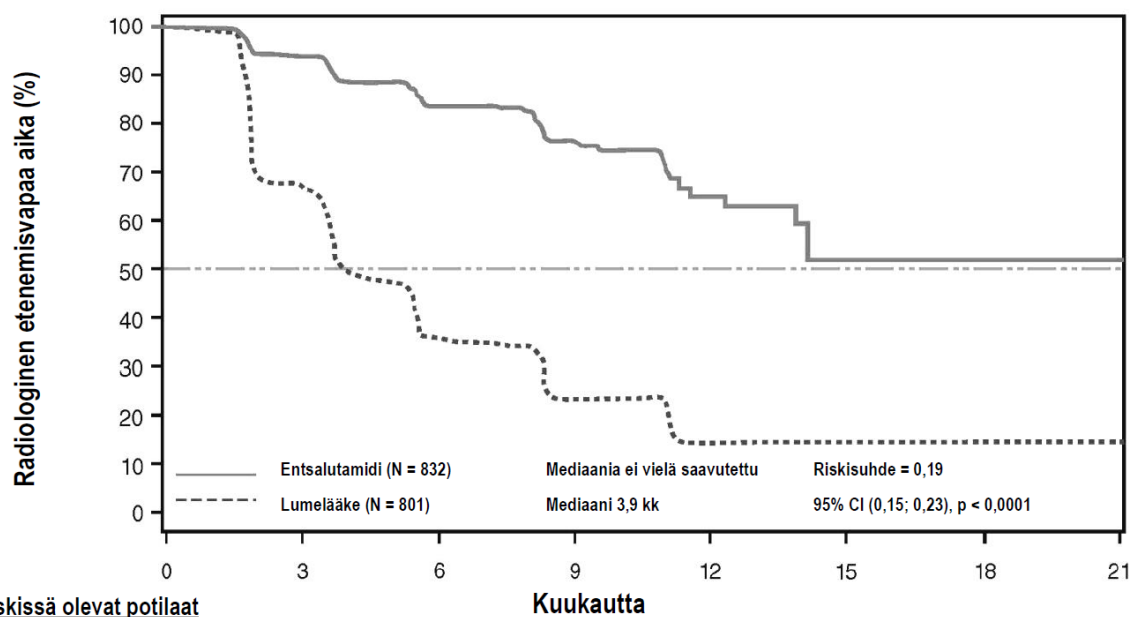


Kuva 9: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, 5 vuoden kokonaiseloonjäämisanalyysiin perustuvat käyrät kokonaiseloaikalle PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 10: 5 vuoden analyysi kokonaiselossaoloajasta alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ennalta määrätty rPFS-analyysi osoitti hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää paranemista: radiologisen etenemisen tai kuoleman riski väheni 81,4 % [riskisuhde = 0,19 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Entsalutamidihoitoa saaneista potilaista 118:lla (14 %) ja lumelääkettä saaneista 321:lla (40 %) ilmeni jokin tapahtuma. rPFS:n mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 13,8; ei saavutettu) entsalutamidihoitoa saaneessa ryhmässä ja se oli 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,7; 5,4; ei saavutettu) lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä (kuva 11). Kaikissa ennalta määrättyissä potilasalaryhmissä (esim. ikä, lähtötilanteen ECOG-toimintakyky, lähtötilanteen PSA ja LDH, Gleasonin pistesumma diagnoosivaiheessa ja viskeraalinen sairaus seulontakäynnillä) havaittiin johdonmukainen rPFS-hyöty. Ennalta määrättyssä rPFS-analyysissä, joka perustui tutkijoiden suorittamaan radiologisen etenemisen arviointiin, todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista hoitoryhmien välillä: radiologisesti havaitun etenemisen tai kuoleman riski väheni 69,3 % [riskisuhde = 0,31 (95 %:n luottamusväli: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS:n mediaani oli 19,7 kuukautta entsalutamidiryhmissä ja 5,4 kuukautta lumelääkeryhmissä.



Ensisijaisen analyysin suorittamishetkellä satunnaistettuja potilaita oli 1633.

Kuva 11: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, radiologista etenemisvapaata aikaa (rPFS) kuvaavat käyrät (hoitoaikaan [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ensisijaisten tehon päätetapahtumien lisäksi myös seuraavissa prospektiivisesti määritellyissä päätetapahtumissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Mediaaniaika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 28,0 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,8 kuukautta [riskisuhde = 0,35 (95 %:n luottamusväli: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Niiden entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat objektiivisen pehmytkudosvasteen, osuus oli 58,8 % (95 %:n luottamusväli: 53,8; 63,7), kun lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 5,0 % (95 %:n luottamusväli: 3,0; 7,7). Objektiivisessa pehmytkudosvasteessa havaittu absoluuttinen ero entsalutamidi- ja lumelääkehaarojen välillä oli 53,9 % (95 %:n luottamusväli: 48,5; 59,1, $p < 0,0001$). Täydellisiä vasteita raportoitiin 19,7 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 1,0 %, ja osittaisia vasteita raportoitiin 39,1 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 3,9 %.

Entsalutamidi vähensi merkitsevästi ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman riskiä 28 %:lla [riskisuhde = 0,718 (95 %:n luottamusväli: 0,61; 0,84) $p < 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin eturauhassyövän vuoksi tehty luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 587 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 389 tapahtumaa (66,3 %) liittyi luun sädehoitoon, 79 tapahtumaa (13,5 %) selkäytimen kompressioon, 70 tapahtumaa (11,9 %) patologisiin luunmurtumiin, 45 tapahtumaa (7,6 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 22 tapahtumaa (3,7 %) luukirurgiaan.

Entsalutamidia saavilla potilailla todettiin merkitsevästi korkeampi PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (joka määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaviin potilaisiin: 78,0 % vs. 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG-kriteerien mukaisesti oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,8 kuukautta [riskisuhde = 0,17 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Entsalutamidihoito pienensi FACT-P:n heikkenemisen riskiä 37,5 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Mediaaniaika FACT-P:n pienenemiseen oli 11,3 kuukautta entsalutamidiryhmissä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmissä.

CRPC2 (AFFIRM) -tutkimus (aiemmin kemoterapiaa saaneet potilaat, joilla oli metastaattinen CRPC)

Entsalutamidin tehoa ja turvallisuutta metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet dosetakselia ja käyttivät LHRH-analogia tai joille oli tehty orkiektomia, arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 1199 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa ($N = 800$) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa ($N = 399$). Potilaat saivat käyttää prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta). Kumpaan tahansa tutkimushaaraan satunnaistettujen potilaiden tuli jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee (etenemiseksi määriteltiin radiologisesti vahvistettu eteneminen tai luustoon liittyvän tapahtuman esiintyminen) ja potilaalle aloitetaan uusi systeeminen antineoplastinen hoito tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta tai potilas keskeyttää hoidon.

Seuraavat potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat hyvin samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 41–92) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 93 % valkoihoisia, 4 % mustaihoisia, 1 % aasialaisia ja 2 % muita. ECOG-toimintakykyluokka oli 91,5 %:lla potilaista 0–1 ja 8,5 %:lla potilaista 2. Potilaista 28 %:lla kipu oli BPI (Brief Pain Inventory) -asteikolla arvioituna ≥ 4 (keskiarvo potilaan ilmoittamasta pahimmasta kivusta edellisten 24 tunnin aikana laskettuna seitsemän päivän ajalta ennen satunnaistamista). Useimmilla potilaista (91 %) oli etäpesäkkeitä luustossa ja 23 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa. Tutkimuksen aloitusvaiheessa 41 %:lla satunnaistetuista potilaista taudin havaittiin edenneen pelkästään PSA-pitoisuuden perusteella ja 59 %:lla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä. Lähtötilanteessa viisikymmentäyksi prosenttia (51 %) potilaista käytti bisfosfonaatteja.

AFFIRM-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila (ks. kohta 4.8) ja lääkkeitä, jonka tiedetään alentavan kohtauskynnystä, tai kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, hiljattain esiintynyt sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris, NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei ejektiofraktio ollut ≥ 45 %), kliinisesti merkittävä ventrikulaarinen arytmia tai eteis-kammiokatkos (ilman pysyvää sydämentahdistinta).

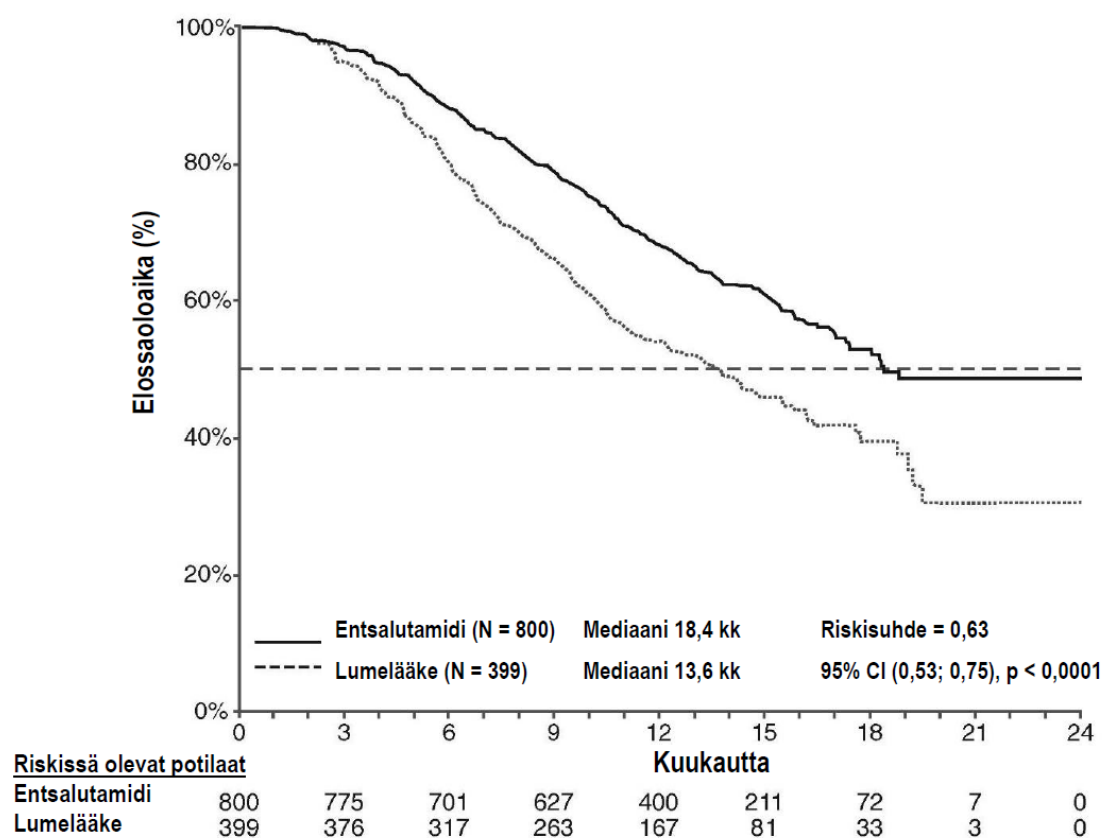
Tutkimussuunnitelman ennalta määritetyssä välianalyysissä 520 kuolemantapauksen jälkeen todettiin, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden (taulukko 6 ja kuvat 12 ja 13).

Taulukko 6: Joko entsalutamidia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

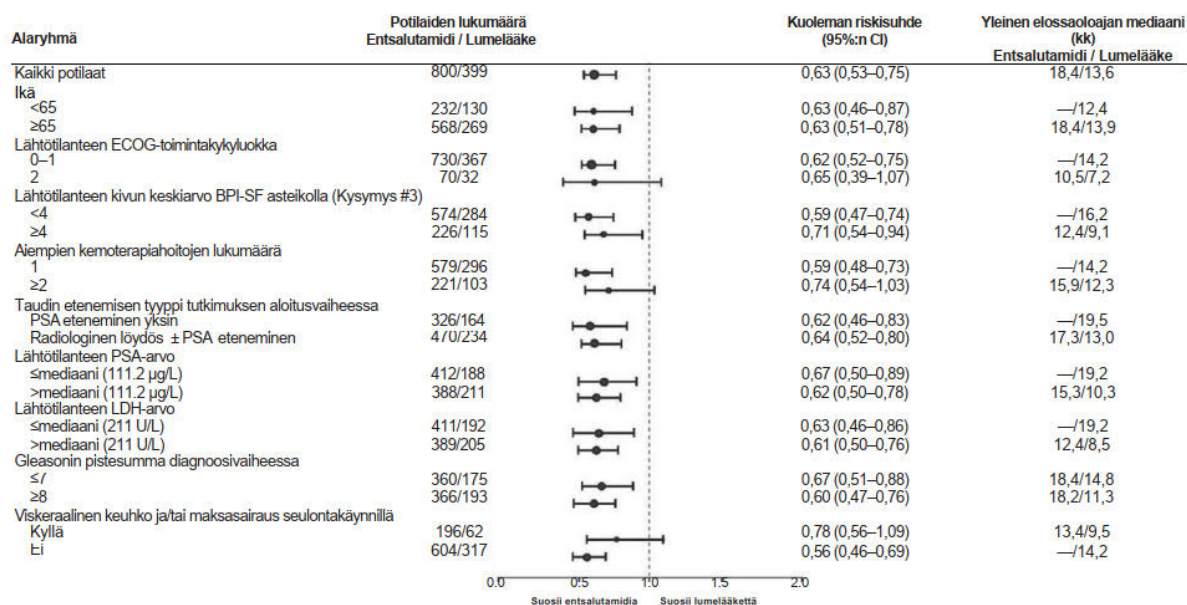
	Entsalutamidi (N = 800)	Lumelääke (N = 399)
Kuolemantapauksia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
P-arvo ¹	p < 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = Not reached (ei saavutettu)

1. P-arvo on saatu ECOG-toimintakykyluokan (0–1 vs. 2) ja kipupisteiden keskiarvon (< 4 vs. ≥ 4) osoitetusta log-rank-testistä.
2. Riskisuhde on saatu osoitetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista. Riskisuhde < 1 osoittaa entsalutamidin paremmuuden



Kuva 12: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat käyrät AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen

Kuva 13: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin AFFIRM-tutkimuksessa - riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli

Kokonaiselossaoloajan havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella, radiologinen etenemisvapaa aika [rPFS] ja aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan) olivat entsalutamidihoitoon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen.

Radiologista etenemisvapaata aikaa arvioitiin pehmytkudosmuutosten osalta RECIST v1.1 -kriteereillä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ja luuston osalta käyttäen luustokarttatutkimusta (2 tai useampia muutoksia). Entsalutamidihoitoa saaneilla radiologinen etenemisvapaa aika oli 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 2,9 kuukautta [riskisuhde = 0,40, (95 %:n luottamusväli: 0,35; 0,47); $p < 0,0001$]. Analyysiin sisältyi 216 kuolemantapausta, joihin ei liittynyt löydöstä taudin etenemisestä ja 645 kuolemantapausta, joihin liittyi löydös taudin etenemisestä. Löydöksistä 303 (47 %) oli pehmytkudosmuutoksia, 268 (42 %) luumuutoksia ja 74 (11 %) sekä pehmytkudos- että luumuutoksia.

Analyysi vahvisti, että PSA-pitoisuus pieneni 50 % tai 90 % entsalutamidia saaneilla potilailla (54 % ja 24,8 %), ja vastaavat luvut lumelääkettä saaneiden ryhmässä olivat 1,5 % ja 0,9 % ($p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuteen perustuvaan etenemiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,0 kuukautta [riskisuhde = 0,25, (95 %:n luottamusväli: 0,20; 0,30); $p < 0,0001$].

Mediaaniaika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 16,7 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 13,3 kuukautta [riskisuhde = 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,57; 0,84); $p < 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 448 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 277 tapahtumaa (62 %) liittyi luun sädehoitoon, 95 (21 %) selkäytimen kompressioon, 47 (10 %) patologiisiin luunmurtumiin, 36 (8 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 7 (2 %) luukirurgiaan.

9785-CL-0410-tutkimus (entsalutamidia abirateronin jälkeen potilaille, joilla on metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä)

Tutkimuksessa tutkittiin yhtä 214 potilaan ryhmää, jossa potilailla oli etenevä metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaat saivat entsalutamidia (160 mg kerran päivässä) vähintään 24 viikon abirateroniasetaatti- ja prednisonihoidon jälkeen. Tutkimukseen ensisijainen päätetapahtuma rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 6,1; 8,3). Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu. PSA-vaste (määrityksen ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta) oli 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6). Aiemmin solunsalpaahoitoa saaneiden 69 potilaan rPFS:n mediaani oli 7,9 kuukautta (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA-vaste oli 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9). Niillä 145 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoitoa, rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA-vaste oli 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Joillain potilailla entsalutamidihoidon vaste oli abirateronihoidon jälkeen vähäinen, mutta tämän löydöksen syy on vielä tuntematon. Tutkimussuunnitelmassa ei saatu selvitettyä todennäköisesti hyötyviä potilaita, eikä sitä, missä järjestyksessä entsalutamidia ja abirateronia olisi paras antaa.

Läkkäät potilaat

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneesta 5 110:sta entsalutamidia saaneesta potilaasta 3 988 potilasta (78 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 1 703 potilasta (33 %) oli iältään 75 vuotta tai vanhempia. Yleisluonteisia tehoa ja turvallisuutta koskevia eroja ei havaittu vanhempien ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset entsalutamidin käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Entsalutamidi liukenee heikosti veteen. Entsalutamidin liukenemista lisäävät kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, jotka toimivat emulgaattorina/surfaktanttina. Prekliinisissä tutkimuksissa entsalutamidin imeytyminen lisääntyi, kun sitä liuotettiin kaprylokaproyyli-makrogoliglyserideihin.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa on tutkittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja terveillä mieshenkilöillä. Entsalutamidin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 5,8 vuorokautta (vaihteluväli 2,8–10,2 vuorokautta), ja vakaa tila saavutetaan noin kuukaudessa. Käytettäessä entsalutamidia päivittäin suun kautta se akkumuloituu noin 8,3-kertaisesti suhteessa kerta-annokseen. Plasmapitoisuuksien päivittäinen vaihtelu on vähäistä (suurimman ja pienimmän pitoisuuden [peak-to-trough] suhde on 1,25). Entsalutamidin poistuminen tapahtuu pääsääntöisesti maksan kautta metaboloitumalla. Tuloksena oleva aktiivinen metaboliitti on yhtä aktiivinen kuin entsalutamidi ja kiertäessään elimistössä pitoisuus plasmassa on suunnilleen sama kuin entsalutamidilla.

Imeytyminen

Entsalutamidin enimmäispitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa annostelusta. Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen (mass balance study) perusteella suun kautta otetusta entsalutamidista imeytyy vähintään 84,2 %. Entsalutamidi ei ole effluksikuljettajaproteiinien (P-gp tai BCRP) substraatti. Vakaassa tilassa entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin keskimääräiset C_{max} -arvot ovat 16,6 µg/ml (variaatiokerroin [CV] 23 %) ja 12,7 µg/ml (CV 30 %).

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

Jakautuminen

Entsalutamidin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (V/F) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 110 l (CV 29 %). Entsalutamidin jakautumistilavuus on suurempi kuin ihmisen kehossa olevan veden tilavuus, mikä osoittaa suurta ekstravaskulaarista jakautumista. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat läpäistä veri-aivoesteen.

Entsalutamidi sitoutuu plasman proteiineihin (noin 97–98 %), lähinnä albumiiniin. Aktiivinen metaboliitti sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entsalutamidin ja muiden runsaasti sitoutuvien lääkeaineiden (varfariini, ibuprofeeni ja salisyylihappo) välillä ei havaittu proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämistä *in vitro*.

