

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido (*enzalutamidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 57,8 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Baltos (balkšvos) pailgos minkštosios kapsulės (apytiksliai 20 mm x 9 mm) su vienoje pusėje juodu užrašu „ENZ“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xtandi skirtas:

- kaip monoterapija arba kartu su androgenų deprivacijos terapija suaugusių vyrų, sergančių didelės biocheminio atkryčio (BA) rizikos nemetastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu (nmHJPV), kuriems negali būti taikoma gelbstinti spindulinė terapija, gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- kartu su androgenų deprivacijos terapija metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu (mHJPV) sergančių suaugusių vyrų gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- didelės progresavimo rizikos nemetastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV) sergančių suaugusių vyrų gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusiu KAPV sergančių suaugusių vyrų, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją, gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusiu KAPV sergančių suaugusių vyrų, kurių liga progresavo gydymo docetakseliu laikotarpiu arba po jo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enzalutamidą paskirti ir gydymą stebėti turi gydymo nuo prostatos vėžio patirties įgijęs gydytojas specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg enzalutamido (keturios 40 mg minkštosios kapsulės), vartojama per burną vieną kartą per parą.

Pacientams, kurie serga KAPV arba mHJPV ir kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu.

Pacientai, sergantys didelės BA rizikos nmHJPV, gali būti gydomi Xtandi su LHAH analogu arba be jo. Pacientams, gydomiems Xtandi su LHAH analogu arba be jo, gydymas gali būti sustabdytas, jei po 36 gydymo savaičių PSA koncentracija neaptinkama ($< 0,2$ ng/ml). Gydymą reikia vėl pradėti, kai pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta radikali prostatektomija, PSA koncentracija padidėja iki $\geq 2,0$ ng/ml, arba kai pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta pirminė spindulinė terapija, PSA koncentracija padidėja iki $\geq 5,0$ ng/ml. Jei po 36 gydymo savaičių PSA aptinkamas ($\geq 0,2$ ng/ml), gydymą reikia tęsti (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas nesuvartoja Xtandi įprastu laiku, paskirtą dozę reikia suvartoti kuo arčiau įprasto laiko. Jeigu pacientas nesuvartoja dozės per visą parą, gydymą reikia tęsti kitą parą įprasta paros doze.

Jeigu pacientui pasireiškė ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba netoleruojama nepageidaujama reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti vienai savaitei arba kol simptomai palengvės iki ≤ 2 laipsnio, tada vėl vartoti tokią pačią ar, jeigu reikia, mažesnę dozę (120 mg arba 80 mg).

Vartojimas kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais

Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą. Nustojus kartu skirti stiprų CYP2C8 inhibitorių, reikia vėl vartoti ankstesnę, prieš skiriant stiprų CYP2C8 inhibitorių vartotą enzalutamido dozę (žr. 4.5 skyrių).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Reikia atsargiai skirti vaistinį preparatą pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus arba kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Enzalutamidas nėra skirtas vaikų populiacijai pagal suaugusių vyrų, sergančių KAPV, mHJPV arba didelės BA rizikos nmHJPV, gydymo indikaciją.

Sunkumas ryjant / pacientų, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi disfagija, populiacija

Pacientams, kuriems sunku nuryti dideles kapsules, ar pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi disfagija, enzalutamidas taip pat tiekiamas tabletėmis (40 mg ir 80 mg).

Vartojimo metodas

Xtandi skirtas vartoti per burną. Minkštųjų kapsulių negalima kramtyti, tirpinti ar atidaryti, jas reikia nuryti visas, užgeriant pakankamu kiekiu vandens, ir galima vartoti valgant arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 ir 6.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukulių rizika

Enzalutamido vartojimas gali būti susijęs su traukuliais (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie patiria traukulius, sprendimas tęsti gydymą priimamas kiekvienu atveju atskirai.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi gydomiems pacientams pasireiškė laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) (žr. 4.8 skyrių). LUES yra retas, grįžtamas, nervų sistemos sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai atsirandančiais simptomais: traukuliais, galvos skausmu, sumišimu, aklumu ir kitokiais regėjimo bei neurologiniais sutrikimais, susijusiais arba nesusijusiais su hipertenzija. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia LUES, rekomenduojama nutraukti gydymą Xtandi.

Antras pirminis navikas

Pranešta apie antro pirminio naviko atvejus pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems enzalutamidu. III fazės klinikiniuose tyrimuose dažniausiai pranešti nepageidaujami reiškiniai enzalutamidu gydytų pacientų grupėje, ir pasireiškė dažniau nei placebo grupėje, buvo šlapimo pūslės vėžys (0,3 %), storosios žarnos adenokarcinoma (0,2 %), pereinamųjų ląstelių karcinoma (0,2 %) ir piktybinė melanoma (0,2 %).

Pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami turi kreiptis į gydytoją, jei gydymo enzalutamidu metu pastebi kraujavimo iš virškinamojo trakto požymių, makroskopinę hematuriją arba kitų simptomų, tokių, kaip dizurija ar staigus varymas šlapintis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali mažinti dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (pavyzdžiai išvardinti 4.5 skyriuje). Prieš pradėdant gydymą enzalutamidu, reikia peržiūrėti visų kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveikas. Enzalutamido vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra daugumos metabolinių fermentų ar nešiklių substratas (žr. 4.5 skyrių), paprastai reikia vengti, jeigu šių vaistinių preparatų terapinis poveikis pacientui yra labai svarbus ir jei koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje nėra lengva.

Reikia vengti enzalutamido skirti kartu su varfarinu ar kumarino tipo antikoagulantais. Jeigu Xtandi skiriamas kartu su antikoaguliantu, kurį metabolizuoja CYP2C9 (pvz., varfarinas arba acenokumarolis), reikia papildomai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes enzalutamidas šiai pacientų populiacijai netirtas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose. Klinikinė šio reiškinio reikšmė lieka nežinoma. Tačiau tikėtinas ilgesnis laikas, reikalingas pusiausvyrinės apykaitos koncentracijai pasiekti, ir gali praeiti daugiau laiko iki maksimalaus farmakologinio poveikio pasireiškimo, taip pat iki fermentų indukcijos pradžios ir sumažėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Dabartinė širdies ir kraujagyslių liga

Atliekant III fazės tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, neseniai patyrę miokardo infarktą (per pastaruosius 6 mėnesius) arba neseniai sirgę nestabiliąja krūtinės angina (per pastaruosius 3 mėnesius), sergantys III arba IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (išskyrus atvejus, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) $\geq 45\%$), bradikardija arba nekontroliuojama hipertenzija. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu Xtandi skiriamas šiems pacientams.

Androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą

Pacientams, kuriems anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizika, taip pat pacientams, kurie vartoja kitus QT intervalą pailginančius vaistus (žr. 4.5 skyrių), prieš pradedant gydyti Xtandi, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant ir galimą *torsade de pointes* riziką.

Vartojimas, kai skiriama chemoterapija

Xtandi saugumas ir veiksmingumas vartojant tuo metu, kai skiriama citotoksinė chemoterapija, nenustatytas. Kartu vartojamas enzalutamidas kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio farmakokinetikai neturi (žr. 4.5 skyrių), tačiau padažnėjusio docetakselio sukeltos neutropenijos pasireiškimo negalima atmesti.

Sunkios odos reakcijos

Gydant enzalutamidu, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, kuris gali būti pavojingas gyvybei arba baigtis mirtimi.

Skiriant gydymą pacientus reikia informuoti apie jų požymius ir simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia odos reakcijų.

Jei atsiranda šią reakciją rodančių požymių ir simptomų, enzalutamido vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir apsvarstyti tinkamą alternatyvų gydymą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant enzalutamidu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai, kurie neapsiriboja tik pastebėtu išbėrimu ar veido, liežuvio, lūpų ir ryklės edema (žr. 4.8 skyrių).

Xtandi kaip monoterapija pacientams, sergantiems didelės BA rizikos nmHJPV

EMBARC tyrimo rezultatai rodo, kad Xtandi kaip monoterapija ir kartu su androgenų deprivacijos terapija nėra lygiavertė gydymo būdai pacientams, sergantiems didelės rizikos BCR nmHSPC (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Xtandi kartu su androgenų deprivacijos terapija yra laikomas pirmenybiniu gydymo būdu, išskyrus atvejus, kai kartu taikoma androgenų deprivacijos terapija gali sukelti nepriimtina toksinį poveikį ar riziką.

Disfagija, susijusi su vaistinio preparato forma

Gauta pranešimų apie pacientus, kuriems Xtandi buvo sunku nuryti, įskaitant pranešimus apie springimo atvejus. Apie sunkumą ryjant ir springimo atvejus dažniausiai buvo pranešama vartojant vaistinio preparato kapsules, todėl springimo atvejai galėjo būti susiję su didesniu jų dydžiu. Pacientams reikėtų patarti kapsulę nuryti visą, užgeriant pakankamu kiekiu vandens.

Pacientams, kuriems sunku nuryti dideles kapsules, ar pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi disfagija, enzalutamido rekomenduojama vartoti ne kapsulių, o tablečių forma.

Pagalbinės medžiagos

Xtandi minkštojoje kapsulėje yra 57,8 mg sorbitolio (E420).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikimybė, kad kiti vaistiniai preparatai gali turėti įtakos enzalutamido poveikiui

CYP2C8 inhibitoriai

CYP2C8 vaidina svarbų vaidmenį šalinant enzalutamidą ir sudarant veiklų jo metabolitą. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilį (600 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC (plotas po koncentracijos ir laiko kreive) padidėjo 326 %, o enzalutamido C_{max} (maksimali koncentracija) sumažėjo 18 %. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 77 %, o C_{max} sumažėjo 19 %. Gydant enzalutamidu reikia vengti stiprių CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba vartoti atsargiai. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

CYP3A4 vadina mažesnę vaidmenį enzalutamido metabolizme. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP3A4 inhibitorių itrakonazolą (200 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC padidėjo 41 %, o C_{max} nepakito. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 27 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia.

CYP2C8 IR CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą vidutinio stiprumo CYP2C8 ir stiprų CYP3A4 induktorių rifampiną (600 mg vieną kartą per parą), enzalutamido ir veikliojo metabolito AUC sumažėjo 37 %, o C_{max} nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

Tikimybė, kad enzalutamidas gali turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Fermentų indukcija

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir skatina daugumos fermentų ir nešiklių sintezę. Todėl tikėtina sąveika su dauguma dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratas. Gali reikšmingai sumažėti jų koncentracija plazmoje ir dėl to gali išnykti arba sumažėti klinikinis poveikis. Taip pat yra rizika, kad padidės veikliųjų metabolitų gamyba. Fermentai, kurie gali būti skatinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnyne, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir uridin5'-difosfo-gliukuronoziltransferazė (UGT – gliukuronidus konjuguojantys fermentai). Taip pat gali būti skatinami ir kai kurie nešikliai, pvz., su atsparumu daugeliui vaistų susijęs baltymas 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) ir organinio anijono nešiklis polipeptidas 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1).

Tyrimai *in vivo* parodė, kad enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius ir vidutinio stiprumo CYP2C9 bei CYP2C19 induktorius. Enzalutamidą (160 mg kartą per parą) skiriant kartu su vienkartinę jautrių CYP substratų doze pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, 86 % sumažėjo midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC, 56 % sumažėjo S-varfarino (CYP2C9 substratas) AUC ir 70 % sumažėjo omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC. Taip pat galima indukuoti UGT1A1. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV), Xtandi (160 mg kartą per parą), kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio (75 mg/m² infuzija kas 3 savaites) farmakokinetikai neturėjo. Docetakselio AUC sumažėjo 12 % [geometrinio vidurkio dažnis (GVD) = 0,882 (90 % PI: 0,767; 1,02)], C_{max} sumažėjo 4 % [GVD = 0,963 (90 % PI: 0,834; 1,11)].

Tikėtina sąveika su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie šalinami metabolizuojant arba per aktyvųjį nešiklį. Jeigu pacientui šių vaistinių preparatų terapinis poveikis labai svarbus, o koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje koreguoti nėra lengva, reikia jų vengti

arba vartoti atsargiai. Tikėtina, kad paskyrus paracetamolio padidės kepenų funkcijos sutrikimo rizika pacientams, kurie gydomi fermentų induktoriais.