Biotransformaatio

Entsalutamidi metaboloituu laajasti. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta keskeistä metaboliittia: N-desmetyyli-entsalutamidia (aktiivinen metaboliitti) ja karboksyylihapon johdannaista (inaktiivinen metaboliitti). Entsalutamidi metaboloituu CYP2C8-entsyymin ja vähäisemmässä määrin CYP3A4/5-entsyymin välityksellä (ks. kohta 4.5). Molemmat entsyymit vaikuttavat aktiivisen metaboliitin muodostumiseen. N-desmetyyli-entsalutamidi metaboloituu *in vitro* karboksyylihappometaboliitiksi karboksiesteraasi 1:n vaikutuksesta, jolla on vähäinen osuus myös entsalutamidin metaboloitumisessa karboksyylihappometaboliitiksi. N-desmetyyli-entsalutamidi ei metaboloitunut CYP-entsyymien välityksellä *in vitro*.

Kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C8:aan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entsalutamidin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,520–0,564 l/h.

Kun suun kautta annettiin ¹⁴C-entsalutamidia, enintään 77 vuorokautta annoksen ottamisesta 84,6 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan tai ulosteeseen: 71,0 % kertyi virtsaan (pääasiassa inaktiivisena metaboliittina lisäksi jäänteitä entsalutamidista ja aktiivisesta metaboliitista), ja 13,6 % kertyi ulosteeseen (0,39 % annoksesta erittyi muuttumattomana entsalutamidina).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OCT1:n substraatti ja että N-desmetyyli-entsalutamidi ei ole P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen päämetaboliitit eivät kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla estä seuraavia kuljettajaproteiineja: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 tai OAT1.

Lineaarisuus

Annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia annosalueella 40–160 mg. Entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin vakaan tilan C_{min}-arvot yksittäisillä potilailla pysyivät muuttumattomina yli vuoden jatkuneen hoidon jälkeen. Tämä osoittaa, että entsalutamidin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan nähden, kun vakaa tila on saavutettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty entsalutamidia koskevia virallisia tutkimuksia. Potilaat, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli > 177 µmol/l (2 mg/dl), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiinipuhdistuma (CrCL) on ≥ 30 ml/min (arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavan avulla). Entsalutamidin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, ja varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa. On epätodennäköistä, että entsalutamidi poistuisi merkittävästi jaksottaisessa hemodialyysissä tai jatkuvassa vatsakalvodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta entsalutamidin kokonaisaltistukseen tai sen aktiivisiin metaboliitteihin. Entsalutamidin puoliintumisaika kuitenkin kaksinkertaistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (10,4 päivää vs. 4,7 päivää). Tämä liittyy mahdollisesti lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä (N = 6, Child-Pugh-luokka A), keskivaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ja 22:lla verrokkiryhmän kaltaistetulla potilaalla, joiden maksa toimi normaalisti. Suun kautta annetun entsalutamidin 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja $C_{\max}$ -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkihenkilöihin. Vastaavasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 29 % ja $C_{\max}$ -arvo laski 11 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja $C_{\max}$ -arvo laski 41 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot nousivat yhteensä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 14 % ja 19 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi yhteensä 14 % ja $C_{\max}$ -arvo laski 17 % terveisiin verrokkeihin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi 34 % ja $C_{\max}$ -arvo laski 27 % terveisiin verrokkeihin nähden.

Rotu

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista suurin osa (> 75 %) oli valkoihoisia. Japanilaisilla ja kiinalaisilla eturauhassyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella altistuksessa ei ollut perusjoukkojen välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Mahdollisia eroja entsalutamidin farmakokinetiikassa muita rotuja edustavilla potilailla ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi.

Läkkäät potilaat

Läkkäiden populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta entsalutamidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiineiden hiirien entsalutamidihoito lisäsi alkio-/sikiökuolemia, sekä ulkoisia ja luuston muutoksia. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty entsalutamidilla, mutta rotilla tehdyissä (4 ja 26 viikon) tutkimuksissa sekä koirilla tehdyissä (4, 13 ja 39 viikon) tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselinten atrofiaa, aspermiaa/hypospermiaa ja hypertrofiaa/hyperplasiaa. Tulokset olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Hiirillä (4 viikon tutkimuksissa), rotilla (4 ja 26 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (4, 13 ja 39 viikon tutkimuksissa) havaitut lisääntymiselinten muutokset, jotka liittyivät entsalutamidin käyttöön, olivat elimen painon väheneminen sekä eturauhasen ja lisäkiivestien atrofia. Leydigin solujen hypertrofiaa ja/tai hyperplasiaa havaittiin hiirillä (4 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (39 viikon tutkimuksissa). Muita rotilla esiintyneitä lisääntymiselimistöön kudosten muutoksia olivat aivolisäkkeen hypertrofia/hyperplasia sekä rakkularauhasen atrofia. Muita koirilla esiintyneitä muutoksia olivat testikulaarinen hypospermia sekä siementiehyiden degeneraatio. Rotan maitorauhasissa havaittiin sukupuolten välisiä eroja (urosrotilla atrofia ja naarasrotilla lobulaarinen hyperplasia). Kummallakin eläinlajilla todetut muutokset lisääntymiselimissä olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Muutokset korjautuivat täysin tai osittain 8 viikon palautumisjakson jälkeen. Kummallakaan eläinlajilla ei esiintynyt kliiniseen patologiaan tai histopatologiaan liittyviä muutoksia minkään muun elinjärjestelmän, mukaan lukien maksan, alueella.

Tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat sikiöihin. Kun rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia 14. tiineyspäivänä, sikiön radioaktiivisuus

oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli alempi kuin emon plasmassa kudoksen/plasma-suhteen ollessa 0,27. Sikiön radioaktiivisuus väheni niin, että se oli 0,08 kertaa maksimipitoisuus 72 tuntia annon jälkeen.

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon. Kun imettäville rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia, maidon radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntia annon jälkeen, ja se oli jopa 3,54 kertaa korkeampi kuin emon plasmassa. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat rotanpoikasten kudoksiin maidon mukana ja eliminoiduvat myöhemmin.

Entsalutamidi ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -vakiotestisarjassa. Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa entsalutamidilla ei havaittu karsinogeenistä potentiaalia transgeenisillä rasH2-hiirillä (ei neoplastisia löydöksiä) enintään 20 mg/kg vuorokausiannoksilla ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$), mikä vastaa metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla plasman kliinistä altistusta 160 mg vuorokausiannokselle ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$).

Kun rotille annettiin entsalutamidia päivittäin kahden vuoden ajan, neoplastisia löydöksiä ilmeni enemmän. Näihin sisältyi hyvänlaatuinen kateenkorvakasvain, fibroadenooma maitorauhasissa, hyvänlaatuiset välisolukasvaimet kiveksissä ja uroteelin papillooma sekä virtsarakon karsinooma uroksilla; hyvänlaatuinen granuloosisolukasvain naaraiden munasarjoissa ja aivolisäkkeen distaalinen adenooma molemmilla sukupuolilla. Kateenkorvakasvaimen, aivolisäkkeen adenooman ja maitorauhasen fibroadenooman sekä uroteelin papillooman ja virtsarakon karsinooman merkitystä ihmiselle ei voida poissulkea.

Entsalutamidi ei ollut fototoksinen *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kaprylokaproyyli-makrogoli-8-glyseridit
Butyylihydroksianisoli (E320)
Butyylihydroksitolueeni (E321)

Kapselin kuori

Liivate
Sorbitoli-sorbitaaniliuos
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Polyvinyyliasetaattifalaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvinen taittopakkaus, jossa 28 pehmeää kapselia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 4 taittopakkausta (112 pehmeää kapselia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xtandia eivät saa käsitellä muut henkilöt kuin potilas tai hänen hoitajansa. Vaikutusmekanisminsa ja hiirillä todetun alkio- ja sikiötoksisuuden perusteella Xtandi voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä. Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä vahingoittuneita tai avattuja Xtandi-kapseleita ilman suojavarusteita, esim. suojakäsineitä. Ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. kesäkuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joissa merkintä E 40.

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keltaiset, soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, joissa merkintä E 80.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xtandi on tarkoitettu:

- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin biokemiallisesti uusiutunutta (BCR) ei-metastasoitunutta hormoniherkkää eturauhassyöpää (nmHSPC) ja joille salvage-sädehoito ei sovi, joko yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää (mHSPC), yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat korkean riskin ei-metastasoitunutta kastaatioresistenttiä eturauhassyöpää (CRPC) (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä, ja jotka ovat oireettomia tai lievästi oireilevia androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoito ei ole vielä kliinisesti tarpeellista (ks. kohta 5.1).
- niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastaattista CRPC:tä ja joiden tauti on edennyt dosetakselioidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Entsalutamidihoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata eturauhasen syöpätautien hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa.

Annostus
Entsalutamidin suositeltu annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 80 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä suun kautta.

Kemiallista kastroatiota jollakin luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni (LHRH) -analogilla on jatkettava hoidon aikana sellaisilla CRPC- tai mHSPC-potilailla, joita ei ole kastoitu kirurgisesti.

Potilaille, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC, voidaan antaa Xtandi-hoitoa joko LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä. Xtandi-hoitoa LHRH-analogin kanssa tai ilman sitä saavien potilaiden hoito voidaan keskeyttää, jos PSA-arvo on havaitsemisrajan alapuolella ($< 0,2$ ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Hoito tulee aloittaa uudelleen, kun PSA-arvo on suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle on aiemmin tehty radikaali prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilas on aiemmin saanut primaarista sädehoitoa. Jos PSA-arvo on mitattavissa ($\geq 0,2$ ng/ml) 36 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen, hoitoa tulee jatkaa (ks. kohta 5.1).

Jos potilas unohtaa ottaa Xtandi-annoksen normaaliin aikaan, hänen on otettava se niin pian kuin mahdollista. Jos potilaalta jää päiväannos kokonaan ottamatta, hoitoa tulee jatkaa seuraavana päivänä normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutus, joka vastaa toksisuusasteen astetta ≥ 3 tai haittavaikutus on sietämätön, hoito on keskeytettävä viikon ajaksi tai kunnes oireet lievittyvät asteelle ≤ 2 , ja jatkettava sitten hoitoa samalla tai pienemmällä annoksella (120 mg tai 80 mg), mikäli se on perusteltua.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien kanssa

Voimakkaiden CYP2C8-entsyymien estäjien samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakasta CYP2C8:n estäjää, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos voimakkaan estäjän samanaikainen käyttö lopetetaan, on palattava käyttämään samaa entsalutamidiannosta kuin ennen CYP2C8:n estäjän käyttöä (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh -luokka A, B tai C). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kuitenkin havaittu entsalutamidin puoliintumisajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää entsalutamidia pediatrialle potilaille, sillä valmiste on tarkoitettu niiden aikuisten miespotilaiden hoitoon, jotka sairastavat CRPC:tä, mHSPC:tä tai korkean riskin BCR nmHSPC:tä.

Antotapa

Xtandi on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa leikata, murskata tai pureskella, vaan ne on nieltävä kokonaisina riittävän vesimäärän kera joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Naiset, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.6 ja 6.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epileptisen kohtauksen riski

Entsalutamidin käyttöön on liittynyt epileptisiä kohtauksia (ks. kohta 4.8). Päätös hoidon jatkamisesta epileptisiä kohtauksia saavilla potilailla on tehtävä tapauskohtaisesti.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Xtandi-valmistetta saaneilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) (ks. kohta 4.8). PRES on harvinainen, korjautuva neurologinen häiriö, johon saattaa liittyä nopeasti eteneviä oireita, kuten kouristuksia, päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä, joihin saattaa liittyä hypertensio. PRES-oireyhtymän diagnoosin varmistus edellyttää aivojen kuvantamista, mieluiten magneettikuvauksella. Xtandi-valmisteen lopettamista suositellaan potilaille, joille kehittyy PRES.

Toiset primaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Toisia primaarisia pahanlaatuisia kasvaimia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joita hoidettiin entsalutamidilla. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla useimmiten, ja enemmän kuin lumelääkkeellä, raportoituja tapahtumia olivat virtsarakon syöpä (0,3 %), paksusuolen adenokarsinooma (0,2 %), transitiosellulaarinen karsinooma (0,2 %) ja pahanlaatuinen melanooma (0,2 %).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos he havaitsevat merkkejä maha-suolikanavan verenvuodosta, makroskooppisesta hematuriasta tai jos heillä esiintyy muita oireita, kuten virtsaamisvaijoja tai virtsapakkoa entsalutamidihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Entsalutamidi on voimakas entsyymi-indusori ja saattaa heikentää useiden yleisesti käytettyjen lääkkeiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet on tästä syystä tarkistettava entsalutamidihoitoa aloitettaessa. Entsalutamidin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat monien metaboloivien entsyymien herkkiä substraatteja tai kuljettajia (ks. kohta 4.5), tulee yleisesti välttää, jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella.

Samanaikaista käyttöä varfariinin ja kumariinin kaltaisten antikoagulanttien kanssa on vältettävä. Jos Xtandi-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9-entsyymin metaboloiman antikoagulantin (esimerkiksi varfariinin tai asenokumarolin) kanssa, INR (*International Normalised Ratio*) -arvon lisäseuranta on tarpeen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, sillä entsalutamidin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu entsalutamidin puoliintumisaajan pidentymistä, joka mahdollisesti liittyy lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa. Tämän havainnon kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. On kuitenkin odotettavissa, että vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen kestää kauemmin, ja maksimaalisen farmakologisen vaikutuksen saavuttamiseen sekä entsyymi-induktion käynnistymiseen ja estoon kuluva aika (ks. kohta 4.5) saattaa lisääntyä.

Äskettäin todettu sydän- ja verisuonisairaus

Vaiheen 3 tutkimuksista jätettiin pois potilaat, joilla oli hiljattain (6 kuukauden sisällä) ollut sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris (3 kuukauden sisällä), NYHA (New York Heart

Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei vasemman kammion ejektiofraktio LVEF ollut $\geq 45\%$), bradykardia tai huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine. Tämä on otettava huomioon, jos Xtandi-valmistetta määrätään näille potilaille.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa

Niillä potilailla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on tähän altistavia riskitekijöitä ja jotka käyttävät samanaikaisesti sellaista lääkitystä, joka saattaa pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkäreiden tulee ennen Xtandi-hoidon aloittamista arvioida käytön hyöty-riskisuhdetta, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta.

Käyttö kemoterapian kanssa

Xtandi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa käytettäessä sitä samanaikaisesti sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole todettu. Samanaikaisesti annetulla entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5); dosetakselin aiheuttaman neutropenian lisääntymistä ei voida silti sulkea pois.

Vaikeat ihoreaktiot

Mahdollisesti henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia, vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, on raportoitu entsalutamidihoidon yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava näiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta.

Jos tällaiseen reaktioon viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, entsalutamidihoito on lopetettava välittömästi, ja jotakin muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa on harkittava.

Yliherkkyyssreaktiot

Yliherkkyyssreaktioita, jotka voivat ilmetä esimerkiksi - niihin kuitenkaan rajoittumatta – ihottumana tai kasvojen, kielen, huulien tai nielun turvotuksena, on todettu entsalutamidin yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Xtandi monoterapiana potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC-tauti

EMBARC-tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Xtandi monoterapiana ja yhdistelmähoitona androgeenideprivaatiohoidon kanssa eivät ole samanarvoisia hoitovaihtoehtoja potilailla, joilla on korkean riskin BCR nmHSPC (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Xtandi-lääkevalmistetta yhdessä androgeenideprivaatiohoidon kanssa pidetään ensisijaisena hoitovaihtoehtona lukuun ottamatta tapauksia, joissa androgeenideprivaatiohoidon lisääminen voi johtaa toksisuuteen tai riskiin, jota ei voida hyväksyä.

Valmistemuotoon liittyvät nielemishäiriöt

Tapauksia, joissa potilaiden on ollut vaikea niellä Xtandi-valmistetta ja joihin on liittynyt jopa tukehtumisvaara, on raportoitu. Nielemisvaikeuksia ja tapauksia, joihin liittyi tukehtumisvaara, raportoitiin useimmiten kapselimuotoisen valmisteen käytön yhteydessä, mikä saattaa johtua valmisteen suuremmasta koosta. Potilaita on kehoitettava nielemään tabletit kokonaisina riittävän vesimäärän kanssa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (alle 23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisuus, että muut lääkevalmisteet vaikuttavat entsalutamidiin

CYP2C8-entsyymin estäjät

CYP2C8-entsyymillä on tärkeä merkitys entsalutamidin eliminaatiossa ja entsalutamidin aktiivisen metaboliitin muodostumisessa. Kun voimakasta CYP2C8:n estäjää, gemfibrotsiiliä, annettiin suun kautta (600 mg kahdesti vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 326 %, kun taas entsalutamidin $C_{\max}$ -arvo laski 18 %. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 77 % ja $C_{\max}$ -arvot laskivat 19 %. Voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esimerkiksi gemfibrotsiili) käyttöä on vältettävä tai noudatettava varovaisuutta niiden käytössä entsalutamidihoidon aikana. Jos potilaalle on annettava samanaikaisesti voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, entsalutamidiannosta on pienennettävä 80 mg:aan kerran päivässä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymien merkitys entsalutamidin metaboliassa ei ole erityisen keskeinen. Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää, itrakonatsolia, annettiin suun kautta (200 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin AUC-arvo nousi 41 %, mutta $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut. Yhteensä sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC-arvot nousivat 27 %, kun taas $C_{\max}$ -arvot pysyivät samana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien indusorit

Kun keskivoimakasta CYP2C8:n ja voimakasta CYP3A4:n indusoria, rifampisiinia, annettiin suun kautta (600 mg kerran vuorokaudessa) terveille miehille, entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo laski 37 %, mutta $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä Xtandi-valmistetta samanaikaisesti CYP2C8:n tai CYP3A4:n indusorien kanssa.

Mahdollisuus, että entsalutamidi vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin

Entsyymi-induktio

Entsalutamidi on voimakas indusori ja lisää monien entsyymien ja kuljettajien synteesiä; tämän vuoksi yhteisvaikutus monien yleisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja tai kuljettajia, on odotettavissa. Plasmapitoisuuksien lasku saattaa olla huomattava ja johtaa kliinisen tehon häviämiseen tai alentumiseen. On myös olemassa riski, että aktiivisten metaboliittien muodostuminen lisääntyy. Entsyymeihin, joihin saattaa liittyä induktiota, lukeutuvat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasientsyymi (UGT - glukuronidi konjugaattientsyymi). Jotkin kuljettajat saattavat myös induktoitua, esim. monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1 (OATP1B1).

In vivo -tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Kun entsalutamidia (160 mg kerran vuorokaudessa) käytettiin samanaikaisesti kerta-annoksena suun kautta annettujen sensitiivisten CYP-substraattiannosten kanssa eturauhassyöpöpotilaiden hoidossa, midatsolaamin (CYP3A4-substraatti) AUC-arvo laski 86 %, S-varfariinin (CYP2C9-substraatti) AUC-arvo laski 56 % ja omepratsolin (CYP2C19-substraatti) AUC-arvo laski 70 %. UGT1A1-induktiota on saattanut myös esiintyä. Metastaattista kastroaatioreseptenttiä eturauhassyöpää (CRPC) sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Xtandi-valmisteella (160 mg kerran vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta laskimoon annetun dosetakselin (75 mg/m² infusiona joka 3. viikko) farmakokinetiikkaan. Dosetakselin AUC-arvo pieneni 12 % [geometristen keskiarvojen suhde (GMR) = 0,882 (90 % CI: 0,767; 1,02)] ja $C_{\max}$ -arvo pieneni 4 % [GMR = 0,963 (90 % CI: 0,834; 1,11)].

Yhteisvaikutuksia on odotettavissa tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka eliminoituvat metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta. Jos näiden terapeuttisella vaikutuksella on suurta merkitystä potilaalle eikä annoksia pystytä helposti muuttamaan tehon tai plasmapitoisuuden seurannan perusteella, näitä lääkevalmisteita tulee välttää tai käyttää varoen. Parasetamolin käytön jälkeen ilmenevän maksavaurion riskin epäillään olevan suurempi potilailla, jotka ovat samanaikaisesti saaneet entsyymi-induktoreita.