Vaistinių preparatų, kurie gali sąveikauti, grupės (sąrašas negalutinis):

- Analgetikai (pvz., fentanilis, tramadolis)
- Antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas)
- Vaistiniai preparatai nuo vėžio (pvz., kabazitakselis)
- Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis)
- Vaistiniai preparatai nuo psichozės (pvz., haloperidolis)
- Antitromboziniai preparatai (pvz., acenokumarolis, varfarinas, klopidoogrelis)
- Beta adrenoblokatoriai (pvz., bisoprololis, propranololis)
- Kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis)
- Širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas)
- Kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, prednizolonas)
- ŽIV antivirusiniai preparatai (pvz., indinaviras, ritonaviras)
- Migdomieji preparatai (pvz., diazepamai, midazolamas, zolpidemas)
- Imunosupresantai (pvz., takrolimusas)
- Protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas)
- CYP3A4 metabolizuojami statinai (pvz., atorvastatinas, simvastatinas)
- Skydliaukės preparatai (pvz., levotiroksinas)

Enzalutamido visas indukcijos potencialas gali nepasireikšti, iki praėjus apytiksliai 1 mėnuo nuo gydymo pradžios ir bus pasiekta pastovi enzalutamido koncentracija plazmoje, nors šio toks indukcinis poveikis gali būti pastebimas ir anksčiau. Pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kurie yra CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 substratai, pirmą gydymo enzalutamidu mėnesį reikia tirti dėl galimo farmakologinio poveikio išnykimo (arba poveikio padidėjimo atvejais, kai susidaro veiklieji metabolitai) ir apsvaistyti dozės koregavimą, jeigu reikia. Atsižvelgiant į ilgą enzalutamido pusinės eliminacijos periodą (5,8 dienos, žr. 5.2 skyrių), fermentų poveikis gali išlikti vieną mėnesį arba ilgiau po to, kai enzalutamido vartojimas nutraukiamas. Kai nutraukiamas gydymas enzalutamidu, gali reikėti palaipsniui mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

CYP1A2 ir CYP2C8 substratai

Enzalutamidas (160 mg kartą per parą) nesukelia kliniškai reikšmingo kofeino (CYP1A2 substrato) ar pioglitazono (CYP2C8 substrato) AUC ar $C_{\max}$ pokyčio. Pioglitazono AUC padidėja 20 %, o $C_{\max}$ sumažėja 18 %. Kofeino AUC ir $C_{\max}$ sumažėja atitinkamai 11 % ir 4 %. Kai kartu su Xtandi skiriamas CYP1A2 ar CYP2C8 substratas, dozės koreguoti nereikia.

P-gp substratai

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas gali būti šalinimo nešiklio P-gp inhibitorius. Silpnas enzalutamido slopinamasis poveikis P-gp nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo nustatytas atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo prostatos vėžiu sergantys pacientai, kurie prieš enzalutamido vartojimą ir kartu su juo vartojo vienkartinę geriamąją bandomojo P-gp substrato digoksino dozę (160 mg enzalutamido dozė buvo vartojama kartą per parą mažiausiai 55 paras prieš šių vaistinių preparatų vartojimą kartu). Digoksino AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 33 % ir 17 %. Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatranas, eteksilas, digoksinas), kai jie skiriami kartu su Xtandi, reikia vartoti atsargiai ir gali tekti koreguoti dozę, kad būtų palaikoma optimali koncentracija plazmoje.

BCRP substratai

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, enzalutamidas nesukėlė kliniškai reikšmingų bandomojo atsparumo krūties vėžiui baltymo (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) substrato rozuvastatino ekspozicijos pokyčių pacientams, sergantiems prostatos vėžiu ir vartojusiems vienkartinę geriamąją rozuvastatino dozę prieš enzalutamido vartojimą ir kartu su juo (160 mg enzalutamido dozė buvo vartojama kartą per parą mažiausiai 55 paras prieš šių vaistinių preparatų vartojimą kartu).

Rozuvastatino AUC sumažėjo 14 %, o $C_{\max}$ padidėjo 6 %. Jei BCRP substratas vartojamas kartu su Xtandi, dozės koreguoti nereikia.

MRP2, OAT3 ir OCT1 substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, negalima atmesti MRP2 (žarnyne) bei 3 organinio anijonų nešiklio (OAT3) ir 1 organinio katijonų nešiklio (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (sisteminė sąveika) slopinimo tikimybės. Teoriškai taip pat įmanoma šių nešiklių indukcija, o galutinis poveikis kol kas nežinomas.

Vaistiniai preparatai, kurie pailgina QT intervalą

Nuo tada kai androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą, Xtandi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais pailginančiais QT intervalą ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsade de pointes* tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiais vaistiniais preparatais, metadonu, moksifloksacinu, antipsichoziniais vaistais ir t.t., turi būti kruopščiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Maisto poveikis enzalutamido poveikiui

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido ekspozicijos dydžiui. Klinikinių tyrimų metu Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Nėra duomenų su žmonėmis apie Xtandi vartojimą nėštumo laikotarpiu ir šis vaistinis preparatas neskirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims. Vaistinio preparato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali pakenkti vaisiui ar sukelti persileidimą (žr. 4.3, 5.3 ir 6.6 skyrius).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar enzalutamido ar jo metabolitų yra spermoje. Gydymo enzalutamidu laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su nėščia moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą. Gydymo laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su vaisingo amžiaus moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą arba kitą kontracepcijos metodą. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Enzalutamido negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3, 5.3 ir 6.6 skyrius).

Žindymas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Nežinoma, ar enzalutamido išsiskiria į motinos pieną. Enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad enzalutamidas turi įtakos žiurkių ir šunų patinų reprodukcinei sistemai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xtandi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai, nes buvo pranešta apie psichines ir neurologines reakcijas, įskaitant traukulius (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti apie galimą psichinių ir neurologinių reakcijų riziką vairuojant ir valdant mechanizmus. Enzalutamido poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra astenija/nuovargis, karščio pylimas, hipertenzija, lūžiai ir pargriuvimai. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra išeminė širdies liga ir traukuliai.

Traukuliai pasireiškė 0,6 % pacientų, gydytų enzalutamidu, 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir 0,3 % pacientų, gydytų bikalutamidu.

Gauta pranešimų apie retus laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromo atvejus enzalutamidu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie gydant enzalutamidu pasireiškusį Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija ir dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas: leukopenija, neutropenija Dažnis nežinomas*: trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: veido edema, liežuvio edema, lūpų edema, ryklės edema
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas: nerimas Nedažnas: regos haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas: galvos skausmas, atminties sutrikimas, amnezija, dėmesio sutrikimas, disgeuzija, neramių kojų sindromas, pažinimo funkcijų sutrikimas Nedažnas: traukuliai [¥] Dažnis nežinomas*: laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Dažnas: išeminė širdies liga [†] Dažnis nežinomas*: QT pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas: karščio pylimas, hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnis nežinomas*: disfagija [∞] , pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas: odos sausumas, niežėjimas Dažnis nežinomas*: daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas: lūžiai [‡] Dažnis nežinomas*: mialgija, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas: ginekomastija, spenelių skausmas [#] , krūtų jautrumas [#]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas: astenija, nuovargis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažnas: pargriuvimai

* Savanoriški pranešimai po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

¥ Vertintos siauros standartinės MedDRA užklausos (SMQs) dėl „traukulių“, įskaitant traukulius, generalizuotus toninius-kloninius (*grand-mal*) traukulius, sudėtinius dalinius traukulius, dalinius traukulius ir epilepsinę būklę. Tai apima taip pat retus atvejus traukulių, kurie komplikavosi mirtimi.

† Vertintos siauros SMQs dėl „miokardo infarkto“ ir „kitų išeminės širdies ligų“, įskaitant pirmenybinius terminus, kurie buvo stebimi mažiausiai dviems pacientams atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose III fazės tyrimuose, tokius kaip: krūtinės angina, koronarinė širdies liga, miokardo infarktas, ūminis miokardo infarktas, ūminis koronarinis sindromas, nestabili krūtinės angina, išeminė širdies liga ir koronarinių arterijų aterosklerozė.

‡ Apima visus pirmenybinius terminus, susijusius su žodžiu „lūžiai“ kauluose.

Nepageidaujamos reakcijos vartojant enzalutamidą kaip monoterapiją.

∞ Gauta pranešimų apie disfagiją, įskaitant pranešimus apie springimo atvejus. Apie šių abiejų tipų atvejus dažniausiai buvo pranešama vartojant vaistinio preparato kapsules, todėl jie galėjo būti susiję su didesniu jų dydžiu (žr. 4.4 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Traukuliai

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose 31 pacientas (0,6 %) iš 5 110 pacientų, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius, tuo tarpu keturi pacientai, vartoję placebo (0,1 %), ir vienas pacientas (0,3 %), gydytas bikalutamidu, patyrė traukulius. Atrodo, kad svarbus prognostinis traukulių rizikos požymis yra dozė. Tai rodo ikiklinikiniai duomenys ir dozės didinimo tyrimo duomenys. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose nedalyvavo pacientai, kurie anksčiau buvo patyrę traukulių arba kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksniai.

Vienos grupės tyrime 9785-CL-0403 (UPWARD) vertinant traukulių paplitimą pacientams, kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksniai (iš kurių 1,6 % anksčiau buvo patyrę traukulius), 8 iš 366 (2,2 %) pacientų, gydytų enzalutamidu, patyrė traukulius. Vidutinė gydymo trukmė buvo 9,3 mėnesio.

Mechanizmas, kaip enzalutamidas galėtų mažinti traukulių slenkstį, nežinomas, tačiau gali būti susijęs su duomenimis iš *in vitro* tyrimų, per kuriuos įrodyta, kad enzalutamidas ir aktyvieji metabolitai jungiasi prie GABA receptorių chloro jonų kanalų ir gali slopinti jų aktyvumą.

Išeminė širdies liga

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose 3,5 % pacientų, gydytų enzalutamidu ir androgenų deprivacijos terapija, pasireiškė išeminė širdies liga, lyginant su 2 % pacientų, vartojusių placebo kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT). Keturiolikai (0,4 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su ADT, ir 3 (0,1 %) pacientams, vartojusiems placebo kartu su ADT, buvo išeminės širdies ligos atvejų, kurie pasibaigė mirtimi.

EMBARC tyrimo metu išeminė širdies liga pasireiškė 5,4 % pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 9 % pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. Nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu, nebuvo išeminės širdies ligos atvejų, kurie būtų pasibaigę mirtimi; vienam (0,3 %) pacientui, gydytam enzalutamido monoterapija, buvo išeminės širdies ligos atvejis, kuris pasibaigė mirtimi.

Ginekomastija

EMBARC tyrimo metu ginekomastija (visų laipsnių) buvo pastebėta 29 iš 353 (8,2 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 159 iš 354 (44,9 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio ginekomastija nebuvo pastebėta nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir buvo pastebėta 3 (0,8 %) pacientams, kurie buvo gydomi enzalutamido monoterapija.

Spenelių skausmas

EMBARC tyrimo metu spenelių skausmas (visų laipsnių) buvo pastebėtas 11 iš 353 (3,1 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 54 iš 354 (15,3 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio spenelių skausmas nebuvo pastebėtas nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu arba enzalutamido monoterapija.

Krūtų jautrumas

EMBARC tyrimo metu krūtų jautrumas (visų laipsnių) buvo pastebėtas 5 iš 353 (1,4 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 51 iš 354 (14,4 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio krūtų jautrumas nebuvo pastebėtas nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu arba enzalutamido monoterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Enzalutamidas neturi priešnuodžio. Perdozavus reikia nutraukti gydymą enzalutamidu ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, atsižvelgiant į 5,8 paros pusinės eliminacijos periodą. Perdozavus pacientams gali padidėti traukulių rizika.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hormonų antagonistai ir susiję preparatai, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB04.

Veikimo mechanizmas

Žinoma, kad prostatos vėžys yra jautrus androgenams ir reaguoja į androgeninių receptorių signalo slopinimą. Nepaisant mažo ar net neaptinkamo androgenų lygio serume, androgenų receptorių signalo siuntimas toliau skatina ligos progresavimą. Kad būtų stimuliuojamas naviko ląstelių dauginimasis per androgeninius receptorius, reikia tinkamos branduolių lokalizacijos ir DNR sujungimo. Enzalutamidas yra stiprus androgeninių receptorių signalų inhibitorius, blokuojantis kelis androgeninių receptorių signalų patfiziologinio kelio etapus. Enzalutamidas visiškai nuslopina androgenų jungimąsi prie androgenų receptorių, ir todėl slopina branduolinę aktyvintų receptorių translokaciją ir aktyvintų androgeninių receptorių sąveiką su DNR net esant padidėjusiai androgeninių receptorių išraiškai ir antiandrogenams atspariose prostatos vėžio ląstelėse. Gydymas enzalutamidu sumažina prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir gali sukelti vėžio ląstelių žūtį ir naviko regresavimą. Iki klinikiniuose tyrimuose enzalutamidas nepasižymėjo androgeninių receptorių agonistų aktyvumu.

Farmakodinaminis poveikis

3 fazės klinikiniame tyrime (AFFIRM) tiriant pacientus, kuriems nebuvo veiksminga ankstesnė chemoterapija docetakseliu, 54 % pacientų, gydytų enzalutamidu, palyginti su 1,5 % pacientų, kurie buvo gydyti placebo, mažiausiai 50 % nuo pradinio lygio sumažėjo prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracija.

Kitame 3 fazės klinikiniame tyrime (PREVAIL) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

2 fazės klinikiniame tyrime (TERRAIN) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 82,1 % palyginti su 20,9 % (skirtumas = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Vienos grupės tyrime (9785-CL-0410) 22,4 % pacientų, kurie anksčiau mažiausiai 24 savaites buvo gydyti abirateronu (kartu su prednizolonu), PSA koncentracija sumažėjo ≥ 50 % nuo pradinio lygio. Pagal ankstesnę chemoterapijos taikymo istoriją, pacientų, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija ir kuriems buvo taikyta chemoterapija, grupėse pacientų su PSA koncentracijos sumažėjimu ≥ 50 % dalis buvo atitinkamai 22,1 % ir 23,2 %.