Lääkevalmisteryhmiin, joihin saattaa olla vaikutusta, sisältyvät seuraavat - näihin kuitenkin rajoittumatta:

- kipulääkkeet (esimerkiksi fentanyyli, tramadoli)
- antibiootit (esimerkiksi klaritromysiini, doksisykliini)
- syöpälääkkeet (esimerkiksi kabatsitakseli)
- epilepsialääkkeet (esimerkiksi karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- antipsykootit (esimerkiksi haloperidoli)
- antitromboottiset lääkkeet (esimerkiksi asenokumaroli, varfariini, klopidoogreeli)
- beetasalpaajat (esimerkiksi bisoprololi, propranololi)
- kalsiumkanavan salpaajat (esimerkiksi diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- sydänglykosidit (esimerkiksi digoksiini)
- kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-viruslääkkeet (esimerkiksi indinaviiri, ritonaviiri)
- unilääkkeet (esimerkiksi diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- immunosuppressantit (esimerkiksi takrolimuusi)
- protonipumpun estäjät (esimerkiksi omepratsoli)
- CYP3A4-entsyymin metaboloimat statiinit (esimerkiksi atorvastatiini, simvastatiini)
- kilpirauhaslääkkeet (esimerkiksi levotyroksiini).

Entsalutamidin täysi induktiopotentiaali saatetaan saavuttaa vasta noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, kun entsalutamidin vakaa pitoisuus plasmassa on saavutettu. Indusoivaa vaikutusta saattaa tosin esiintyä jo aiemminkin. Mikäli potilaat käyttävät lääkkeitä, jotka ovat CYP2B6-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-substraatteja, entsalutamidihoidon ensimmäisen kuukauden aikana on arvioitava, onko farmakologinen teho vähentynyt (tai kasvanut tapauksissa, joissa lääke muodostaa aktiivisia metaboliitteja), ja annoksen muuttamista on tarvittaessa harkittava. Entsalutamidin pitkän puoliintumisaajan (5,8 vrk, ks. kohta 5.2) vuoksi entsyymeihin kohdistuvat vaikutukset voivat jatkua jopa yli kuukauden ajan entsalutamidihoidon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisesti annettun lääkevalmisteen annoksen asteittainen pienentäminen saattaa olla tarpeen entsalutamidihoitoa lopetettaessa.

CYP1A2- ja CYP2C8-substraattit

Entsalutamidi (160 mg kerran vuorokaudessa) ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää kofeiinin (CYP1A2-substraatti) tai pioglitasonin (CYP2C8-substraatti) AUC- tai C_{max} -arvon muutosta. Pioglitasonin AUC-arvo nousi 20 % ja C_{max} -arvo laski 18 %. Kofeiinin AUC-arvo laski 11 % ja C_{max} -arvo 4 %. Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun CYP1A2- tai CYP2C8-substraattia käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

P-gp-substraattit

In vitro -tiedot osoittavat, että entsalutamidi saattaa olla effluksikuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Entsalutamidilla todettiin vakaassa tilassa lievä P-gp:n estovaikutus tutkimuksessa, johon osallistuneet eturauhassyöpää sairastavat potilaat saivat suun kautta yhden kerta-annoksen koettimena käytettyä P-gp:n substraattia, digoksiinia, ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Digoksiinin AUC-arvo suureni 33 %:lla ja C_{max} -arvo 17 %:lla. Käytettäessä

lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen alue on kapea ja jotka ovat P-gp-substraatteja (esimerkiksi kolkisiini, dabigatranieteksilatti, digoksiini), on syytä noudattaa varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa. Annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta optimaaliset pitoisuudet plasmassa pystytään säilyttämään.

BCRP-substraattit

Vakaassa tilassa entsalutamidi ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa koettimena käytetyille rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatille, rosuvastatiinille, eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat suun kautta yhden kerta-annoksen rosuvastatiinia ennen entsalutamidia ja samanaikaisesti sen kanssa (ennen samanaikaista antoa potilaat olivat saaneet 160 mg entsalutamidia kerran päivässä vähintään 55 päivän ajan). Rosuvastatiinin AUC-arvo pieneni 14 %:lla ja C_{max} -arvo suureni 6 %:lla. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos BCRP-substraattia annetaan samanaikaisesti Xtandi-valmisteen kanssa.

MRP2-, OAT3- ja OCT1-substraattit

In vitro -tulosten perusteella MRP2:n (ohutsuolessa) sekä orgaanisten anionien kuljettajan 3 (OAT3) ja orgaanisten kationien kuljettajan 1 (OCT1) (systemisesti) estymistä ei voida sulkea pois. Teoreettisesti näiden kuljettajien induktio on myös mahdollinen, eikä nettovaikutusta tunneta.

Lääkevalmisteet, jotka pidentävät QT-aikaa

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Xtandi-valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa tai jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa [kuten luokkaan IA kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet jne.], on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ruoan vaikutus entsalutamidiin

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Xtandi-valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja, eikä tätä lääkevalmistettä ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Valmiste saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Miesten ja naisten ehkäisy

Ei tiedetä, esiintyykö entsalutamidia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Kondomia on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa. Kondomia ja sen lisäksi toista ehkäisymenetelmää on käytettävä entsalutamidihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, jos potilas on sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Entsalutamidi on vasta-aiheista naisille, jotka ovat raskaana tai saattavat tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.3, 5.3 ja 6.6).

Imetys

Entsalutamidi ei ole tarkoitettu naisille. Ei ole riittävästi tietoa entsalutamidin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että entsalutamidi vaikuttaa urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xtandilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä psyykkisiä ja neurologisia häirtäviä tapahtumia mukaan lukien epileptinen kohtaus on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee varoittaa mahdollisesta ajamisesta ja koneiden käytämisestä aikana ilmenevästä psyykkisen tai neurologisen häirtäviä tapahtuman riskistä. Tutkimuksia entsalutamidin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät häirtäviä vaikutukset ovat voimattomuus/uupumus, kuumat aallot, korkea verenpaine, murtumat ja kaatumiset. Muita tärkeitä häirtäviä vaikutuksia ovat mm. iskeeminen sydänsairaus ja epileptinen kohtaus.

Epileptisiä kohtauksia esiintyi 0,6 %:lla entsalutamidilla hoidetuista, 0,1 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista ja 0,3 %:lla bikalutamidilla hoidetuista potilaista.

Entsalutamidilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Entsalutamidihoidon yhteydessä on raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Listataulukko häirtäviä vaikutuksista

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut häirtäviä vaikutukset on lueteltu alla yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin yleisyysryhmässä häirtäviä vaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut häirtäviä vaikutukset

MedDRA elinjärjestelmä	Häirtäviä vaikutus ja yleisyys
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: leukopenia, neutropenia Tuntematon*: trombositopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*: kasvojen turvotus, kielen turvotus, huulten turvotus, nielun turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon*: vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Yleinen: ahdistuneisuus Melko harvinainen: näköhallusinaatiot
Hermosto	Yleinen: päänsärky, muistin heikkeneminen, muistinmenetys, keskittymishäiriö, makuhäiriö, levottomat jalat -oireyhtymä, kognitiivinen häiriö Melko harvinainen: epileptinen kohtaus [‡] Tuntematon*: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Sydän	Yleinen: iskeeminen sydänsairaus [†] Tuntematon*: QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Hyvin yleinen: kuumat aallot, korkea verenpaine

Ruoansulatuselimistö	Tuntematon*: nielemishäiriöt [∞] , pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen: suurentuneet maksaentsyymit
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen: kuiva iho, kutina Tuntematon*: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen: murtumat [‡] Tuntematon*: myalgia, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen: gynekomastia, nännikipu [#] , rinnan arkuus [#]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: astenia, uupumus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen: kaatumiset

* Spontaanit raportit myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

¥ Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn (*Standardised MedDRA Query, SMQ*) perusteella hakusanalla ‘*Convulsions*’ (kouristukset), mihin sisältyvät kouristukset, toonis-klooniset epileptiset kouristuskohtaukset, kompleksiset pariaaliset kohtaukset, pariaaliset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset. Tämä sisältää harvinaiset epileptiset kohtaukset, joihin liittyy kuolemaan johtaneita komplikaatioita.

† Arvioituna suppean vakioidun MedDRA-kyselyn perusteella hakusanoilla ‘*Myocardial Infarction*’ (sydäninfarkti) ja ‘*Other Ischemic Heart Disease*’ (muu iskeeminen sydänsairaus) mukaan luettuina seuraavat suositellut termit, joita havaittiin vähintään kahdella potilaalla satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa: rasisusrintakipu, sepelvaltimotauti, sydäninfarkti, akuutti sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, epävakaa rasisusrintakipu, sydänlihasiskemia ja sepelvaltimoiden arterioskleroosi.

‡ Sisältää kaikki suositellut termit, joissa on sana luun‘murtuma’.

Entsalutamidin haittavaikutukset monoterapiassa.

∞ Nielemishäiriöitä, mukaan lukien tukehtumisvaaraa, on raportoitu. Molempia tapauksia on raportoitu useimmiten kapselimuotoisen valmisteen käytön yhteydessä, mikä saattaa johtua valmisteen suuremmasta koosta (ks. kohta 4.4).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epileptiset kohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 31:llä (0,6 %) päivittäin 160 mg entsalutamidia saaneesta 5 110:stä potilaasta ilmeni epileptinen kohtaus, kun taas lumelääkettä saaneista neljällä potilaalla (0,1 %) sekä bikalutamidia saaneista yhdellä potilaalla (0,3 %) ilmeni epileptinen kohtaus. Prekliiniset tiedot ja annoseskalaatiotutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että annos on tärkeä kohtausriskiä ennustava tekijä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptinen kohtaus tai joilla oli epileptisen kohtauksen riskitekijöitä.

Yhden potilasryhmän 9785-CL-0403 (UPWARD) -tutkimuksessa arvioitiin epileptisten kohtausten esiintymistiheyttä sellaisilla potilailla, joilla on kohtauksille altistavia tekijöitä (1,6 prosentilla oli aiemmin ollut kohtauksia). Kahdeksan 366:sta (2,2 %) entsalutamidilla hoidetusta potilaasta sai kohtauksen. Hoidon mediaanikesto oli 9,3 kuukautta.

Mekanismia, jonka välityksellä entsalutamidi mahdollisesti alentaa kohtauskynnystä, ei tunneta. Sillä saattaa kuitenkin olla yhteyttä *in vitro* -tutkimusten tuloksiin, jotka osoittavat, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GABA-reseptoriin ja voivat estää sen aktivoiman kloridikanavan aukeamisen.

Iskeeminen sydänsairaus

Satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 3,5 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja androgeenideprivaatiohoidolla, ja 2 %:lla potilaista, joita hoidettiin lumelääkkeellä ja androgeenideprivaatiohoidolla. Neljällätoista (0,4 %) entsalutamidia ja androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ja kolmella (0,1 %) lumelääkettä ja

androgeenideprivaatiohoitoa saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

EMBARK-tutkimuksessa iskeeminen sydänsairaus esiintyi 5,4 %:lla potilaista, joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 9 %:lla potilaista, joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Yhdelläkään entsalutamidia ja leuproreliinia saaneella potilaalla ei esiintynyt kuolemaan johtanutta iskeemisen sydänsairauden tapahtumaa, ja yhdellä (0,3 %) pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla ilmeni iskeemisen sydänsairauden tapahtuma, joka johti kuolemaan.

Gynekomastia

EMBARK-tutkimuksessa gynekomastiaa (kaikki asteet) todettiin 29 potilaalla 353 potilaasta (8,2 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 159 potilaalla 354 potilaasta (44,9 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen gynekomastiaa ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, ja sitä todettiin 3 potilaalla (0,8 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla.

Nännikipu

EMBARK-tutkimuksessa nännikipua (kaikki asteet) todettiin 11 potilaalla 353 potilaasta (3,1 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 54 potilaalla 354 potilaasta (15,3 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen nännikipua ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Rinnan arkuus

EMBARK-tutkimuksessa rinnan arkuutta (kaikki asteet) todettiin 5 potilaalla 353 potilaasta (1,4 %), joita hoidettiin entsalutamidilla ja leuproreliinilla, ja 51 potilaalla 354 potilaasta (14,4 %), joita hoidettiin pelkällä entsalutamidilla. Asteen 3 tai korkeamman asteen rinnan arkuutta ei todettu yhdelläkään entsalutamidi- ja leuproreliinihoitoa saaneella potilaalla, tai pelkkää entsalutamidia saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Entsalutamidille ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä entsalutamidin käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevia hoitoja ja on huomioitava valmisteiden puoliintumisaika, joka on 5,8 vrk. Potilaalla voi olla suurentunut epileptisen kohtauksen riski yliannoksen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, antiandrogeenit, ATC-koodi: L02BB04

Vaikutusmekanismi

Eturauhassyövän tiedetään olevan androgeeniherkkä ja reagoivan androgeenireseptorin signaalivälitystä estävään hoitoon. Vaikka seerumin androgeenipitoisuus olisi niin matala, että sitä olisi jopa mahdoton havaita, tauti jatkaa leviämistään androgeenireseptorin signaalivälityksen kautta.

Syöpäsolun kasvuun vaikuttavassa androgeenireseptorisignaaloinnissa keskeistä on tumatranslokaatio ja sitoutuminen DNA:han. Entsalutamidi on potentti androgeenireseptorin signaalivälityksen estäjä, joka salpaa androgeenireseptorin signaalireitin useasta kohdasta. Entsalutamidi estää kilpailevasti androgeenejä sitoutumasta androgeenireseptoreihin, ja siten se estää myös aktivoituneiden reseptorien tumatranslokaatiota ja aktivoidun androgeenireseptorin vaikutusta DNA:han jopa tilanteissa, joissa androgeenireseptori on yli-ilmentynyt, sekä eturauhassyöpäsoluissa, jotka ovat resistenttejä antiandrogeeneille. Entsalutamidi vähentää eturauhassyöpäsolujen kasvua ja voi aiheuttaa solukuolemaa ja kasvaimen regressiota. Prekliinisten tutkimusten mukaan entsalutamidilla ei ole androgeenireseptoriagonistista vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen III kliiniseen tutkimukseen (AFFIRM) osallistui potilaita, joiden aiempi solunsalpaajahoito (dosetakseli) oli epäonnistunut. Tutkimuksessa potilaiden seerumin PSA-taso aleni vähintään 50 % lähtötilanteesta 54 %:lla entsalutamidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Toisessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (PREVAIL) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 78,0 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden 3,5 % (ero = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa (TERRAIN) tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. PSA-tason määrittymisenä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta, ja tämä saavutettiin 82,1 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi parempi vaste kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden 20,9 % (ero = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Tutkimuksessa 9785-CL-0410 tutkittiin vain sellaista potilasryhmää, jota oli aiemmin hoidettu vähintään 24 viikkoa abirateronilla (ja prednisonilla). PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,4 %:lla potilaista. PSA-taso aleni ≥ 50 % lähtötilanteesta 22,1 %:lla siinä ryhmässä, joka ei aiemmin ollut saanut solunsalpaajahoitoa, ja 23,2 %:lla siinä ryhmässä, joka oli aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa.

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-09 (STRIVE) tutkittiin ei-metastasoitunutta ja metastaattista CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu kokonais-PSA-vasteosuus saavutettiin 81,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin bikalutamidia saaneiden potilaiden ryhmässä (31,3 %) (ero = 50,0 %, $p < 0,0001$).

Kliinisessä tutkimuksessa MDV3100-14 (PROSPER) tutkittiin ei-metastasoitunutta CRPC:tä. PSA-vasteosuuden määritelmänä oli ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta. Vahvistettu PSA-vasteosuus saavutettiin 76,3 %:lla entsalutamidia saaneista potilaista, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (2,4 %) (ero = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Entsalutamidin tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], joihin osallistui progressiivista eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla sairaus oli edennyt androgeenideprivaatiohoidon aikana [LHRH-analogilla tai bilateraalisen orkiektomian jälkeen]. PREVAIL-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli metastaattinen CRPC, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, kun taas AFFIRM-tutkimukseen otettiin metastaattista CRPC:tä sairastavia, aiemmin dosetakselia saaneita potilaita, ja PROSPER-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC. Tehoa metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavilla potilailla selvitettiin yhdessä satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Toisessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa [MDV3100-13 (EMBARK)] varmistettiin teho korkean riskin BCR nmHSPC:tä sairastavilla potilailla. Kaikkia

potilaita oli hoidettu LHRH-analogilla tai heille oli tehty bilateraalin orkiektomia, ellei toisin ole mainittu.

Aktiivisissa hoitoaaroissa Xtandi-valmistetta annettiin suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa. Kaikissa viidessä (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ja PREVAIL) kliinisessä tutkimuksessa verrokkihaaran potilaat saivat lumelääkettä, eikä prednisonin käyttöä edellytetty.

Pelkistä seerumin PSA-pitoisuuden muutoksista ei voida aina ennustaa kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa viidessä tutkimuksessa suositeltiin, että potilaat jatkaisivat tutkimushoidossaan siihen asti, että keskeyttämis- tai lopetuskriteerit täyttyisivät. Kaikkien tutkimusten keskeyttämis- tai lopetuskriteerit on lueteltu alla.

MDV3100-13 (EMBARC) -tutkimus (potilaat, joilla oli korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut ei-metastasoitunut HSPC)

EMBARC-tutkimukseen otettiin 1 068 potilasta, joilla oli korkean riskin BCR nmHSPC. Heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 355), 160 mg entsalutamidia suun kautta kerran vuorokaudessa avoimesti monoterapiana (N = 355) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoidon kanssa (N = 358) (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin leuproreliiniksi). Kaikille potilaille oli tehty aikaisemmin parantavaksi aiottu radikaali prostatektomia tai he olivat saaneet parantavaksi aiottua sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) tai molemmat. Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (blinded independent central review, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus, ja potilailla oli oltava korkean riskin biokemiallisesti uusiutunut sairaus (määriteltiin PSA:n kahdentumisajaksi ≤ 9 kuukautta). Potilaiden PSA-arvon piti myös olla ≥ 1 ng/ml, jos heille oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia (sädehoidon kanssa tai ilman sitä) eturauhassyövän primaarihoitona, tai vähintään 2 ng/ml nadir-arvoa suurempi, jos he olivat saaneet aikaisemmin pelkkää sädehoitoa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille oli tehty aikaisemmin prostatektomia ja jotka soveltuivat tutkijan arvion mukaan saamaan salvage-sädehoitoa.

Potilaiden stratifiointissa käytettiin seulontavaiheen PSA-arvoa (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), PSA:n kahdentumisaikaa (≤ 3 kuukautta vs. $> 3 - \leq 9$ kuukautta) ja aiempaa hormonihoitoa (aiempi hormonihoito vs. ei aiempaa hormonihoitoa). Jos potilaan PSA-arvo oli havaitsemisrajan alapuolella ($< 0,2$ ng/ml) viikolla 36, hoito keskeytettiin viikolla 37 ja aloitettiin uudelleen, kun PSA-arvo oli suurentunut tasolle $\geq 2,0$ ng/ml, jos potilaalle oli tehty aikaisemmin prostatektomia, tai tasolle $\geq 5,0$ ng/ml, jos potilaalle ei ollut tehty aikaisemmin prostatektomia. Jos potilaan PSA-arvo oli mitattavissa viikolla 36 ($\geq 0,2$ ng/ml), hoitoa jatkettiin keskeytyksestä, kunnes hoidon pysyvän lopettamisen kriteerit täyttyivät. Hoito keskeytettiin pysyvästi, kun taudin radiologinen eteneminen vahvistettiin paikallisen arvioinnin jälkeen suoritettussa keskitetyssä arvioinnissa.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat kaikissa kolmessa hoitoryhmässä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 69 vuotta (vaihteluväli: 49,0–93,0). Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (83,2 %), 7,3 % oli aasialaisia ja 4,4 % oli mustaihoisia. PSA:n kahdentumisajan mediaani oli 4,9 kuukautta. Potilaista 74 %:lle oli tehty aikaisemmin radikaali prostatektomia definitiivisenä hoitona, 75 % oli saanut aikaisemmin sädehoitoa (lyhytetäisyysinen mukaan lukien) ja 49 % oli käynyt aikaisemmin läpi molemmat. Potilaista 32 %:lla Gleasonin pistesumma oli ≥ 8 . Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 92 %:lla potilaista 0 ja 8 %:lla potilaista 1.