MDV3100-09 (STRIVE) klinikiniame tyrime nemetastazavusiu ir metastazavusiu KAPV sergančių pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu, bendras patvirtintas PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 81,3 % palyginti su 31,3 % (skirtumas = 50,0 %, $p < 0,0001$).

MDV3100-14 (PROSPER) klininiame tyrime nemetastazavusių KAPV sergančių pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu, patvirtintas PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip $\geq 50\%$ sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 76,3 % palyginti su 2,4 % (skirtumas = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enzalutamido veiksmingumas pacientams, sergantiems progresavusiu prostatos vėžiu, kuriems taikant androgenų deprivacijos terapiją (LHAH analogu arba po orchektomijos) liga progresavo, buvo vertinamas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentrinuose III fazės klininiuose tyrimuose (MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)). PREVAIL tyrime dalyvavo metastazavusių KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, AFFIRM tyrime dalyvavo metastazavusių KAPV sergantys pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį, PROSPER tyrime dalyvavo nemetastazavusių KAPV sergantys pacientai. Veiksmingumas pacientams, sergantiems mHJPV, buvo nustatytas atliekant vieną atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą daugiacentrį III fazės klinikinį tyrimą [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Veiksmingumas pacientams, sergantiems didelės BA rizikos nmHJPV, buvo nustatytas atliekant kitą atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamą daugiacentrį III fazės klinikinį tyrimą [MDV3100-13 (EMBARK)]. Visi pacientai buvo gydomi LHAH analogu arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchektomija, jei nenurodyta kitaip.

Aktyvaus gydymo grupėse buvo skiriama 160 mg Xtandi vieną kartą per parą vartojant per burną. Visuose penkiuose klininiuose tyrimuose (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ir PREVAIL) kontrolinėje grupėje pacientai vartojo placebo ir nebuvo reikalaujama, kad pacientai vartotų prednizoną.

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Todėl visuose penkiuose tyrimuose pacientams buvo rekomenduota vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo sustabdymo arba nutraukimo kriterijai.

MDV3100-13 (EMBARK) tyrimas (didelės BA rizikos nemetastazavusių HJPV sergantys pacientai)

EMBARK tyrime dalyvavo 1 068 pacientai, sergantys didelės BA rizikos nmHJPV, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1 gydymui 160 mg enzalutamido dozėmis po vieną kartą per parą vartojant per burną kartu su ADT ($N = 355$), atvirąja 160 mg enzalutamido monoterapija po vieną kartą per parą vartojant per burną ($N = 355$) arba placebo po vieną kartą per parą vartojant per burną kartu su ADT ($N = 358$) (ADT apibūdinama kaip leuprolidas). Visiems pacientams anksčiau buvo taikytas radikalus gydymas: radikali prostatektomija ar spindulinė terapija (įskaitant brachiterapiją) arba ir viena, ir kita. Pacientams, atlikus koduotą nepriklausomą centrinę apžiūrą (angl. *blinded independent central review* (BICR)), turėjo būti patvirtinta nemetastazavusi liga ir didelė biocheminio atkryčio rizika (apibrėžta kaip PSA dvigubėjimo laikas ≤ 9 mėn.). Taip pat buvo reikalaujama, kad pacientų, kuriems anksčiau kaip pirminis prostatos vėžio gydymas buvo atlikta radikali prostatektomija (su spinduline terapija arba be jos), PSA koncentracija būtų ≥ 1 ng/ml arba, jei anksčiau buvo taikyta tik spindulinė terapija, PSA koncentracija bent 2 ng/ml viršytų žemiausią lygį. Pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta prostatektomija ir kuriems, tyrėjo vertinimu, buvo galima taikyti gelbstinčią spindulinę terapiją, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Pacientai buvo stratifikuoti pagal PSA koncentraciją atrankos metu (≤ 10 ng/ml, palyginti su > 10 ng/ml), PSA dvigubėjimo laiką (≤ 3 mėn., palyginti su nuo > 3 iki ≤ 9 mėn.) ir ankstesnę hormonų terapiją (anksčiau taikyta hormonų terapija, palyginti su anksčiau netaikyta hormonų terapija). Pacientams, kurių PSA koncentracija 36-ą savaitę buvo neaptinkama ($< 0,2$ ng/ml), gydymas 37-ą savaitę buvo sustabdytas ir vėl pradėtas tada, kai pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta prostatektomija, PSA koncentracija padidėjo iki $\geq 2,0$ ng/ml, arba pacientams, kuriems prostatektomija anksčiau atlikta nebuvo, PSA koncentracija padidėjo iki $\geq 5,0$ ng/ml. Pacientams, kurių PSA koncentracija 36-ą savaitę buvo aptinkama ($\geq 0,2$ ng/ml), gydymas buvo tęsiamas be sustabdymo, kol buvo pasiekti gydymo nutraukimo visam laikui kriterijai. Gydymas buvo visam laikui nutrauktas, kai

radiografinis progresavimas buvo patvirtintas remiantis centrines apžiūros rezultatais po pirminės vietinės apžiūros.

Demografiniai tiriamųjų duomenys ir ligos charakteristikos pradinio įvertinimo metu buvo panašūs tarp trijų gydymo grupių. Amžiaus mediana atsitiktinių imčių atrankos metu buvo 69 metai (intervalas: 49,0–93,0). Dauguma pacientų bendroje populiacijoje buvo baltaodžiai (83,2 %); 7,3 % buvo azijiečiai ir 4,4 % – juodaodžiai. PSA dvigubėjimo laiko mediana buvo 4,9 mėnesio. Septyniasdešimt keturiems procentams pacientų anksčiau buvo taikyta radikali prostatektomija, 75 % pacientų anksčiau buvo taikyta spindulinė terapija (įskaitant brachiterapiją), o 49 % pacientų buvo taikyta ir viena, ir kita. Trisdešimt dviejų procentų pacientų Glisono (*Gleason*) balas buvo ≥ 8 . Tyrimo pradžioje funkcinės būklės įvertinimo balas pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ECOG) skalę 92 % tyrime dalyvavusių pacientų buvo 0 ir 8 % pacientų – 1.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti enzalutamido kartu su ADT, išgyvenamumas be metastazių (angl. *metastasis-free survival*, MFS), palyginti su pacientais, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo kartu su ADT. Išgyvenamumas be metastazių buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių atrankos iki radiografinio progresavimo arba mirties tyrimo metu, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

Daugialypio tyrimo antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki PSA progresavimo, laikas iki pirmosios antineoplastinės terapijos taikymo ir bendras išgyvenamumas. Kita daugialypio tyrimo antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti enzalutamido kaip monoterapijos, MFS, palyginti su pacientais, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo kartu su ADT.

Enzalutamidas kartu su ADT ir enzalutamido monoterapija statistiškai reikšmingai pailgino MFS, palyginti su placebo kartu su ADT. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

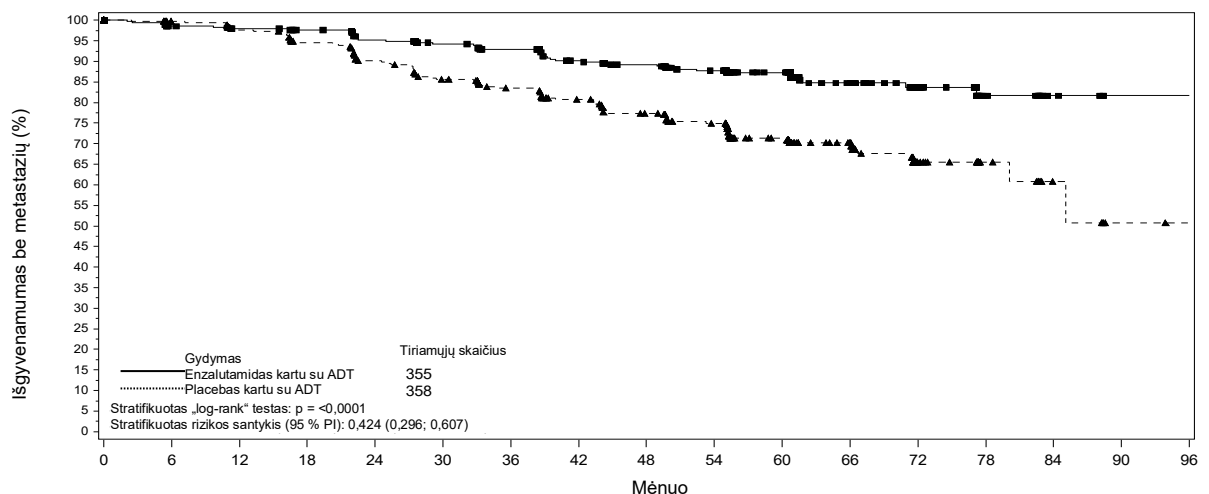
2 lentelė. EMBARK tyrimo metu gautų veiksmingumo rezultatų pacientams, gydytiems enzalutamidu kartu su ADT, placebo kartu su ADT arba enzalutamido monoterapija, santrauka (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 355)	Placebas kartu su ADT (N = 358)	Enzalutamido monoterapija (N = 355)
Išgyvenamumas be metastazių¹			
Atvejų skaičius (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (85,1; NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Laikas iki PSA progresavimo⁶			
Atvejų skaičius (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Laikas iki naujos antineoplastinės terapijos pradžios			

	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 355)	Placebas kartu su ADT (N = 358)	Enzalutamido monoterapija (N = 355)
Atvejų skaičius (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	76,2 (71,3; NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Bendras išgyvenamumas⁸			
Atvejų skaičius (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

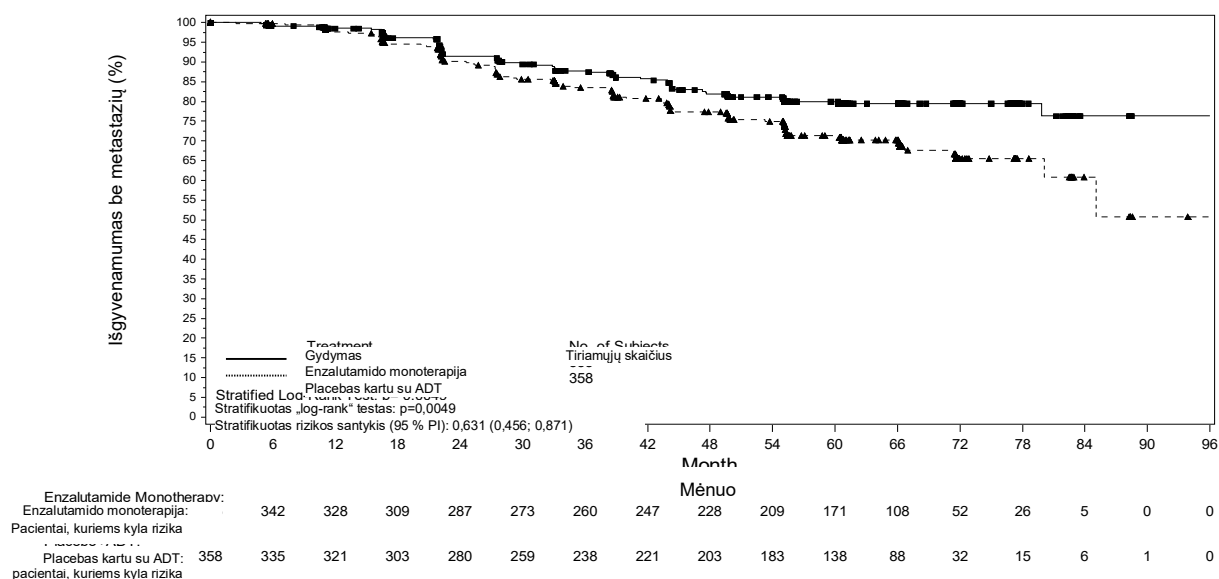
NP = nepasiekta.

1. Stebėjimo trukmės mediana – 61 mėn.
2. Remiantis anksčiausiu prasidėjusiu įvykiu (radiografiniu progresavimu arba mirtimi).
3. Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais.
4. Rizikos santykis yra paremtas Cox'o regresijos modeliu, stratifikuotu pagal PSA atrankos metu, PSA dvigubėjimo laiką ir ankstesnę hormonų terapiją.
5. Dvipusė p vertė yra paremta stratifikuotu *log-rank* testu pagal PSA atrankos metu, PSA dvigubėjimo laiką ir ankstesnę hormonų terapiją.
6. Remiantis PSA progresavimu, atitinkančiu PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijus.
7. Remiantis pirmuoju po tyrimo pradžios antineoplastinės prostatos vėžio terapijos naudojimu.
8. Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kurios duomenų fiksavimo data buvo 2023 m. sausio 31 d., o stebėjimo trukmės mediana – 65 mėn.
9. Rezultatas neatitiko iš anksto nurodyto dvipusio reikšmingumo lygmens $p \leq 0,0001$.