Ensisijainen päätetapahtuma oli metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää. Metastaasivapaa elossaoloaika oli määritelmän mukaan aika satunnaistamisesta

radiologiseen etenemiseen tai tutkimuksen aikana tapahtuneeseen kuolemaan, kumpi sitten tapahtuikin ensin.

Tutkimuksessa arvioituja, multiplisiteetin suhteen testattuja toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen sekä kokonaiselossaoloaika. Toinen multiplisiteetin suhteen testattu toissijainen päätetapahtuma oli MFS potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan entsalutamidia monoterapiana, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää.

Entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmän sekä monoterapian osoitettiin parantavan MFS-aikaa tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmä. Tärkeimmät tehotulokset esitetään taulukossa 2.

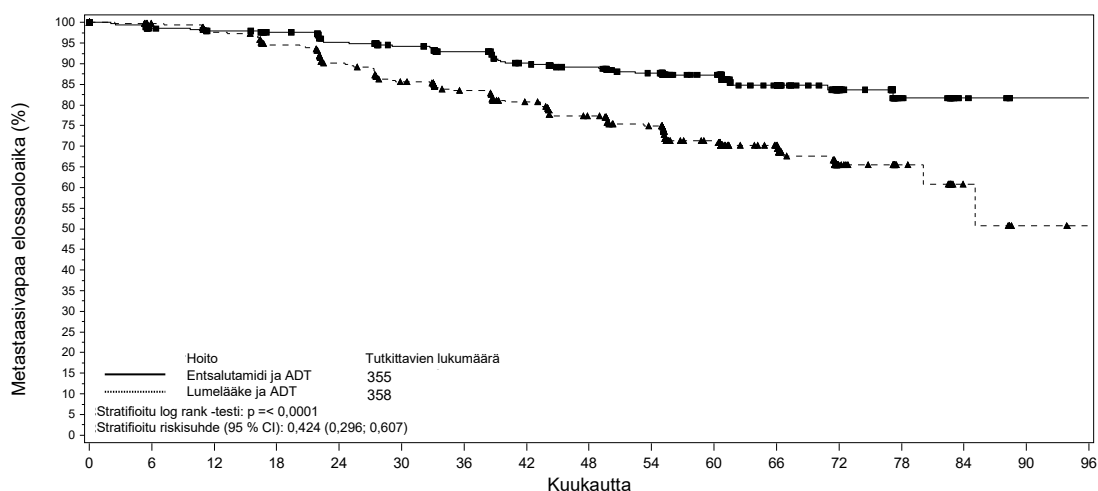
Taulukko 2: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai pelkkää entsalutamidia saaneilla potilailla EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 355)	Lumelääke ja ADT (N = 358)	Entsalutamidi monoterapiana (N = 355)
Metastaasivapaa elossaoloaika¹			
Tapahtumien määrä (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Aika PSA-etenemisen alkamiseen⁶			
Tapahtumien määrä (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen			
Tapahtumien määrä (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Kokonaiselossaolo⁸			
Tapahtumien määrä (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 355)	Lumelääke ja ADT (N = 358)	Entsalutamidi monoterapiana (N = 355)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ³	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Riskisuhde suhteessa lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään (95 % CI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-arvo verrattuna lumelääkkeen ja ADT:n yhdistelmään ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

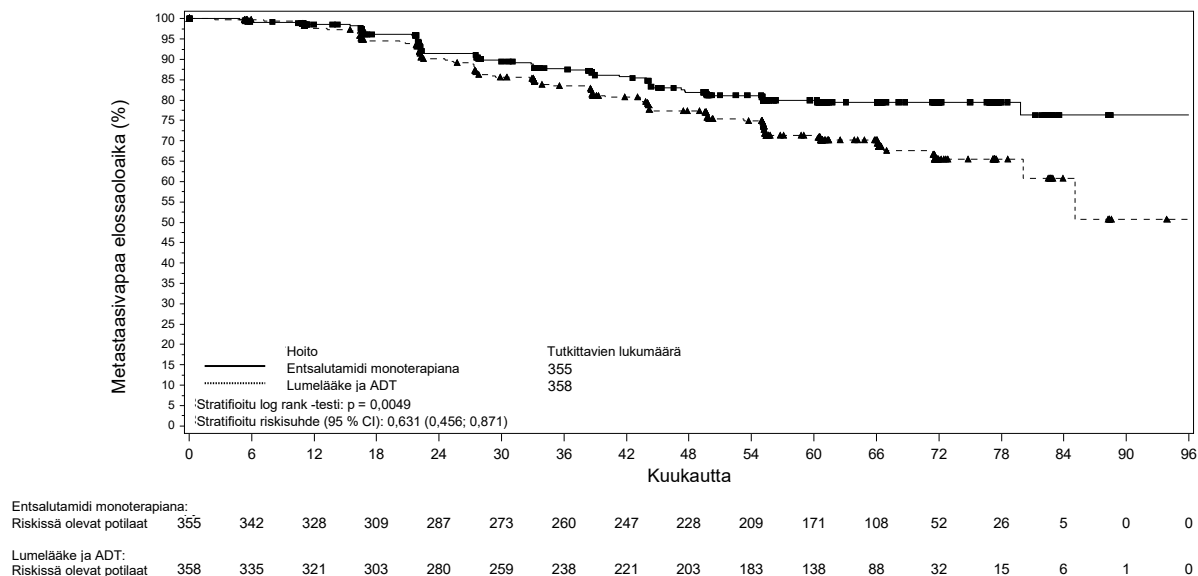
NR = Not reached (ei saavutettu).

1. Seuranta-ajan mediaani 61 kuukautta.
2. Perustuu varhaisimpaan sopivaan tapahtumaan (radiologinen eteneminen tai kuolema).
3. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arviointiin.
4. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin stratifioituna seulontavaiheen PSA-arvolla, PSA:n kahdentumisajalla ja aiemmalla hormonihoitolla.
5. Kaksipuolinen P-arvo perustuu seulontavaiheen PSA-arvon, PSA:n kahdentumisajan ja aiemman hormonihoiton suhteen stratifioituun log rank -testiin.
6. Perustuu Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 -kriteerien mukaiseen PSA-etenemiseen.
7. Perustuu eturauhassyövän antineoplastisen hoidon ensimmäiseen lähtötilanteen jälkeiseen käyttöön.
8. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 31. tammikuuta 2023 sekä seuranta-ajan mediaaniin 65 kuukautta.
9. Tulos ei saavuttanut ennalta määritettyä kaksipuolista merkitsevyystasoa $p \leq 0,0001$.



Entsalutamidi ja ADT:																	
Riskissä olevat potilaat	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Lumelääke ja ADT:																	
Riskissä olevat potilaat	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitohaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 2: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta entsalutamidia monoterapiana vs. lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää saaneissa hoitoaaroissa EMBARK-tutkimuksessa (hoitoaikaan [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Kun androgeenideprivaatiohoitoa annettiin joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmänä tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaation yhdistelmänä, testosteronipitoisuudet pienivät nopeasti kastrotiotasolle ja pysyivät pieninä, kunnes hoito keskeytettiin 37 viikon kohdalla. Keskeyttämisen jälkeen testosteronipitoisuudet suurentuivat vähitellen lähelle lähtöarvoja. Kun hoito aloitettiin uudelleen, arvot pienivät jälleen kastrotiotasolle. Pelkkää entsalutamidia saaneissa ryhmässä testosteronipitoisuudet suurentuivat hoidon aloittamisen jälkeen ja palasivat lähelle lähtöarvoja, kun hoito keskeytettiin. Pitoisuudet suurentuivat jälleen, kun entsalutamidihoito aloitettiin uudelleen.

9785-CL-0335 (ARCHES) tutkimus (potilaat, joilla oli metastaattinen HSPC)

ARCHES-tutkimukseen osallistui 1 150 metastaattista hormoniherkkää eturauhassyöpää sairastavaa potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko entsalutamidin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää tai lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää (androgeenideprivaatiohoito määriteltiin LHRH-analogiksi tai bilateraaliseksi orkiektomiaksi). Potilaat saivat 160 mg entsalutamidia (N = 574) tai lumelääkettä (N = 576) kerran vuorokaudessa.

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat, joilla oli dokumentoitu positiivinen luustokuvaus (metastaaseja luustossa) tai metastaasimuutoksia TT- tai magneettikuvauksessa (pehmytkudoksista) kelpuutettiin tutkimukseen. Potilaat, joilla sairauden levinneisyys oli rajoittunut alueellisesti lantion imusolmukkeisiin eivät olleet kelpoisia tutkimukseen.

Potilaille voitiin antaa korkeintaan 6 hoitosykliä dosetakseli-hoitoa siten, että viimeinen hoitoannos lopetettiin 2 kuukauden sisällä päivästä 1 ja kun sairauden etenemisestä ei ollut todisteita dosetakseli-hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan aivometastaaseja, aktiivinen leptomeningeaalinen sairaus, aiempi epileptinen kohtaus tai mitään kohtauksen ilmaantumisen myötävaikuttavia tekijöitä.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat molemmissa hoitoryhmissä hyvin samankaltaiset. Mediaani-ikä oli satunnaistamisvaiheessa 70 vuotta molemmissa hoitoryhmissä. Suurin osa koko populaation potilaista oli valkoihoisia (80,5 %), 13,5 % oli aasialaisia

ja 1,4 % oli mustaihoisia. Tutkimukseen ottovaiheessa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 78 %:lla potilaista 0 ja 22 %:lla potilaista 1. Potilaat jaoteltiin taudin pieni- versus suuri-volyymisyyden ja eturauhassyövän aikaisemman dosetakselihoiton perusteella. Kolmellakymmenelläseitsemällä prosentilla potilaista oli pieni tautivolyymi ja 63 %:lla potilaista oli suuri tautivolyymi. Kahdeksankymmentäkaksi prosenttia potilaista ei ollut saanut aikaisempaa dosetakselihoitoa, 2 % oli saanut aiemmin 1-5 hoitosykliä ja 16 % oli saanut 6 hoitojaksoa. Tutkimuksenaikaista dosetakselihoitoa ei sallittu.

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman keskitetyn arvioijatahon vahvistama radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön taudin radiologisesta etenemisestä tai kuolemaan (mistä tahansa syystä aiheutuvaan kuolemaan, joka tapahtui satunnaistamisen ja tutkimuslääkkeen käytön lopettamista seuraavien 24 viikon välisenä aikana), kumpi sitten tapahtuikin ensin.

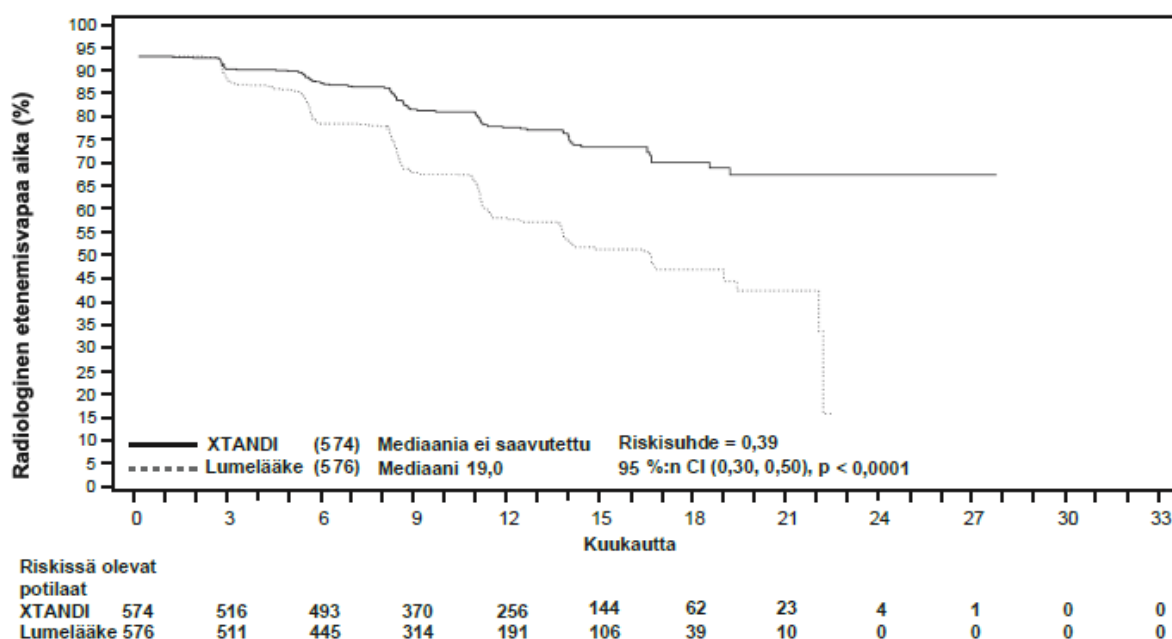
Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (61 %) rPFS-tapahtuman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,39 (95 %:n CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Vastaavia rPFS-tuloksia havaittiin suuren tai pienen tautivolyymien potilailla ja potilailla, jotka olivat tai eivät olleet saaneet aiempaa dosetakselihoitoa. Mediaaniaikaa rPFS-tapahtumaan ei saavutettu entsalutamidiryhmässä, ja se oli 19,0 kuukautta (95 %:n CI: 16,6; 22,2) lumelääkeryhmässä.

Taulukko 3: Yhteenveto tehokkuustuloksista entsalutamidia tai lumelääkettä saaneilla potilailla ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi ja ADT (N = 574)	Lumelääke ja ADT (N = 576)
Radiologinen etenemisvapaa aika		
Tapahtumien määrä (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediaani, kuukausia (95 %:n CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Riskisuhde (95 %:n CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-arvo ²	$p < 0,0001$	

NR = Not reached (ei saavutettu).

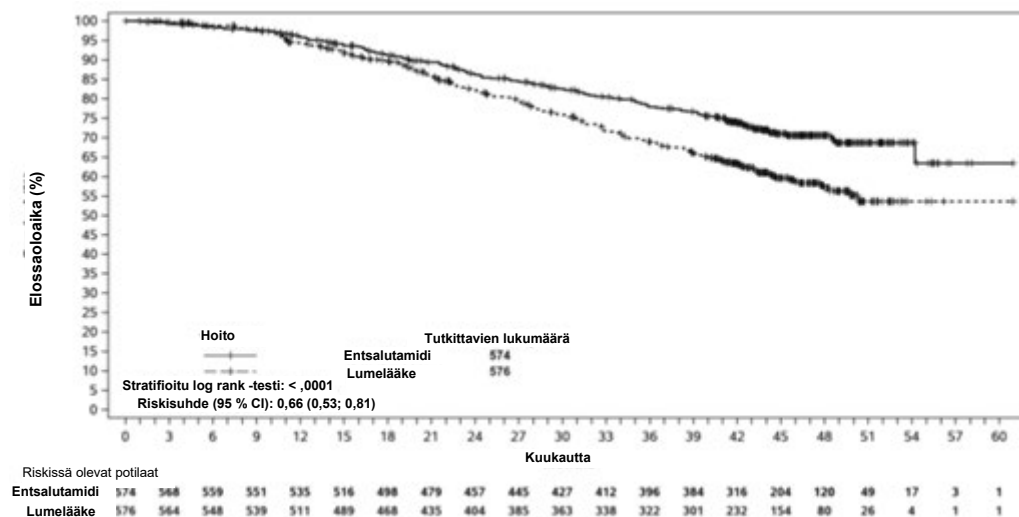
1. Laskettu Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmällä.
2. Ositettu tautivolyymien (pieni vs. suuri) ja aiemman dosetakselihoiton (kyllä tai ei) mukaan.



Kuva 3: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä radiologisesta etenemisvapaasta ajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Tärkeimpiä tutkimuksessa arvioituja toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika PSA:n etenemiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen, havaitsemisrajan alapuolelle jäävä PSA-arvo (lasku tasolle $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ja objektiivinen vasteosuus (RECIST 1.1 pohjautuen riippumattomaan arviointiin). Kaikissa näissä toissijaisissa päätetapahtumissa osoitettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista entsalutamidi-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Toinen tärkeä tutkimuksessa arvioitu toissijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Etukäteen määritellyssä kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 356 kuoleman toteamisen jälkeen, kuolemanriskin osoitettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi 34 %:lla entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä [riskisuhde (HR) = 0,66; (95 % CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Arvioitu seuranta-ajan mediaani oli kaikilla potilailla 44,6 kuukautta (ks. kuva 4).



Kuva 4: Kaplan-Meierin menetelmän mukainen käyrä kokonaiselossaoloajasta ARCHES-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-14 (PROSPER) -tutkimus (potilaat, joilla oli ei-metastasoitunut CRPC)

PROSPER-tutkimukseen osallistui 1401 potilasta, joilla oli oireeton korkean riskin ei-metastasoitunut CRPC, ja jotka jatkoivat androgeenideprivaatiohoitoa (ADT) LHRH-analogilla, tai joille oli aiemmin tehty bilateraalinen orkiektomia). Potilaiden PSA:n kahdentumisajan piti olla ≤ 10 kuukautta ja PSA-tason $\geq 2 \text{ ng/ml}$, ja sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (*blinded independent central review*, BICR) piti vahvistaa ei-metastasoitunut sairaus.

Potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II), ja potilaat, jotka käyttivät kouristuskynnyksen alenemiseen yhdistettyjä lääkkeitä, voivat osallistua tutkimukseen. Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai sairaus, joka voisi altistaa kouristuskohtaukselle, tai heille oli aiemmin annettu tiettyjä eturauhassyöpähoitoja (esim. kemoterapiaa, ketokonatsolia, abirateroniasetaattia, aminoglutetimidia ja/tai entsalutamidia).

Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 933) tai lumelääkettä (N = 468). Potilaiden stratifiointissa käytettiin prostataspesifistä

antigeeniä (PSA), PSA:n kahdentumisaikaa (PSADT) (< 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavien aineiden käyttöä (kyllä tai ei).

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Satunnaistamisen aikaan mediaani-ikä oli entsalutamidiryhmässä 74 vuotta ja lumelääkeryhmässä 73 vuotta. Suurin osa tutkimuspotilaista (noin 71 %) oli valkoihoisia, 16 % oli aasialaisia ja 2 % oli mustaihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli kahdeksallakymmenellä prosentilla (81 %) potilaista 0 ja 19 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1.

Metastaasivapaa elossaoloaika (MFS) oli ensisijainen päätetapahtuma, joka oli aika satunnaistamisesta radiologiseen etenemiseen tai kuolemaan 112 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilman näyttöä radiologisesta etenemisestä. Tutkimuksessa arvioituja tärkeitä toissijaisia päätetapahtumia olivat aika PSA-etenemisen alkamiseen, aika uuden antineoplastisen hoidon (TTA) aloittamiseen, kokonaiselossaoloaika (OS). Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat aika ensimmäisen sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen ja kemoterapiavapaa elossaoloaika. Ks. tulokset alla (taulukko 4).

Entsalutamidihoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi (71 %) radiologisen etenemisen tai kuoleman suhteellista riskiä verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,29 (95 %:n luottamusväli: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Mediaani MFS oli entsalutamidiryhmässä 36,6 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 14,7 kuukautta (95 % CI: 14,2; 15,0). Metastaasivapaata elossaoloaikaa (MFS) koskevat tulokset olivat johdonmukaisia myös kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä, mukaan luettuina PSA:n kahdentumisaika (PSADT; < 6 kuukautta tai ≥ 6 kuukautta), demografinen alue (Pohjois-Amerikka, Eurooppa, muu maailma), ikä (< 75 tai ≥ 75), luukudokseen vaikuttavan aineen käyttö (kyllä tai ei) (ks. kuva 5).

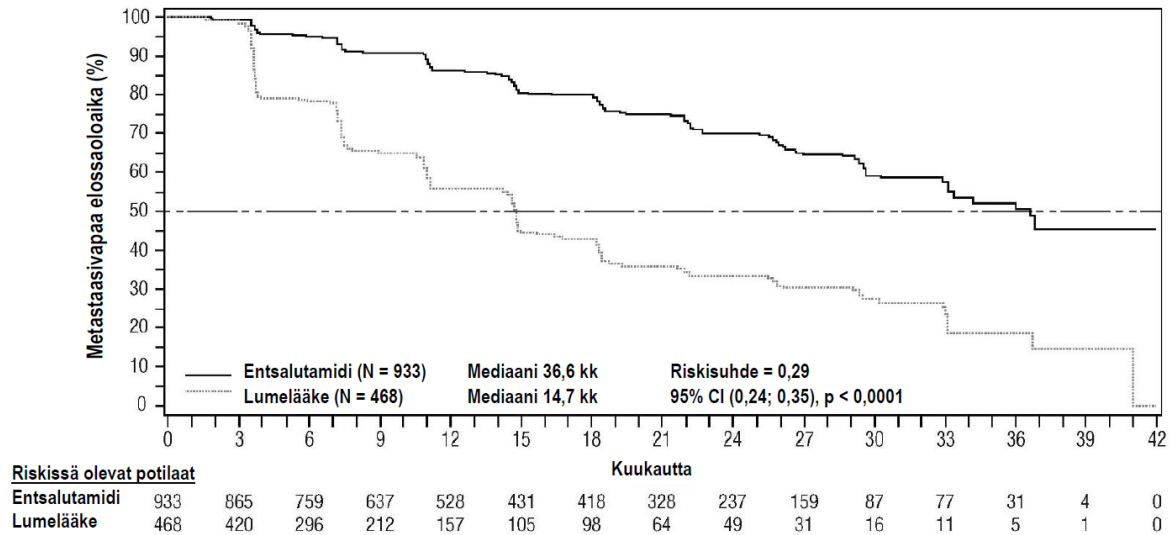
Taulukko 4: Yhteenveto PROSPER-tutkimuksen tehokkuustuloksista (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi (N = 933)	Lumelääke (N = 468)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Metastaasivapaa elossaoloaika		
Tapahtumien määrä (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
P-arvo ³	p < 0,0001	
Tärkeät toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolo ⁴		
Tapahtumien määrä (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
P-arvo ³	p = 0,0011	
Aika PSA-etenemisen alkamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
P-arvo ³	p < 0,0001	
Aika uuden antineoplastisen hoidon aloittamiseen		
Tapahtumien määrä (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediaani, kuukausia (95 % CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Riskisuhde (95 % CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
P-arvo ³	p < 0,0001	

NR = Not reached (ei saavutettu).

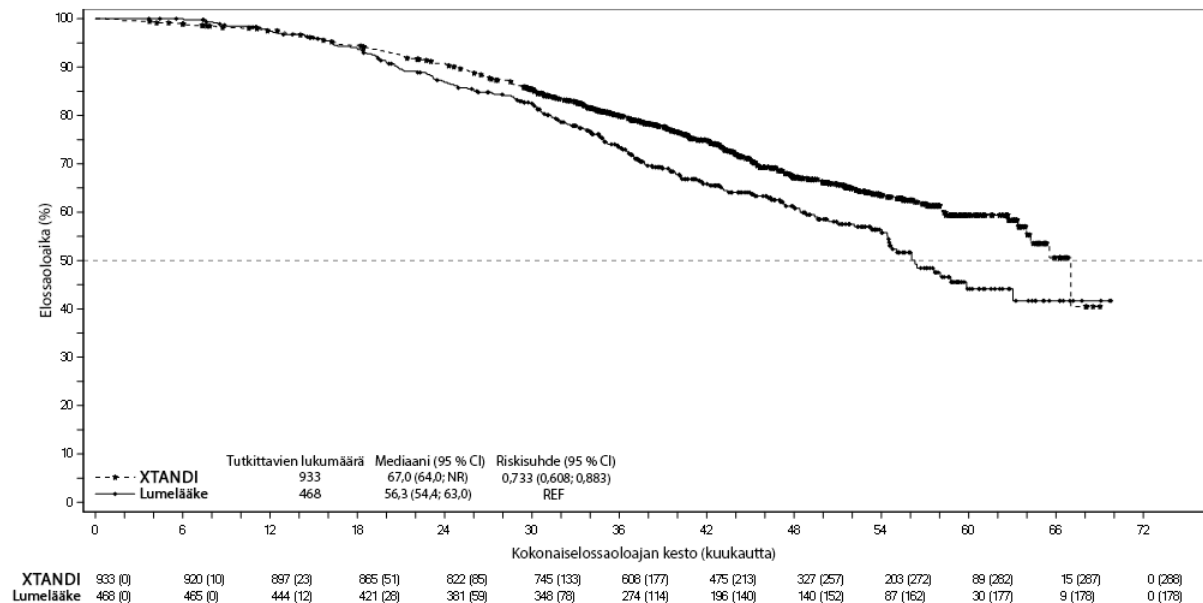
1. Perustuu Kaplan-Meierin menetelmän mukaiseen arvioitiin.

2. Riskisuhde perustuu Coxin regressiomalliin (jossa hoito on ainoa kovariaatti) stratifioituna PSA:n kahdentumisajalla ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemmalla tai samanaikaisella käytöllä. Riskisuhde suhteessa lumelääkkeeseen on < 1 , mikä suosii entsalutamidia.
3. P-arvo perustuu PSA:n kahdentumisajan (< 6 kuukautta, ≥ 6 kuukautta) ja luukudokseen vaikuttavan aineen aiemman tai samanaikaisen käytön (kyllä, ei) suhteen, stratifioituun log rank -testiin.
4. Perustuu ennalta määritettyyn välianalyysiin, jossa tiedonkeruun katkaisupiste oli 15. lokakuuta 2019.



Kuva 5: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät metastaasivapaasta elossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikkeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

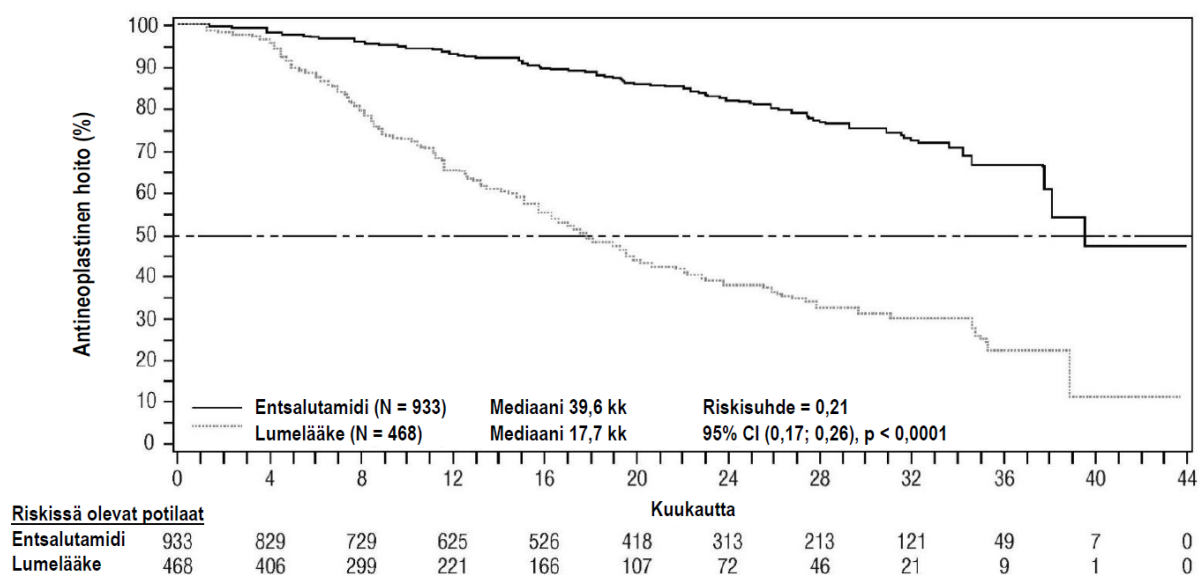
Kokonaiselossaoloajan lopullisessa analyysissä, joka tehtiin 466 kuoleman toteamisen jälkeen, kokonaiselossaoloajan osoitettiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi entsalutamidihoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Kuolemanriski väheni 26,6 % [riskisuhde (HR) = 0,734; (95 % CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (ks. kuva 6). Seuranta-ajan mediaani oli näissä ryhmissä 48,6 kuukautta (entsalutamidiryhmä) ja vastaavasti 47,2 kuukautta (lumelääkeryhmä). 33 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 65 % lumelääkettä saaneista potilaista sai myöhemmin vähintään yhtä antineoplastista hoitoa, mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.



Kuva 6: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät kokonaiselossaoloajasta PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Entsalutamidi pienensi tilastollisesti merkitsevästi (93 %) PSA-etenemisen suhteellista riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde = 0,07 (95 %:n luottamusväli: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika PSA-etenemiseen oli entsalutamidiryhmässä 37,2 kuukautta (95 % CI: 33,1; NR) ja lumelääkeryhmässä 3,9 kuukautta (95 % CI: 3,8; 4,0).

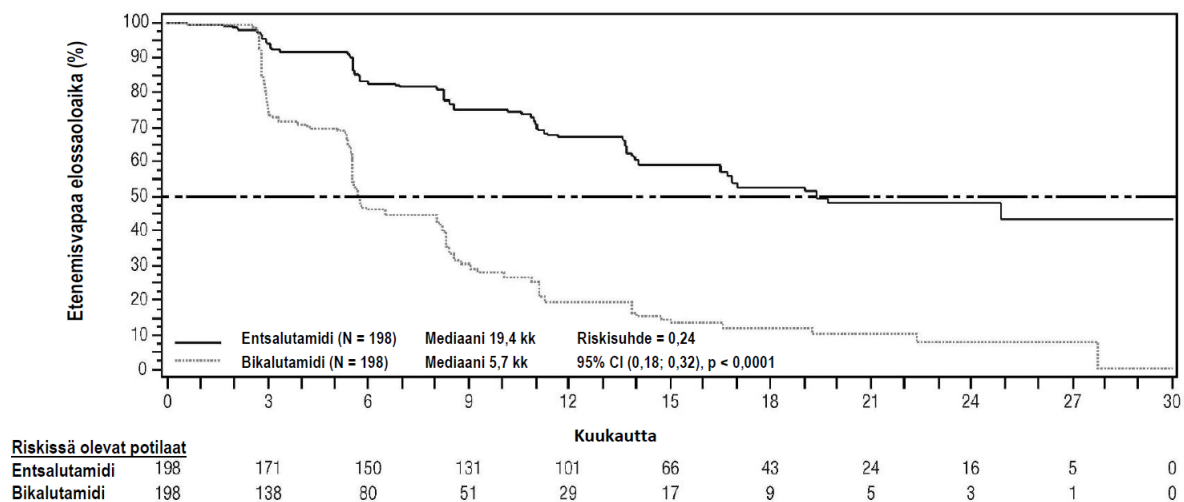
Entsalutamidi pidensi tilastollisesti merkitsevästi aikaviivettä ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista verrattuna lumelääkkeeseen [riskisuhde = 0,21 (95 %:n luottamusväli: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Mediaaniaika ennen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista oli entsalutamidiryhmässä 39,6 kuukautta (95 % CI: 37,7; NR) ja lumelääkeryhmässä 17,7 kuukautta (95 % CI: 16,2; 19,7) (ks. kuva 7).



Kuva 7: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät koskien aikaa ennen ensimmäisen uuden antineoplastisen hoidon aloittamista PROSPER-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

MDV3100-09 (STRIVE) -tutkimus (potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen/ei-metastasoitunut CRPC)

STRIVE-tutkimukseen osallistui 396 ei-metastasoitunutta tai metastaattista CRPC:tä sairastavaa potilasta, joilla primääri androgeenideprivaatiohoito ei estänyt serologista tai radiologista sairauden etenemistä, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 198) tai 50 mg bikalutamidia (N = 198). Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa elossaoloaika (PFS) eli aika, joka kului satunnaistamisesta ensimmäiseen objektiiviseen näyttöön radiologisesta etenemisestä, PSA-etenemisestä tai tutkimuksen aikaiseen kuolemaan. Mediaani PFS oli entsalutamidiryhmässä 19,4 kuukautta (95 % CI: 16,5; ei saavutettu) ja bikalutamidiryhmässä 5,7 kuukautta (95 % CI: 5,6; 8,1) [riskisuhde = 0,24 (95 %:n luottamusväli: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Entsalutamidin johdonmukainen PFS-hyöty bikalutamidiin verrattuna havaittiin kaikissa ennakoitavissa potilasryhmissä. Potilasryhmässä, jossa tauti oli ei-metastasoitunut (N = 139), entsalutamidilla hoidetuista potilaista 19/70 (27,1 %) ja bikalutamidilla hoidetuista potilaista 49/69 (71,0 %) sai PFS-tapahtuman (yhteensä 68 tapahtumaa). Riskisuhde oli 0,24 (95 % CI: 0,14; 0,42), eikä mediaaniaikaa PFS-tapahtumaan saavutettu entsalutamidiryhmässä, kun taas bikalutamidiryhmässä mediaaniaika oli 8,6 kuukautta (ks. kuva 8).



Kuva 8: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset käyrät etenemisvapaasta elossaoloajasta STRIVE-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

9785-CL-0222 (TERRAIN) -tutkimus (potilaat, joilla oli metastaattinen CPRC ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemoterapiaa)

TERRAIN-tutkimukseen osallistui 375 potilasta, joilla oli metastaattinen CPRC, jotka eivät aiemmin olleet saaneet kemo- tai antiandrogeniterapiaa, ja jotka satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa joko 160 mg entsalutamidia (N = 184) tai 50 mg bikalutamidia (N = 191). PFS:n mediaaniarvo oli entsalutamidipotilailla 15,7 kuukautta ja bikalutamidipotilailla 5,8 kuukautta [riskisuhde = 0,44 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Tautivapaa elinaika määriteltiin päättyväksi johonkin seuraavista tapahtumista: radiologisesti määritetty taudin eteneminen, jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho, luustoon liittyvä tapahtuma, uuden antineoplastisen hoidon aloittaminen tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema. Tautivapaan elinajan piteneminen havaittiin johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritellyissä potilasryhmissä.

MDV3100-03 (PREVAIL) -tutkimus (potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, ja joilla oli metastaattinen CRPC)

Yhteensä 1717 oireetonta tai lievästi oireilevaa potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa (N = 872) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa (N = 845). Tutkimukseen saivat osallistua myös potilaat, joilla oli viskeraalinen sairaus, potilaat, joilla oli esiintynyt lievää tai kohtalaista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka I tai II) ja epileptisten kohtausten kynnystä alentavia lääkinnällisiä valmisteita käyttävät potilaat. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epileptisiä kohtauksia tai joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila ja potilaat, joilla oli eturauhassyövästä johtuvaa kohtalaista tai vaikeaa kipua. Tutkimushoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (radiologisesti vahvistettu eteneminen, luustoon liittyvä tapahtuma tai kliininen eteneminen) ja sytotoksisen kemoterapian tai kokeiluasteella olevan lääkehoidon aloittamiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli 42-93) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 77 % valkoihoisia, 10 % aasialaisia, 2 % mustaihoisia ja 11 % muita tai rotu tuntematon. ECOG-toimintakykyluokka oli kuudellakymmenellä kahdeksalla prosentilla (68 %) potilaista 0 ja 32 %:lla vastaavasti 1. Lähtötilanteen kipuarvio oli 0 - 1 (oireeton) 67 %:lla potilaista ja 2-3 (lievästi oireileva) 32 %:lla potilaista lyhyen BPI-lomakkeen (Brief Pain Inventory) avulla arvioituna (pahin kipu viimeisten 24 tunnin aikana asteikolla 0 - 10). Noin 45 %:lla potilaista

oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus tutkimuksen aloitusvaiheessa ja 12 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa aika (rPFS). Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hoidon hyötyä arvioitiin myös seuraavien kriteerien avulla: aika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen, paras pehmytkudoksen kokonaisvaste, aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan, PSA-vaste (≥ 50 %:n lasku lähtötilanteesta), aika PSA-pitoisuuden perustuvaan etenemiseen ja aika FACT-P:n kokonaispistemäärän heikkenemiseen.

Radiologista etenemistä arvioitiin käyttämällä peräkkäisiä kuvantamistutkimuksia siten kuin on määritelty Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) -kriteereissä (luuston osalta) ja/tai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) -kriteereissä (pehmytkudosleesioiden osalta). rPFS:n analyysissä käytettiin sentraalisesti tarkistettua radiologisesti havainnoidun etenemisen arviointia.

Ennalta määrätty kokonaiselossaoloajan välianalyysi, kun kuolemantapauksia oli todettu 540, osoitti, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden. Kuolemanriski väheni 29,4 % [riskisuhde = 0,706; (95 %:n luottamusväli: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Päivitetty elinaika-analyysi tehtiin sen jälkeen, kun kuolemantapauksia oli todettu 784. Tästä analyysistä saadut tulokset vastasivat välianalyysin tuloksia (taulukko 5). Päivitetystä analyysistä 52 % entsalutamidihoitoa saaneista ja 81 % plasebolla hoidetuista potilaista oli saanut jatkohoitoa metastaattiseen kastreatioresistenttiin eturauhassyöpään (CRPC), mikä saattaa pidentää kokonaiselossaoloaika.

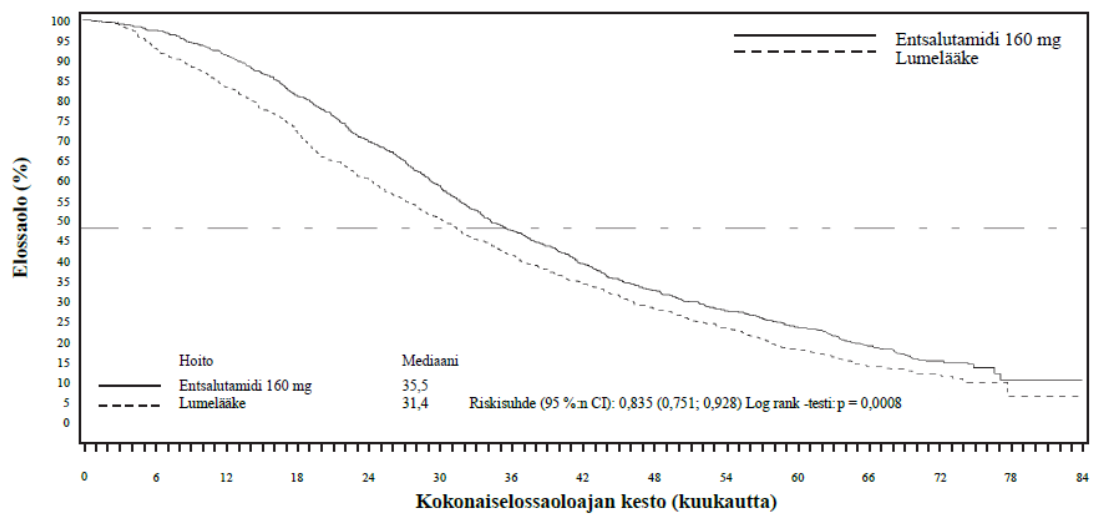
PREVAIL-tutkimuksesta 5 vuoden aikana kertyneiden tietojen lopullinen analyysi osoitti, että tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan pidentyminen säilyi entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna [riskisuhde = 0,835 (95 %:n CI: 0,75; 0,93); p -arvo = 0,0008] riippumatta siitä, että 28 % lumelääkettä saaneista potilaista siirtyi entsalutamidihoitoon. Viiden vuoden kokonaiselosaoloprosentti oli entsalutamidiryhmissä 26 % ja lumeryhmissä 21 %.