Enzalutamidas kartu su ADT: pacientai, kuriems kyla rizika	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Placebas kartu su ADT: pacientai, kuriems kyla rizika	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

1 pav. Kaplan-Meier MFS kreivės EMBARK tyrimo enzalutamido kartu su ADT gydymo grupėje, palyginti su placebo kartu su ADT gydymo grupe (ketinamų gydyti pacientų analizė)



2 pav. Kaplan-Meier MFS kreivės EMBARK tyrimo enzalutamido monoterapijos gydymo grupėje, palyginti su placebo kartu su ADT gydymo grupe (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Paskyrus ADT kaip enzalutamidą kartu su ADT arba kaip placebo kartu su ADT, testosterono koncentracija greitai sumažėjo iki kastracinio lygio ir išliko maža iki gydymo pertraukimo 37-ą savaitę. Gydymą pertraukus, testosterono koncentracija palaipsniui didėjo beveik iki pradinio lygio. Gydymą pradėjus pakartotinai, testosterono koncentracija vėl nukrito iki kastracinio lygio. Enzalutamido monoterapijos grupėje testosterono koncentracija padidėjo pradėjus gydymą ir grįžo į pradinį lygį gydymą pertraukus. Gydymą enzalutamidu pradėjus pakartotinai, testosterono koncentracija vėl padidėjo.

9785-CL-0335 (ARCHES) tyrimas (pacientai, sergantys metastazavusiu HJVPV)

Į ARCHES tyrimą buvo įtraukta 1 150 pacientų, sergančių mHJPV, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 gydymui enzalutamidu kartu su ADT arba placebo kartu su ADT (ADT apibūdinamas kaip LHAH analogas arba abipusė orchektomija). Pacientai vartojo enzalutamido po 160 mg vieną kartą per parą (N = 574) arba placebo (N = 576).

Buvo įtraukiami pacientai, sergantys metastazavusiu prostatos vėžiu, patvirtintu teigiama kaulų scintigrafija (dėl kaulų ligos), arba KT ar MRT nustatytais metastaziniais pažeidimais (metastazių minkštuosiuose audiniuose atvejais). Pacientai, kurių ligos išplitimas buvo tik dubens limfmazgių regione, nebuvo įtraukiami. Pacientams buvo leista skirti iki 6 gydymo docetakseliu ciklų, kai paskutinis paskyrimas buvo baigiamas per 2 mėnesius nuo pirmosios tyrimo dienos, o gydymo docetakseliu metu ar jam pasibaigus ligos progresavimo požymių nebuvo. Pacientai, turintys žinomų ar įtariamų metastazių galvos smegenyse ar aktyvų leptomeninginį išplitimą, arba kuriems yra pasireiškę traukuliai ar yra bet kokių veiksnių, galinčių sukelti traukulius, į tyrimą buvo neįtraukiami.

Demografiniai ir pradiniai ligos duomenys buvo panašūs tarp dviejų gydymo grupių. Amžiaus mediana randomizacijos metu buvo 70 metų abiejose gydymo grupėse. Dauguma pacientų bendroje populiacijoje buvo baltaodžiai (80,5 %); 13,5 % buvo azijiečiai ir 1,4 % – juodaodžiai. Tyrimo pradžioje Rytų kooperacinės onkologų grupės (ECOG) skalėje funkcinės būklės įvertinimo balas 78 % tyrime dalyvavusių pacientų buvo 0 ir 22 % pacientų – 1. Pacientai buvo stratifikuoti pagal mažą arba didelę ligos apimtį ir pagal ankstesnį prostatos vėžio gydymą docetakseliu. Trisdešimt septynių procentų pacientų ligos apimtis buvo maža, o 63 % pacientų ligos apimtis buvo didelė. Aštuonisdešimt du procentai pacientų anksčiau nebuvo gydyti docetakseliu, 2 % buvo skirti 1–5 ciklai ir 16 % buvo skirti 6 ciklai. Gydymas kartu vartojant docetakselį nebuvo leidžiamas.

Išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (angl. *radiographic progression free survival*, rPFS), remiantis nepriklausomos centrinės peržiūros rezultatais, buvo pirminė vertinamoji baigtis, apibrėžta kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmųjų objektyvių radiografinio ligos progresavimo įrodymų ar mirties (dėl bet kurios priežasties nuo randomizacijos iki 24 savaičių po tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo), priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

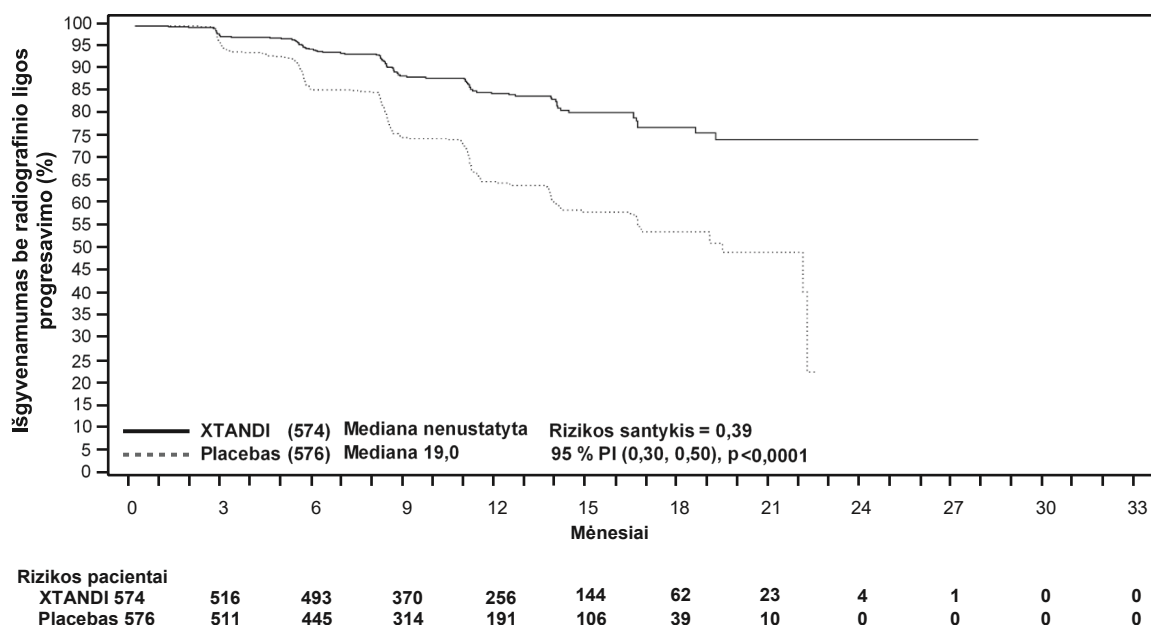
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 61 % sumažino rPFS atvejų riziką lyginant su placebo [RS = 0,39 (95 % PI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Nuoseklūs rPFS rezultatai buvo nustatyti pacientams su didelės ar mažos apimties liga, taip pat pacientams, anksčiau gydytiems arba negydytiems docetakseliu. Laiko iki rPFS pasireiškimo mediana enzalutamido grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 19,0 mėnesių (95 % PI: 16,6; 22,2).