Taulukko 5: Joko entsalutamidi- tai lumelääkehoitoa PREVAIL-tutkimuksessa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

	Entsalutamidi N = 872	Lumelääke N = 845
Ennalta määrätty välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %-n CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-arvo ¹	p < 0,0001	
Riskisuhde (95 %-n CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Päivitetty eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %-n CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-arvo ^a	p = 0,0002	
Riskisuhde (95 %-n CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	
5 vuoden eloonjäämisanalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	689 (79)	693 (82)
Mediaani elossaoloaika, kuukautta (95 %-n CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
P-arvo ¹	p = 0,0008	
Riskisuhde (95 %-n CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR= Not reached (ei saavutettu)

1. P-arvo on johdettu stratifioimattomasta log rank -testistä.
2. Riskisuhde on johdettu stratifioimattomasta suhteellisen riskin mallista. Riskisuhde < 1 suosii entsalutamidia.



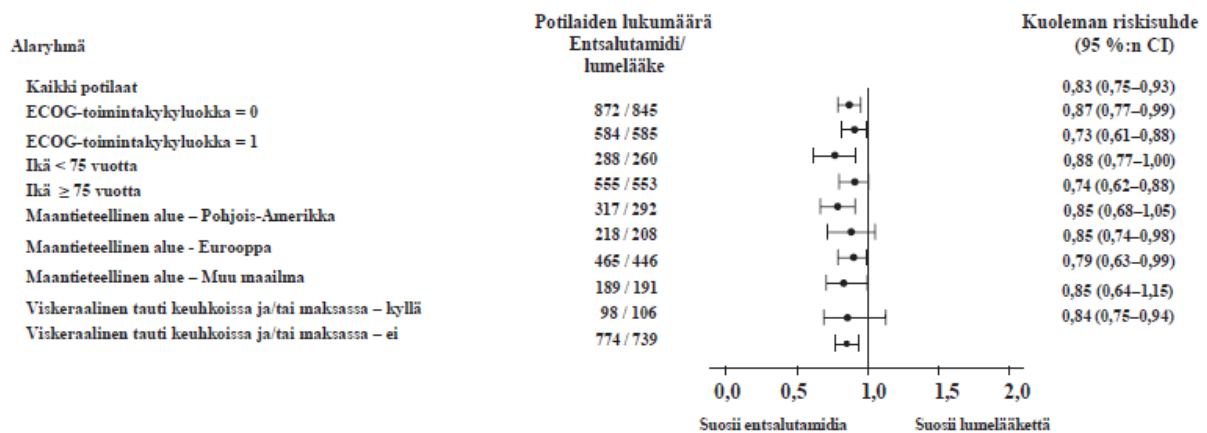
Entsalutamidi 160 mg:

Riskissä olevat potilaat 872 850 798 710 611 519 421 351 296 252 215 145 61 5 0

Lumelääke:

Riskissä olevat potilaat 845 782 702 612 514 431 354 296 245 206 162 95 39 3 0

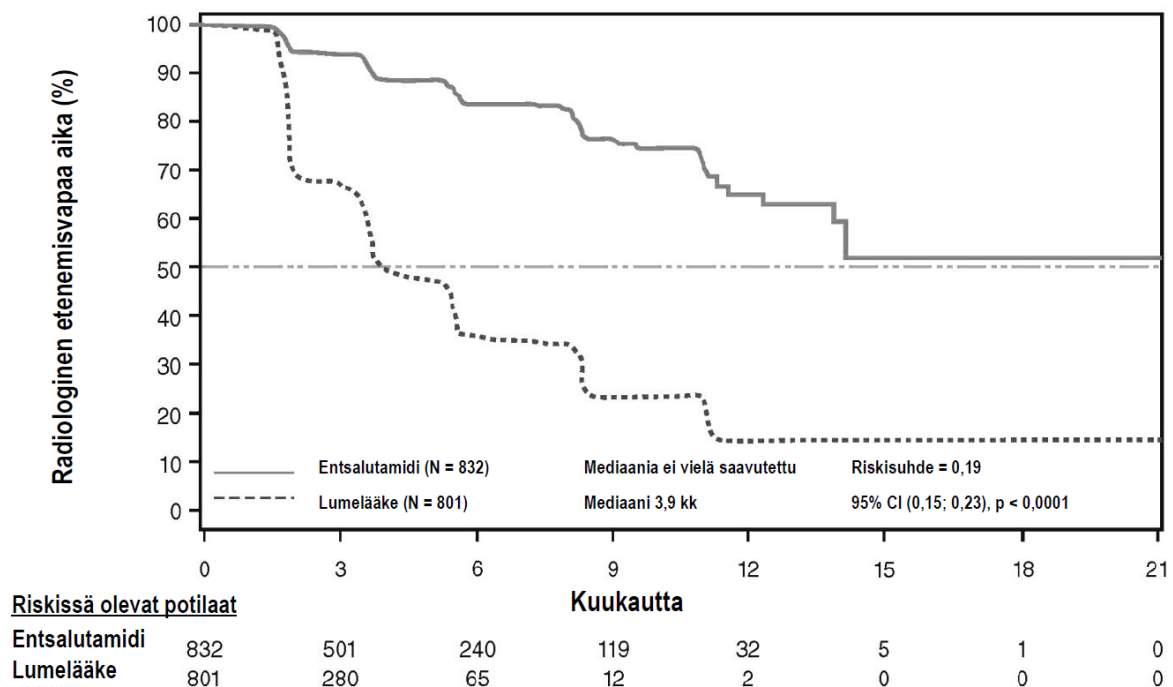
Kuva 9: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, 5 vuoden kokonaiseloonjäämisanalyysiin perustuvat käyrät kokonaiseloaikalle PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



Kuva 10: 5 vuoden analyysi kokonaiselossaoloajasta alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli PREVAIL-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ennalta määrätty rPFS-analyysi osoitti hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää paranemista: radiologisen etenemisen tai kuoleman riski väheni 81,4 % [riskisuhde = 0,19 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Entsalutamidihoitoa saaneista potilaista 118:lla (14 %) ja lumelääkettä saaneista 321:lla (40 %) ilmeni jokin tapahtuma. rPFS:n mediaania ei saavutettu (95 %:n luottamusväli: 13,8; ei saavutettu) entsalutamidihoitoa saaneessa ryhmässä ja se oli 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,7; 5,4; ei saavutettu) lumelääkehoitoa saaneessa ryhmässä (kuva 11). Kaikissa ennalta määrättyissä potilasalaryhmissä (esim. ikä, lähtötilanteen ECOG-toimintakyky, lähtötilanteen PSA ja LDH, Gleasonin pistesumma diagnoosivaiheessa ja viskeraalinen sairaus seulontakäynnillä) havaittiin johdonmukainen rPFS-hyöty. Ennalta määrättyssä rPFS-analyysissä, joka perustui tutkijoiden suorittamaan radiologisen etenemisen arviointiin, todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista hoitoryhmien välillä: radiologisesti havaitun etenemisen tai kuoleman riski väheni 69,3 % [riskisuhde = 0,31 (95 %:n luottamusväli: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. rPFS:n mediaani oli 19,7 kuukautta

entsalutamidiryhmissä ja 5,4 kuukautta lumelääkeryhmissä.



Ensisijaisen analyysin suorittamishetkellä satunnaistettuja potilaita oli 1633.

Kuva 11: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, radiologista etenemisvapaata aikaa (rPFS) kuvaavat käyrät (hoitoaikaan [intent-to-treat] mukainen analyysi)

Ensisijaisten tehon päätetapahtumien lisäksi myös seuraavissa prospektiivisesti määritellyissä päätetapahtumissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista.

Mediaaniaika sytotoksisen kemoterapian aloittamiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 28,0 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,8 kuukautta [riskisuhde = 0,35 (95 %:n luottamusväli: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Niiden entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva sairaus ja jotka saivat objektiivisen pehmytkudosvasteen, osuus oli 58,8 % (95 %:n luottamusväli: 53,8; 63,7), kun lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 5,0 % (95 %:n luottamusväli: 3,0; 7,7). Objektiivisessa pehmytkudosvasteessa havaittu absoluuttinen ero entsalutamidi- ja lumelääkehaarojen välillä oli 53,9 % (95 %:n luottamusväli: 48,5; 59,1, p < 0,0001). Täydellisiä vasteita raportoitiin 19,7 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 1,0 %, ja osittaisia vasteita raportoitiin 39,1 %:lla entsalutamidilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 3,9 %.

Entsalutamidi vähensi merkitsevästi ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman riskiä 28 %:lla [riskisuhde = 0,718 (95 %:n luottamusväli: 0,61; 0,84) p < 0,0001]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin eturauhassyövän vuoksi tehty luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 587 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 389 tapahtumaa (66,3 %) liittyi luun sädehoitoon, 79 tapahtumaa (13,5 %) selkäytimen kompressioon, 70 tapahtumaa (11,9 %) patologiisiin luunmurtumiin, 45 tapahtumaa (7,6 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 22 tapahtumaa (3,7 %) luukirurgiaan.

Entsalutamidia saavilla potilailla todettiin merkitsevästi korkeampi PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (joka määriteltiin ≥ 50 %:n vähenemäksi lähtötilanteesta) verrattuna lumelääkettä saaviin potilaisiin: 78,0 % vs. 3,5 % (ero = 74,5 %, p < 0,0001).

Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG-kriteerien mukaisesti oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 11,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,8 kuukautta [riskisuhde = 0,17 (95 %:n luottamusväli: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Entsalutamidihoito pienensi FACT-P:n heikkenemisen riskiä 37,5 % verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,0001$). Mediaaniaika FACT-P:n pienenemiseen oli 11,3 kuukautta entsalutamidiryhmässä ja 5,6 kuukautta lumelääkeryhmässä.

CRPC2 (AFFIRM) -tutkimus (aiemmin kemoterapiaa saaneet potilaat, joilla oli metastaattinen CRPC)

Entsalutamidin tehoa ja turvallisuutta metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet dosetakselia ja käyttivät LHRH-analogia tai joille oli tehty orkiektomia, arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä vaiheen III monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 1199 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko entsalutamidia suun kautta 160 mg kerran vuorokaudessa ($N = 800$) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa ($N = 399$). Potilaat saivat käyttää prednisonia, mutta se ei ollut välttämätöntä (suurin sallittu päivittäinen annos oli 10 mg prednisonia tai vastaavaa valmistetta). Kumpaan tahansa tutkimushaaraan satunnaistettujen potilaiden tuli jatkaa hoitoa, kunnes tauti etenee (etenemiseksi määriteltiin radiologisesti vahvistettu eteneminen tai luustoon liittyvän tapahtuman esiintyminen) ja potilaalle aloitetaan uusi systeeminen antineoplastinen hoito tai kunnes esiintyy haittaavaa toksisuutta tai potilas keskeyttää hoidon.

Seuraavat potilaiden demografiset tiedot ja sairautta koskevat lähtötilanteen tiedot olivat hyvin samankaltaiset hoitoryhmien välillä. Potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli 41–92) ja potilaiden osuus rodun mukaan jaettuna oli seuraava: 93 % valkoihoisia, 4 % mustaihoisia, 1 % aasialaisia ja 2 % muita. ECOG-toimintakykyluokka oli 91,5 %:lla potilaista 0–1 ja 8,5 %:lla potilaista 2. Potilaista 28 %:lla kipu oli BPI (Brief Pain Inventory) -asteikolla arvioituna ≥ 4 (keskiarvo potilaan ilmoittamasta pahimmasta kivusta edellisten 24 tunnin aikana laskettuna seitsemän päivän ajalta ennen satunnaistamista). Useimmilla potilaista (91 %) oli etäpesäkkeitä luustossa ja 23 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä keuhkoissa ja/tai maksassa. Tutkimuksen aloitusvaiheessa 41 %:lla satunnaistetuista potilaista taudin havaittiin edenneen pelkästään PSA-pitoisuuden perusteella ja 59 %:lla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä. Lähtötilanteessa viisikymmentäyksi prosenttia (51 %) potilaista käytti bisfosfonaatteja.

AFFIRM-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli jokin mahdollisesti epileptiselle kohtaukselle altistava tila (ks. kohta 4.8) ja lääkkeitä, jonka tiedetään alentavan kohtauskynnystä, tai kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonisairaus, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine, hiljattain esiintynyt sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris, NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta (ellei ejektiofraktio ollut ≥ 45 %), kliinisesti merkittävä ventrikulaarinen arytmia tai eteis-kammiokatkos (ilman pysyvää sydämentahdistinta).

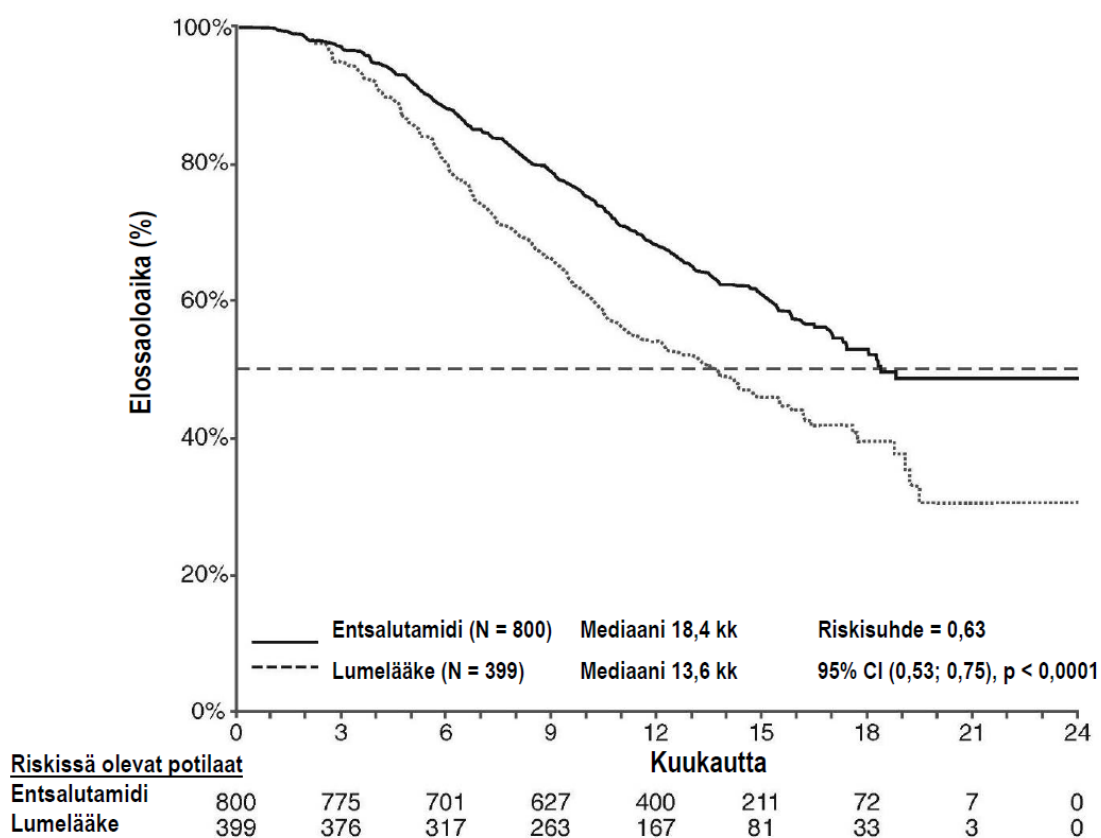
Tutkimussuunnitelman ennalta määritetyssä välianalyysissä 520 kuolemantapauksen jälkeen todettiin, että entsalutamidihoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä saaneiden (taulukko 6 ja kuvat 12 ja 13).

Taulukko 6: Joko entsalutamidia tai lumelääkettä saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)

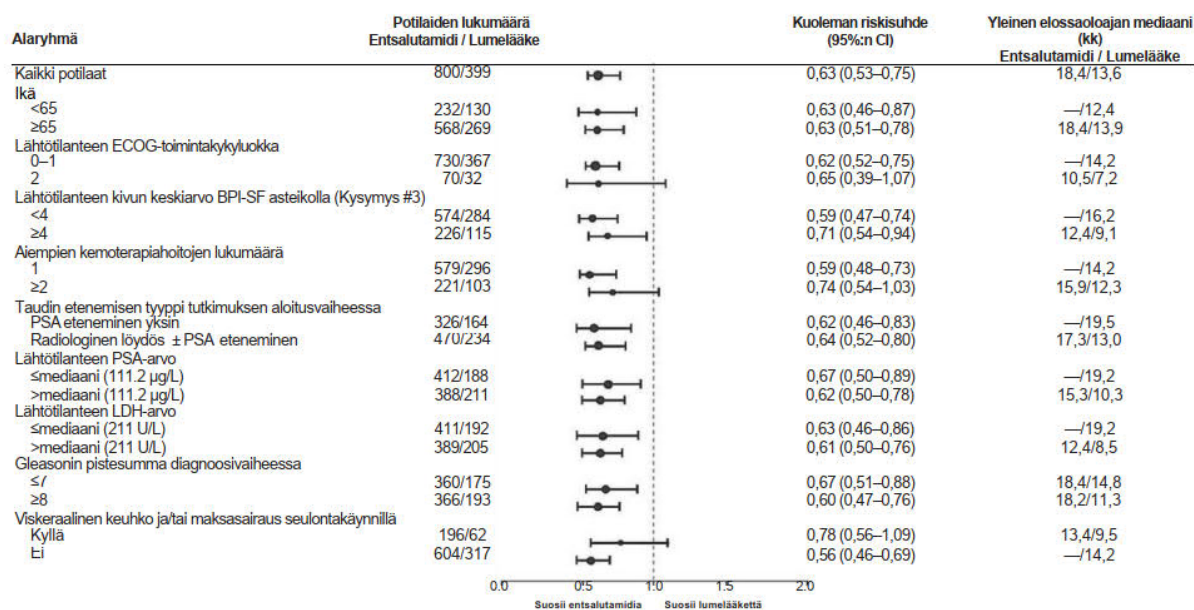
	Entsalutamidi (N = 800)	Lumelääke (N = 399)
Kuolemantapauksia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
P-arvo ¹	p < 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = Not reached (ei saavutettu)

1. P-arvo on saatu ECOG-toimintakykyluokan (0–1 vs. 2) ja kipupisteiden keskiarvon (< 4 vs. ≥ 4) ositetusta log-rank-testistä.
2. Riskisuhde on saatu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista. Riskisuhde < 1 osoittaa entsalutamidin paremmuuden



Kuva 12: Kaplan-Meierin menetelmän mukaiset, kokonaiselossaoloaika kuvaavat käyrät AFFIRM-tutkimuksessa (hoitoaikeen [intent-to-treat] mukainen analyysi)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen

Kuva 13: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin AFFIRM-tutkimuksessa - riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli

Kokonaiselossaoloajan havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat (taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella, radiologinen etenemisvapaa aika [rPFS] ja aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan) olivat entsalutamidihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen.

Radiologista etenemisvapaata aikaa arvioitiin pehmytkudosmuutosten osalta RECIST v1.1 -kriteereillä (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ja luuston osalta käyttäen luustokarttatutkimusta (2 tai useampia muutoksia). Entsalutamidihoitoa saaneilla radiologinen etenemisvapaa aika oli 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 2,9 kuukautta [riskisuhde = 0,40, (95 %:n luottamusväli: 0,35; 0,47); $p < 0,0001$]. Analyysiin sisältyi 216 kuolemantapausta, joihin ei liittynyt löydöstä taudin etenemisestä ja 645 kuolemantapausta, joihin liittyi löydös taudin etenemisestä. Löydöksistä 303 (47 %) oli pehmytkudosmuutoksia, 268 (42 %) luumuutoksia ja 74 (11 %) sekä pehmytkudos- että luumuutoksia.

Analyysi vahvisti, että PSA-pitoisuus pieneni 50 % tai 90 % entsalutamidia saaneilla potilailla (54 % ja 24,8 %), ja vastaavat luvut lumelääkettä saaneiden ryhmässä olivat 1,5 % ja 0,9 % ($p < 0,0001$). Mediaaniaika PSA-pitoisuuteen perustuvaan etenemiseen oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 8,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,0 kuukautta [riskisuhde = 0,25, (95 %:n luottamusväli: 0,20; 0,30); $p < 0,0001$].

Mediaaniaika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan oli entsalutamidihoitoa saaneilla potilailla 16,7 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 13,3 kuukautta [riskisuhde = 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,57; 0,84); $p < 0,0001$]. Luustoon liittyväksi tapahtumaksi määriteltiin luun sädehoito tai luukirurgia, patologiset luunmurtumat, selkäytimen kompressio tai luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutokset. Analyysiin sisältyi 448 luustoon liittyvää tapahtumaa, joista 277 tapahtumaa (62 %) liittyi luun sädehoitoon, 95 (21 %) selkäytimen kompressioon, 47 (10 %) patologiisiin luunmurtumiin, 36 (8 %) luustokivun hoitoon tarkoitetun antineoplastisen hoidon muutoksiin ja 7 (2 %) luukirurgiaan.

9785-CL-0410-tutkimus (entsalutamidia abirateronin jälkeen potilaille, joilla on metastaatinen kastreatioresistentti eturauhassyöpä)

Tutkimuksessa tutkittiin yhtä 214 potilaan ryhmää, jossa potilailla oli etenevä metastaatinen kastreatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaat saivat entsalutamidia (160 mg kerran päivässä) vähintään 24 viikon abirateroniasetaatti- ja prednisonihoidon jälkeen. Tutkimukseen ensisijainen päätetapahtuma rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 6,1; 8,3). Kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu. PSA-vaste (määrityksen ≥ 50 %:n aleneminen lähtötilanteesta) oli 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6). Aiemmin solunsalpaahoitoa saaneiden 69 potilaan rPFS:n mediaani oli 7,9 kuukautta (95 % CI: 5,5; 10,8). PSA-vaste oli 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9). Niillä 145 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet solunsalpaajahoitoa, rPFS:n mediaani oli 8,1 kuukautta (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA-vaste oli 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Joillain potilailla entsalutamidihoidon vaste oli abirateronihoidon jälkeen vähäinen, mutta tämän löydöksen syy on vielä tuntematon. Tutkimussuunnitelmassa ei saatu selvitettyä todennäköisesti hyötyviä potilaita, eikä sitä, missä järjestyksessä entsalutamidia ja abirateronia olisi paras antaa.

Läkkäät potilaat

Kontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneesta 5 110:sta entsalutamidia saaneesta potilaasta 3 988 potilasta (78 %) oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 1 703 potilasta (33 %) oli iältään 75 vuotta tai vanhempia. Yleisluonteisia tehoa ja turvallisuutta koskevia eroja ei havaittu vanhempien ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset entsalutamidin käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Entsalutamidi liukenee heikosti veteen. Entsalutamidin liukenemista lisäävät kaprylokaproyyli-makrogoliglyseridit, jotka toimivat emulgaattorina/surfaktanttina. Prekliinisissä tutkimuksissa entsalutamidin imeytyminen lisääntyi, kun sitä liuotettiin kaprylokaproyyli-makrogoliglyserideihin.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa on tutkittu eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja terveillä mieshenkilöillä. Entsalutamidin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 5,8 vuorokautta (vaihteluväli 2,8–10,2 vuorokautta), ja vakaa tila saavutetaan noin kuukaudessa. Käytettäessä entsalutamidia päivittäin suun kautta se akkumuloituu noin 8,3-kertaisesti suhteessa kerta-annokseen. Plasmapitoisuuksien päivittäinen vaihtelu on vähäistä (suurimman ja pienimmän pitoisuuden [peak-to-trough] suhde on 1,25). Entsalutamidin poistuminen tapahtuu pääsääntöisesti maksan kautta metaboloitumalla. Tuloksena oleva aktiivinen metaboliitti on yhtä aktiivinen kuin entsalutamidi ja kiertäessään elimistössä pitoisuus plasmassa on suunnilleen sama kuin entsalutamidilla.

Imeytyminen

Entsalutamidin imeytymistä annettuna suun kautta kalvopäällysteisinä tabletteina arvioitiin terveillä, miespuolisilla vapaaehtoisilla yhden 160 mg:n kalvopäällysteisten Xtandi-tablettien annoksen jälkeen, ja farmakokineettistä mallintamista ja simulaatiota käytettiin ennustamaan farmakokineettinen profiili vakaassa tilassa. Näiden ennusteiden sekä muiden tukevien tietojen perusteella mediaaniaika siihen, että entsalutamidin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan (C_{max}), on kaksi tuntia (alue 0,5-6 tuntia). Entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan farmakokineettiset profiilit ovat samanlaisia kalvopäällysteissä tableteissa ja Xtandi pehmeä kapseli -muodossa. Pehmeä kapseli -muodon suun kautta ottamisen jälkeen (Xtandi 160 mg päivittäin) potilailla, joilla on metastaatinen kastreatioresistentti eturauhassyöpä, entsalutamidin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan

keskimääräiset $C_{\max}$ -arvot plasmassa ovat 16,6 µg/ml (variaatiokerroin [CV] 23 %) ja 12,7 µg/ml (CV 30 %).

Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen (mass balance study) perusteella suun kautta otetusta entsalutamidista imeytyy vähintään 84,2 %. Entsalutamidi ei ole effluksikuljettajaproteiinien (P-gp tai BCRP) substraatti.

Ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi entsalutamidiin. Kliinisissä tutkimuksissa Xtandi-valmistetta käytettiin ruokailusta riippumatta.

Jakautuminen

Entsalutamidin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (V/F) oraalisen kerta-annoksen jälkeen on 110 l (CV 29 %). Entsalutamidin jakautumistilavuus on suurempi kuin ihmisen kehossa olevan veden tilavuus, mikä osoittaa suurta ekstravaskulaarista jakautumista. Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat läpäistä veri-aivoesteen.

Entsalutamidi sitoutuu plasman proteiineihin (noin 97–98 %), lähinnä albumiiniin. Aktiivinen metaboliitti sitoutuu 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entsalutamidin ja muiden runsaasti sitoutuvien lääkeaineiden (varfariini, ibuprofeeni ja salisyylihappo) välillä ei havaittu proteiiniin sitoutumisen syrjäyttämistä *in vitro*.

Biotransformaatio

Entsalutamidi metaboloituu laajasti. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta keskeistä metaboliittia: N-desmetyyli-entsalutamidia (aktiivinen metaboliitti) ja karboksyylihapon johdannaista (inaktiivinen metaboliitti). Entsalutamidi metaboloituu CYP2C8-entsyymin ja vähäisemmässä määrin CYP3A4/5-entsyymin välityksellä (ks. kohta 4.5). Molemmat entsyymit vaikuttavat aktiivisen metaboliitin muodostumiseen. N-desmetyyli-entsalutamidi metaboloituu *in vitro* karboksyylihappometaboliitiksi karboksiesteraasi 1:n vaikutuksesta, jolla on vähäinen osuus myös entsalutamidin metaboloitumisessa karboksyylihappometaboliitiksi. N-desmetyyli-entsalutamidi ei metaboloitunut CYP-entsyymien välityksellä *in vitro*.

Kliinisissä käyttöolosuhteissa entsalutamidi on CYP3A4:n voimakas indusori ja keskivoimakas CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusori. Entsalutamidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C8:aan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Entsalutamidin keskimääräinen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,520–0,564 l/h.

Kun suun kautta annettiin ^{14}C -entsalutamidia, enintään 77 vuorokautta annoksen ottamisesta 84,6 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan tai ulosteeseen: 71,0 % kertyi virtsaan (pääasiassa inaktiivisena metaboliittina lisäksi jätteitä entsalutamidista ja aktiivisesta metaboliitista), ja 13,6 % kertyi ulosteeseen (0,39 % annoksesta erittyi muuttumattomana entsalutamidina).

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OCT1:n substraatti ja että N-desmetyyli-entsalutamidi ei ole P-gp:n tai BCRP:n substraatti.

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että entsalutamidi ja sen päämetaboliitit eivät kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla estä seuraavia kuljettajaproteiineja: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 tai OAT1.

Lineaarisuus

Annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia annosalueella 40–160 mg. Entsalutamidin ja aktiivisen metaboliitin vakaan tilan $C_{\min}$ -arvot yksittäisillä potilailla pysyivät muuttumattomina yli vuoden jatkuneen hoidon jälkeen. Tämä osoittaa, että entsalutamidin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan nähden, kun vakaa tila on saavutettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty entsalutamidia koskevia virallisia tutkimuksia. Potilaat, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma (CrCL) on $\geq 30 \text{ ml/min}$ (arvioituna Cockcroft-Gaultin kaavan avulla). Entsalutamidin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, ja varovaisuutta on noudatettava näitä potilaita hoidettaessa. On epätodennäköistä, että entsalutamidi poistuisi merkittävästi jaksoittaisessa hemodialyysissä tai jatkuvassa vatsakalvodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnalla ei ollut selvää vaikutusta entsalutamidin kokonaisaltistukseen tai sen aktiivisiin metaboliitteihin. Entsalutamidin puoliintumisaika kuitenkin kaksinkertaistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla terveisiin verrokkeihin verrattuna (10,4 päivää vs. 4,7 päivää). Tämä liittyy mahdollisesti lisääntyneeseen jakaantumiseen kudoksissa.

Entsalutamidin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä (N = 6, Child-Pugh-luokka A), keskivaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (N = 8, Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ja 22:lla verrokkiryhmän kaltaistetulla potilaalla, joiden maksa toimi normaalisti. Suun kautta annetun entsalutamidin 160 mg:n kerta-annoksen jälkeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo 24 % verrattuna terveisiin verrokkihenkilöihin. Vastaavasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 29 % ja C_{max} -arvo laski 11 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla entsalutamidin AUC-arvo nousi 5 % ja C_{max} -arvo laski 41 % terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna. Sitoutumattoman entsalutamidin ja sitoutumattoman aktiivisen metaboliitin AUC- ja C_{max} -arvot nousivat yhteensä lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 14 % ja 19 %. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi yhteensä 14 % ja C_{max} -arvo laski 17 % terveisiin verrokkeihin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo nousi 34 % ja C_{max} -arvo laski 27 % terveisiin verrokkeihin nähden.

Rotu

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleista potilaista suurin osa ($> 75 \%$) oli valkoihoisia. Japanilaisilla ja kiinalaisilla eturauhassyöpöpotilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella altistuksessa ei ollut perusjoukkojen välillä kliinisesti merkittäviä eroja. Mahdollisia eroja entsalutamidin farmakokinetiikassa muita rotuja edustavilla potilailla ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi.

Läkkäät potilaat

Läkkäiden populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta entsalutamidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiineiden hiirien entsalutamidihoito lisäsi alkio-/sikiökuolemia, sekä ulkoisia ja luuston muutoksia. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty entsalutamidilla, mutta rotilla tehdyissä (4 ja 26 viikon) tutkimuksissa sekä koirilla tehdyissä (4, 13 ja 39 viikon) tutkimuksissa havaittiin lisääntymiselinten atrofiaa, aspermiaa/hypospermiaa ja hypertrofiaa/hyperplasiaa. Tulokset olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Hiirillä (4 viikon tutkimuksissa), rotilla (4 ja 26 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (4, 13 ja 39 viikon tutkimuksissa) havaitut lisääntymiselinten muutokset, jotka liittyivät entsalutamidin käyttöön, olivat elimen painon väheneminen sekä eturauhasen ja lisäkivesten atrofia. Leydigin solujen hypertrofiaa ja/tai hyperplasiaa havaittiin hiirillä (4 viikon tutkimuksissa) ja koirilla (39 viikon tutkimuksissa). Muita rotilla esiintyneitä lisääntymiselimistöön kudosten muutoksia olivat aivolisäkkeen hypertrofia/hyperplasia sekä rakkularauhasen atrofia. Muita koirilla esiintyneitä muutoksia olivat testikulaarinen hypospermia sekä

siementiehyiden degeneraatio. Rotan maitorauhasissa havaittiin sukupuolten välisiä eroja (urosrotilla atrofia ja naarasrotilla lobulaarinen hyperplasia). Kummallakin eläinlajilla todetut muutokset lisääntymiselimissä olivat yhdenmukaisia entsalutamidin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Muutokset korjautuivat täysin tai osittain 8 viikon palautumisjakson jälkeen. Kummallakaan eläinlajilla ei esiintynyt kliiniseen patologiaan tai histopatologiaan liittyviä muutoksia minkään muun elinjärjestelmän, mukaan lukien maksan, alueella.

Tiineillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat sikiöihin. Kun rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia 14. tiineyspäivänä, sikiön radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntiaannon jälkeen, ja se oli alempi kuin emon plasmassa kudoksen/plasma-suhteen ollessa 0,27. Sikiön radioaktiivisuus väheni niin, että se oli 0,08 kertaa maksimipitoisuus 72 tuntiaannon jälkeen.

Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotanmaitoon. Kun imettäville rotille annettiin suun kautta 30 mg/kg -annos (~ 1,9 kertaa ihmisen suurin sallittu annos) radioaktiivisesti merkittyä ^{14}C -entsalutamidia, maidon radioaktiivisuus oli korkeimmillaan 4 tuntiaannon jälkeen, ja se oli jopa 3,54 kertaa korkeampi kuin emon plasmassa. Tutkimustulokset ovat myös osoittaneet, että entsalutamidi ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat rotanpoikasten kudoksiin maidon mukana ja eliminoiduvat myöhemmin.

Entsalutamidi ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-vakiotestisarjassa. Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa entsalutamidilla ei havaittu karsinogeenistä potentiaalia transgeenisillä rasH2-hiirillä (ei neoplastisia löydöksiä) enintään 20 mg/kg vuorokausiannoksilla ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$), mikä vastaa metastaattista CRPC:tä sairastavilla potilailla plasman kliinistä altistusta 160 mg vuorokausiannokselle ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$).

Kun rotille annettiin entsalutamidia päivittäin kahden vuoden ajan, neoplastisia löydöksiä ilmeni enemmän. Näihin sisältyi hyvänlaatuinen kateenkorvakasvain, fibroadenooma maitorauhasissa, hyvänlaatuiset välisolukasvaimet kiveksissä ja uroteelin papillooma sekä virtsarakon karsinooma uroksilla; hyvänlaatuinen granuloosisolukasvain naaraiden munasarjoissa ja aivolisäkkeen distaalinen adenooma molemmilla sukupuolilla. Kateenkorvakasvaimen, aivolisäkkeen adenooman ja maitorauhasen fibroadenooman sekä uroteelin papillooman ja virtsarakon karsinooman merkitystä ihmiselle ei voida poissulkea.

Entsalutamidi ei ollut fototoksinen *in vitro*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisukkinaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin pinnoite

Hypermelloosi
Talkki
Makrogoli (8000)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvinen taittopakkaus, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 112 kalvopäällysteistä tablettia (4 taittopakkausta).

80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pahvinen taittopakkaus, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaus. Yksi kotelo sisältää 56 kalvopäällysteistä tablettia (4 taittopakkausta).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xtandia eivät saa käsitellä muut henkilöt kuin potilas tai hänen hoitajansa. Vaikutusmekanisminsa ja hiirillä todetun alkio- ja sikiötoksisuuden perusteella Xtandi voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä. Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä rikkoutuneita tai vahingoittuneita Xtandi-tabletteja ilman suojavarusteita, esim. suojakäsineitä. Ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta. Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa pureskella, leikata eikä murskata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/002 (kalvopäällysteinen tabletti 40 mg)

EU/1/13/846/003 (kalvopäällysteinen tabletti 80 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. kesäkuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/001 112 pehmeää kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sorbitolia (E420).
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO, MUKAAN LUKIEN BLUE BOX****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/846/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TAITTOPAKKAUS – EI BLUE BOX****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit
entsalutamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg entsalutamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 40 mg

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xtandi 80 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xtandi 40 mg kapseli, pehmeä entsalutamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandi-valmistetta
3. Miten Xtandi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xtandi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään

Xtandin sisältämä vaikuttava aine on entsalutamidi. Xtandia käytetään aikuisten miesten eturauhassyövän hoitoon

- kun hormoniroidolle tai testosteronia vähentävälle kirurgiselle hoidolle ei enää saada vastetta tai
- kun syöpä on levinnyt muualle elimistöön ja hormoniroidolle tai testosteronia vähentävälle kirurgiselle hoidolle saadaan vastetta tai
- kun potilaan eturauhanen on poistettu tai potilas on saanut aiemmin sädehoitoa ja hänen PSA-arvonsa nousee nopeasti, mutta syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja testosteronia vähentävälle hormoniroidolle saadaan vastetta.

Miten Xtandi vaikuttaa

Xtandi on lääke, joka vaikuttaa estämällä androgeeni-hormonien toimintaa (kuten testosteroni). Estämällä androgeenejä entsalutamidi pysäyttää eturauhassyöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandi-valmistetta

Älä käytä Xtandi-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys)

Varoitukset ja varotoimet

Epileptiset kohtaukset

Xtandia käyttäneistä potilaista 6:lla tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 3:lla tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia (ks. Muut lääkevalmisteet ja Xtandi jäljempänä olevasta kohdasta sekä kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Jos käytät lääkettä, joka voi aiheuttaa kohtauksia tai alentaa kohtauskynnystä: ks. alla oleva kohta
Muut lääkevalmisteet ja Xtandi.

Jos saat kohtauksen hoidon aikana:

Hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Lääkärisi saattaa päättää, että sinun on lopetettava Xtandin käyttö.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. (Ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Uusien syöpien (toisten primaaristen pahanlaatuisten kasvaimien) riski

Xtandi-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu uusia (toisia) syöpiä, mukaan lukien virtsarakon ja paksusuolen syöpä.

Ota yhteyttä lääkäriisi mahdollisimman pian, jos huomaat maha-suolikanavan verenvuodon merkkejä, verta virtsassa tai jos tunnet usein voimakasta virtsaamistarvetta Xtandi-valmisteen käytön aikana.

Valmistemuotoon liittyvät nielemisvaikeudet

Tapauksia, joissa potilaiden on ollut vaikea niellä tätä lääkevalmistetta ja joihin on liittynyt jopa tukehtumisvaara, on raportoitu. Nielemisvaikeuksia ja tapauksia, joihin liittyi tukehtumisvaara, havaittiin useimmiten kapseleita saavilla potilailla, mikä saattaa johtua valmisteen suuremmasta koosta. Kapselit tulee niellä kokonaisina riittävän vesimäärän kanssa.

Jos sinun on vaikea niellä suurikokoisia kapseleita tai sinulla on aiemmin ollut nielemishäiriöitä, Xtandi-kapseleiden nieleminen voi olla vaikeaa ja saatat olla vaarassa tukehtua. Voit vaihtoehtoisesti käyttää Xtandi-tabletteja. Kysy asiasta lääkäritäsi.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xtandia

- jos sinulla on joskus esiintynyt vakavaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia Xtandi-valmisteen tai muiden lääkkeiden ottamisen jälkeen
- jos käytät veritulppien ehkäisyyn tarkoitettuja lääkkeitä (esim. varfariini, asenokumaroli, klopidooreeli)
- jos käytät kemoterapiaa, esimerkiksi dosetakselia
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

Jokin sydän- tai verisuonisairaus, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöt (arytmia) tai jos saat lääkehoitoa näihin. Riski saada sydämen rytmihäiriöitä saattaa suurentua Xtandi-hoidon aikana.

Jos olet allerginen entsalutamidille, tämä saattaa johtaa ihottumaan tai kasvojen, kielen, huulten tai kurkun turpoamiseen. Jos olet allerginen entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, älä ota Xtandia.

Xtandi-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Lopeta Xtandi-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin, jos huomaat näihin kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita.

Jos jokin yllä mainituista kohdista soveltuu sinuun tai olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Xtandi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sinun on tiedettävä käyttämiesi lääkkeiden nimet. Pidä niistä mukanas listaa, jonka voit näyttää lääkärille, kun sinulle määrätään uutta lääkettä. Sinun ei pidä aloittaa tai lopettaa mitään lääkitystä ennen kuin olet keskustellut Xtandia määränneen lääkärin kanssa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Samanaikainen käyttö Xtandin kanssa saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä:

- tietyt astman ja muiden hengitystiesairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. aminofylliini, teofylliini)
- tietyt psyykkisten häiriöiden, kuten masennuksen ja skitsofrenian, hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. klotsapiini, olantsapiini, risperidoni, tsiprasidoni, bupropioni, litium, klooripromatsiini, mesoridatsiini, tioridatsiini, amitriptyliini, desipramiini, doksepiini, imipramiini, maprotiliini, mirtatsapiini)
- tietyt kipulääkkeet (esim. petidiini).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa Xtandin tehoon tai Xtandi saattaa vaikuttaa niiden tehoon.

Näitä ovat tietyt lääkkeet, joita käytetään:

- kolesterolin alentamiseen (esim. gemfibrotsiili, atorvastatiini, simvastatiini)
- kivun hoitoon (esim. fentanyl, tramadoli)
- syövän hoitoon (esim. kabatsitakseli)
- epilepsian hoitoon (esim. karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- tiettyjen psyykkisten häiriöiden, kuten vaikean ahdistuksen tai skitsofrenian, hoitoon (esim. diatsepaami, midatsolaami, haloperidoli)
- unihäiriöiden hoitoon (esim. tsolpideemi)
- sydänsairauksiin tai verenpaineen alentamiseen (esim. bisoprololi, digoksiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, propranololi, verapamiili)
- tulehdukseen liittyvän vakavan sairauden hoitoon (esim. deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-infektion hoitoon (esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- kilpirauhashäiriöiden hoitoon (esim. levotyroksiini)
- kihdin hoitoon (esim. kolkisiini)
- vatsavaivojen hoitoon (esim. omepratsoli)
- sydänsairauksien tai aivohalvauksen estoon (esim. dabigatraanieteksilaatti)
- elinten hylkimisreaktion estoon (esim. takrolimuusi).

Xtandi saattaa vaikuttaa sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai se saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä, kun sitä käytetään tiettyjen lääkkeiden kanssa [esim. metadoni, (käytetään kivunlievitykseen ja osana huumeidenkäyttäjien vieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), vakavien psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät psykoosilääkkeet].

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin yllä mainituista lääkkeistä. Xtandin tai muun käyttämäsi lääkkeen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Xtandi ei ole tarkoitettu naisille.** Tämä lääke saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä. Naisten, jotka ovat raskaana, voivat tulla raskaaksi tai imettävät, ei pidä käyttää tätä valmistetta.
- Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, käytä kondomia ja muuta tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia syntymättömän lapsen suojaamiseksi.
- Naispuolinen hoitaja, ks. kohta 3. Miten Xtandia käytetään.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xtandilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Xtandi-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu epileptisiä kohtauksia. Jos sinulla on suurentunut riski saada epileptisiä kohtauksia, keskustele lääkärin kanssa.

Xtandi sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 57,8 mg sorbitolia (sokerilaji) pehmeää kapselia kohden.

3. Miten Xtandi-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on 160 mg (4 pehmeää kapselia) kerran päivässä samaan aikaan otettuna.

Xtandin ottaminen

- Niele pehmeät kapselit kokonaisina riittävän vesimäärän kera.
- Älä pureskele, liuota tai avaa pehmeitä kapseleita ennen nielemistä.
- Xtandi voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.
- Xtandia eivät saa käsitellä muut henkilöt kuin potilas tai hänen hoitajansa. Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä vahingoittuneita tai avattuja Xtandi-kapseleita ilman suojavausteita, esim. suojakäsineitä.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä samanaikaisesti Xtandin kanssa.

Jos otat enemmän Xtandi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman pehmeän kapselin kuin mitä sinulle on määrätty, lopeta Xtandin käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin. Riskisi saada kohtauksia tai muita sivuvaikutuksia saattaa olla lisääntynyt.

Jos unohdat ottaa Xtandi-valmistetta

- Jos unohdat ottaa Xtandin tavalliseen aikaan, ota tavanomainen annoksesi niin pian kuin muistat.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta yhtenä päivänä, ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta useampana kuin yhtenä päivänä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xtandi-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinun on vaikea niellä suurikokoisia kapseleita tai sinulla on aiemmin ollut nielemishäiriöitä

Entsalutamidikapseleita ei pidä antaa potilaille, joiden on vaikea niellä suurikokoisia kapseleita tai joilla on nielemishäiriöitä. On suositeltavaa käyttää kapselien sijasta entsalutamiditabletteja.

Jos sinun on vaikea niellä suurikokoisia kapseleita tai sinulla on aiemmin ollut nielemishäiriöitä, Xtandi-kapseleiden nieleminen voi olla vaikeaa ja saatat olla vaarassa tukehtua. Voit vaihtoehtoisesti käyttää Xtandi-tabletteja. Kysy asiasta lääkäriltäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Epileptinen kohtaus

Xtandia käyttäneistä potilaista 6:lla tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 3:lla tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia.

Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat tätä lääkettä suuremman annoksen kuin mitä sinulle on suositeltu, jos käytät tiettyjä muita lääkkeitä tai jos sinulla on tavallista suurempi riski saada kohtaus.

Jos saat kohtauksen, hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Lääkärisi saattaa päättää, että sinun on lopetettava Xtandin käyttö.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin (enintään 1 henkilöllä 1 000:sta) todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

väsymys, kaatumiset, luunmurtumat, kuumat aallot, korkea verenpaine.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

päänsärky, ahdistuneisuus, kuiva iho, kutina, muistin heikkeneminen, sydämen valtimoiden tukos (iskeeminen sydänsairaus), rintojen suureneminen miehillä (gynekomastia), nännikipu, rinnan arkuus, levottomien jalkojen oireyhtymän oire (voimakas tarve liikutella jotakin ruumiinosaa, yleensä jalkaa), heikentynyt keskittyminen, muistinmenetykset, makuaistin muutos, vaikeus ajatella selkeästi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

hallusinaatiot, alhainen veren valkosolujen määrä, verikokeessa havaittava maksaentsyymiarvojen suureneminen (maksaongelmien merkki).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

lihaskipu, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu, muutokset EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), vaikeudet niellä tätä lääkettä, mukaan lukien tukehtumisriski, vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, ihoreaktio, joka aiheuttaa iholla punaisia täpliä tai läiskiä, jotka voivat muistuttaa maalitaulua tai maalitaulun keskiosaa, jossa on tummanpunainen keskikohta ja punaisia renkaita sen ympärillä (erythema multiforme), tai toinen vakava ihoreaktio, johon liittyy keuhon ilmestyviä, punertavia, ei koholla olevia, maalitaulua muistuttavia tai pyöreitä läiskiä, joiden keskustassa on usein rakkuloita, ihon kuoriutumista sekä suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumia, joita ennen voi esiintyä kuumetta ja influenssan kaltaisia oireita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä), ihottuma, oksentelu, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, verihiutaleiden väheneminen (mikä lisää verenvuotojen tai mustelmien riskiä), ripuli, vähentynyt ruokahalu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xtandi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvisessa taittopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä pehmeitä kapsелеita, jotka vuotavat, ovat vahingoittuneet tai joissa on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xtandi sisältää

- Vaikuttava aine on entsalutamidi. Yksi pehmeä kapseli sisältää 40 mg entsalutamidia.
- Pehmeän kapselin muut aineet ovat: kaprylokaproyyli-makrogoli-8-glyseridit, butyylihydroksianisoli (E320) ja butyylihydroksitolueeni (E321).
- Pehmeän kapselikuoren aineet ovat liivate, sorbitoli-sorbitaaniliuos (ks. kohta 2), glyseroli, titaanidioksidi (E171) ja puhdistettu vesi.
- Painomusteen aineet ovat musta rautaoksidi (E172) ja polyvinyyliasetaattiftalaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Pehmeät Xtandi-kapselit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, pehmeitä kapsелеita (noin 20 mm x 9 mm), joihin on toiselle puolelle kirjoitettu "ENZ".
- Kotelo sisältää 112 pehmeää kapselia neljässä 28 pehmeän kapselin läpipainotaittopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: + 420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.

Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.

Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.

Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.

Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf

Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.

Tel: + 39 (0)2 921381

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: + 30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.

Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.

Tel: + 351 21 4401300

România

S.C. Astellas Pharma SRL

Tel: + 40 (0)21 361 04 95

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

Κύπρος

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit entsalutamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandi-valmistetta
3. Miten Xtandi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xtandi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xtandi on ja mihin sitä käytetään

Xtandin sisältämä vaikuttava aine on entsalutamidi. Xtandia käytetään aikuisten miesten eturauhassyövän hoitoon

- kun hormonihoitolle tai testosteronia vähentävälle kirurgiselle hoidolle ei enää saada vastetta tai
- kun syöpä on levinnyt muualle elimistöön ja hormonihoitolle tai testosteronia vähentävälle kirurgiselle hoidolle saadaan vastetta tai
- kun potilaan eturauhanen on poistettu tai potilas on saanut aiemmin sädehoitoa ja hänen PSA-arvonsa nousee nopeasti, mutta syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja testosteronia vähentävälle hormonihoitolle saadaan vastetta.

Miten Xtandi vaikuttaa

Xtandi on lääke, joka vaikuttaa estämällä androgeeni-hormonien toimintaa (kuten testosteroni). Estämällä androgeenejä entsalutamidi pysäyttää eturauhassyöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xtandi-valmistetta

Älä käytä Xtandi-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys)

Varoitukset ja varotoimet

Epileptiset kohtaukset

Xtandia käyttäneistä potilaista 6:lla tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 3:lla tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia (ks. Muut lääkevalmisteet ja Xtandi jäljempänä olevasta kohdasta sekä kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset).

Jos käytät lääkettä, joka voi aiheuttaa kohtauksia tai alentaa kohtauskynnystä: ks. alla oleva kohta
Muut lääkevalmisteet ja Xtandi.

Jos saat kohtauksen hoidon aikana:

Hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Lääkärisi saattaa päättää, että sinun on lopetettava Xtandin käyttö.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. (Ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Uusien syöpien (toisten primaaristen pahanlaatuisten kasvaimien) riski

Xtandi-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu uusia (toisia) syöpiä, mukaan lukien virtsarakon ja paksusuolen syöpä.

Ota yhteyttä lääkäriisi mahdollisimman pian, jos huomaat maha-suolikanavan verenvuodon merkkejä, verta virtsassa tai jos tunnet usein voimakasta virtsaamistarvetta Xtandi-valmisteen käytön aikana.

Valmistemuotoon liittyvät nielemisvaikeudet

Tapauksia, joissa potilaiden on ollut vaikea niellä tätä lääkevalmistetta ja joihin on liittynyt jopa tukehtumisvaara, on raportoitu. Nielemisvaikeuksia ja tapauksia, joihin liittyi tukehtumisvaara, havaittiin useimmiten kapsleita saavilla potilailla, mikä saattaa johtua valmisteen suuremmasta koosta. Tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän vesimäärän kanssa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Xtandia

- jos sinulla on joskus esiintynyt vakavaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia Xtandi-valmisteen tai muiden lääkkeiden ottamisen jälkeen
- jos käytät veritulppien ehkäisyyn tarkoitettuja lääkkeitä (esim. varfariini, asenokumaroli, klopido greeli)
- jos käytät kemoterapiaa, esimerkiksi dosetakselia
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

Jokin sydän- tai verisuonisairaus, mukaan lukien sydämen rytmihäiriöt (arytmia) tai jos saat lääkehoitoa näihin. Riski saada sydämen rytmihäiriöitä saattaa suurentua Xtandi-hoidon aikana.

Jos olet allerginen entsalutamidille, tämä saattaa johtaa ihottumaan tai kasvojen, kielen, huulten tai kurkun turpoamiseen. Jos olet allerginen entsalutamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, älä ota Xtandia.

Xtandi-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavaa ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää. Lopeta Xtandi-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin, jos huomaat näihin kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita.

Jos jokin yllä mainituista kohdista soveltuu sinuun tai olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Xtandi

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Sinun on tiedettävä käyttämiesi lääkkeiden nimet. Pidä niistä mukanas listaa, jonka voit näyttää lääkärille, kun sinulle määrätään uutta lääkettä. Sinun ei pidä aloittaa tai lopettaa mitään lääkitystä ennen kuin olet keskustellut Xtandia määränneen lääkärin kanssa.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Samanaikainen käyttö Xtandin kanssa saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä:

- tietyt astman ja muiden hengitystiesairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. aminofylliini, teofylliini)
- tietyt psyykkisten häiriöiden, kuten masennuksen ja skitsofrenian, hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. klotsapiini, olantsapiini, risperidoni, tsiprasidoni, bupropioni, litium, klooripromatsiini, mesoridatsiini, tioridatsiini, amitriptyliini, desipramiini, doksepiini, imipramiini, maprotiliini, mirtatsapiini)
- tietyt kipulääkkeet (esim. petidiini).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä. Nämä lääkkeet saattavat vaikuttaa Xtandin tehoon tai Xtandi saattaa vaikuttaa niiden tehoon.

Näitä ovat tietyt lääkkeet, joita käytetään:

- kolesterolin alentamiseen (esim. gemfibrotsiili, atorvastatiini, simvastatiini)
- kivun hoitoon (esim. fentanyl, tramadoli)
- syövän hoitoon (esim. kabatsitakseli)
- epilepsian hoitoon (esim. karbamatsepiini, klonatsepaami, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- tiettyjen psyykkisten häiriöiden, kuten vaikean ahdistuksen tai skitsofrenian, hoitoon (esim. diatsepaami, midatsolaami, haloperidoli)
- unihäiriöiden hoitoon (esim. tsolpideemi)
- sydänsairauksiin tai verenpaineen alentamiseen (esim. bisoprololi, digoksiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, propranololi, verapamiili)
- tulehdukseen liittyvän vakavan sairauden hoitoon (esim. deksametasoni, prednisoloni)
- HIV-infektion hoitoon (esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- kilpirauhashäiriöiden hoitoon (esim. levotyroksiini)
- kihdin hoitoon (esim. kolkisiini)
- vatsavaivojen hoitoon (esim. omepratsoli)
- sydänsairauksien tai aivohalvauksen estoon (esim. dabigatraanieteksilaatti)
- elinten hylkimisreaktion estoon (esim. takrolimuusi).

Xtandi saattaa vaikuttaa sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitettuihin lääkkeisiin (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni ja sotaloli) tai se saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä, kun sitä käytetään tiettyjen lääkkeiden kanssa [esim. metadoni (käytetään kivunlievitykseen ja osana huumeidenkäyttäjien vieroitushoitoa), moksifloksasiini (antibiootti), vakavien psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät psykoosilääkkeet].

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin yllä mainituista lääkkeistä. Xtandin tai muun käyttämäsi lääkkeen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Xtandi ei ole tarkoitettu naisille.** Tämä lääke saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle tai raskauden keskeytymisen, jos raskaana olevat naiset käyttävät sitä. Naisten, jotka ovat raskaana, voivat tulla raskaaksi tai imettävät, ei pidä käyttää tätä valmistetta.
- Tämä lääke saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen.

- Jos olet sukupuoliyhteydessä sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, käytä kondomia ja muuta tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia syntymättömän lapsen suojaamiseksi.
- Naispuolinen hoitaja, ks. kohta 3. Miten Xtandia käytetään.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xtandilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Xtandi-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu epileptisiä kohtauksia. Jos sinulla on suurentunut riski saada epileptisiä kohtauksia, keskustele lääkärin kanssa.

Xtandi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (alle 23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xtandi-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on 160 mg (neljä 40 mg:n kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 80 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) kerran päivässä samaan aikaan otettuna.

Xtandin ottaminen

- Niele tabletit kokonaisina riittävän vesimäärän kera.
- Älä leikkaa, murskaa tai pureskele tabletteja ennen nielemistä.
- Xtandi voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.
- Xtandia eivät saa käsitellä muut henkilöt kuin potilas tai hänen hoitajansa. Naisten, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, ei pidä käsitellä rikkoutuneita tai vahingoittuneita Xtandi-tabletteja ilman suojarusteita, esim. suojakäsineitä.

Lääkäri voi myös määrätä sinulle muita lääkkeitä samanaikaisesti Xtandin kanssa.

Jos otat enemmän Xtandi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman tabletin kuin mitä sinulle on määrätty, lopeta Xtandin käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin. Riskisi saada kohtauksia tai muita sivuvaikutuksia saattaa olla lisääntynyt.

Jos unohdat ottaa Xtandi-valmistetta

- Jos unohdat ottaa Xtandin tavalliseen aikaan, ota tavanomainen annoksesi niin pian kuin muistat.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta yhtenä päivänä, ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.
- Jos Xtandi on jäänyt ottamatta useampana kuin yhtenä päivänä, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xtandi-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Epileptinen kohtaus

Xtandia käyttäneistä potilaista 6:lla tuhannesta ja lumelääkettä käyttäneistä alle 3:lla tuhannesta todettiin epileptisiä kohtauksia.

Kohtaukset ovat todennäköisempiä, jos otat tätä lääkettä suuremman annoksen kuin mitä sinulle on suositeltu, jos käytät tiettyjä muita lääkkeitä tai jos sinulla on tavallista suurempi riski saada kohtaus.

Jos saat kohtauksen, hakeudu lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian. Lääkärisi saattaa päättää, että sinun on lopetettava Xtandin käyttö.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Xtandi-valmistetta käyttäneillä potilailla on harvoin (enintään 1 henkilöllä 1 000:sta) todettu PRES-oireyhtymää, joka on harvinainen, aivoihin liittyvä, korjautuva tila. Jos sinulla ilmenee kouristuksia, pahenevaa päänsärkyä, sekavuutta, sokeutta tai muita näköhäiriöitä, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

väsymys, kaatumiset, luunmurtumat, kuumat aallot, korkea verenpaine

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

päänsärky, ahdistuneisuus, kuiva iho, kutina, muistin heikkeneminen, sydämen valtimoiden tukos (iskeeminen sydänsairaus), rintojen suureneminen miehillä (gynekomastia), nännikipu, rinnan arkuus, levottomien jalkojen oireyhtymän oire (voimakas tarve liikutella jotakin ruumiinosaa, yleensä jalkaa), heikentynyt keskittyminen, muistinmenetys, makuaistin muutos, vaikeus ajatella selkeästi.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

hallusinaatiot, alhainen veren valkosolujen määrä, verikokeessa havaittava maksaentsyymiarvojen suureneminen (maksaongelmien merkki).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

lihaskipu, lihasspasmit, lihasheikkous, selkäkipu, muutokset EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen), vaikeudet niellä tätä lääkettä, mukaan lukien tukehtumisriski, vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, ihoreaktio, joka aiheuttaa iholla punaisia täpliä tai läiskiä, jotka voivat muistuttaa maalitaulua tai maalitaulun keskiosaa, jossa on tummanpunainen keskikohta ja punaisia renkaita sen ympärillä (erythema multiforme), tai toinen vakava ihoreaktio, johon liittyy kehoon ilmestyviä, punertavia, ei koholla olevia, maalitaulua muistuttavia tai pyöreitä läiskiä, joiden keskustassa on usein rakkuloita, ihon kuoriutumista sekä suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumia, joita ennen voi esiintyä kuumetta ja influenssan kaltaisia oireita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä), ihottuma, oksentelu, kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, verihiutaleiden väheneminen (mikä lisää verenvuotojen tai mustelmien riskiä), ripuli, vähentynyt ruokahalu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xtandi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvisessa taittopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xtandi sisältää

Vaikuttava aine on entsalutamidi.

Yksi Xtandi 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg:aa entsalutamidia.

Yksi Xtandi 80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg:aa entsalutamidia.

Tabletin muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: hypromelloosiasetaattisukkinaatti, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.
- Tabletin pinnoite: hypromelloosi, talkki, makrogoli (8000), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xtandi 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on painettu E 40. Kotelo sisältää 112 tablettia neljässä 28 tabletin läpipainotaittopakkauksessa.

Xtandi 80 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on painettu E 80. Kotelo sisältää 56 tablettia neljässä 14 tabletin läpipainotaittopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

Valmistaja

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta
<http://www.ema.europa.eu/>.