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatų pacientams, gydytiems enzalutamidu arba placebo, santrauka ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 574)	Placebas kartu su ADT (N = 576)
Išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	NP	19,0 (16,6; 22,2)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p vertė ²	$p < 0,0001$	

NP = nepasiekta.

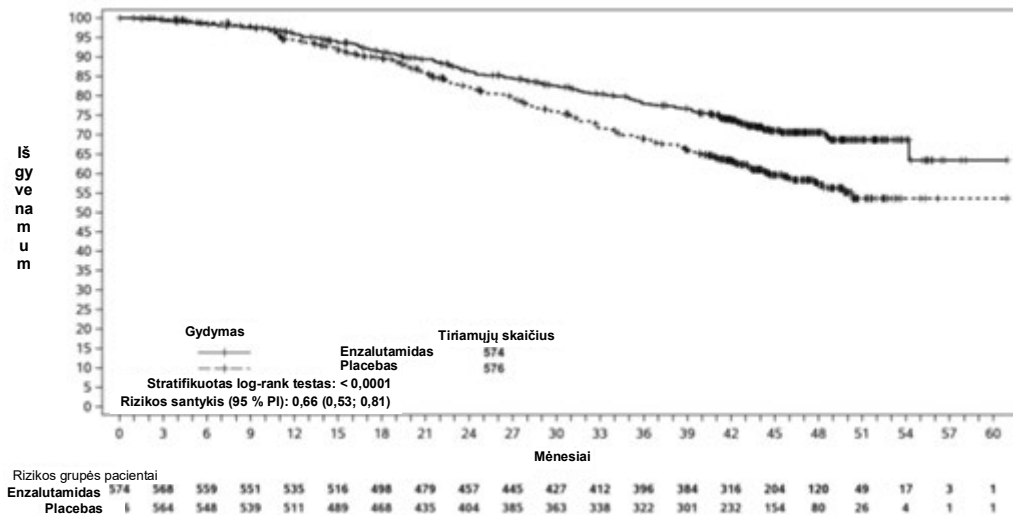
1. Apskaičiuota naudojant *Brookmeyer* ir *Crowley* metodą.
2. Stratifikuota pagal ligos apimtį (maža arba didelė) ir ankstesnį docetakselio vartojimą (taip arba ne).



3 pav. rPFS rodmens *Kaplan-Meier* kreivės ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys, vertintos tyrimo metu, apėmė laiką iki PSA progresavimo, laiką iki naujo priešnavikinio gydymo pradžios, neaptinkamą PSA koncentraciją (sumažėjimas iki $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ir objektyvaus atsako dažnį (RECIST 1.1, pagrįstą nepriklausoma duomenų peržiūra). Statistiškai reikšmingas enzalutamidu gydytų pacientų, palyginti su placebo, pagerėjimas buvo nustatytas visoms šioms antrinėms vertinamosioms baigtims.

Kita svarbiausia antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis, vertinta tyrimo metu, buvo bendrasis išgyvenamumas. Atliekant iš anksto apibrėžtą galutinę bendrojo išgyvenamumo analizę, atliktą tuomet, kai buvo nustatytos 356 mirtys, statistškai reikšmingai (34 %) mirties rizika sumažėjo toje grupėje, kurioje tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti vartoti enzalutamidą, palyginti su grupe, kurioje tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebo [RS = 0,66, (95 % PI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta nė vienoje gydymo grupėje. Apskaičiuota stebėjimo trukmės mediana visiems pacientams buvo 44,6 mėnesio (žr. 4 pav.).



4 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

MDV3100-14 (PROSPER) tyrimas (pacientai, sergantys nemetastazavusiu KAPV)

Į PROSPER tyrimą įtrauktas 1401 besimptominiu, didelės progresavimo rizikos nemetastazavusiu KAPV sergantis pacientas tęsė androgenų deprivacijos terapiją (ADT; vartojant LHAH analogą arba anksčiau atlikta abipusę orchektomiją). Įtraukimo į tyrimą reikalavimai: PSA padvigubėjimas per ≤ 10 mėnesių, PSA ≥ 2 ng/ml ir nemetastazavusios ligos patvirtinimas, įvertinus koduota nepriklausoma centrine apžiūra (angl. *blinded independent central review* (BICR)).

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, anksčiau sirgę lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją) ir pacientai, vartojantys traukulių slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Neįtraukti pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai, esant būklėms, kurios gali paskatinti traukulius ar kuriems buvo taikytas tam tikras išankstinis prostatos vėžio gydymas (pvz., chemoterapija, gydymas ketokonazolu, abiraterono acetatu, aminoglutetimidu ar/ir enzalutamidu).

Santykiu 2:1 į grupes randomizuotiems pacientams buvo skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą (N = 933) arba placebo (N = 468). Pacientai buvo stratifikuoti pagal prostatos specifinio antigeno (PSA) dvigubėjimo laiką (angl. *PSA doubling time* (PSADT): < 6 mėn. ar ≥ 6 mėn.) ir kaulus veikiančių priemonių naudojimą (taip arba ne).

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į dvi grupes. Amžiaus mediana buvo 74 metai enzalutamido grupėje ir 73 metai placebo grupėje. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (apytiksliai 71 %) buvo europidai, 16 % azijiečių ir 2 % juodaodžių. 81 % pacientų funkcinės būklės balas pagal ECOG skalę buvo 0, o 19 % pacientų – 1 pagal ECOG skalę.

Išgyvenamumas be metastazių (angl. *Metastasis-free survival*, MFS) buvo tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas nuo randomizavimo iki radiografinio progresavimo ar

mirties per 112 dienų nutraukus gydymą be radiografinio ligos progresavimo pasireiškimo, priklausomai nuo to, kas įvyko pirmiau. Tyrimo esminės antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki PSA progresavimo, laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos, bendras išgyvenamumas. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys apėmė laiką iki pirmos citotoksinės chemoterapijos ir išgyvenamumą be chemoterapijos. Rezultatai pateikti toliau (žr. 4 lentelę).

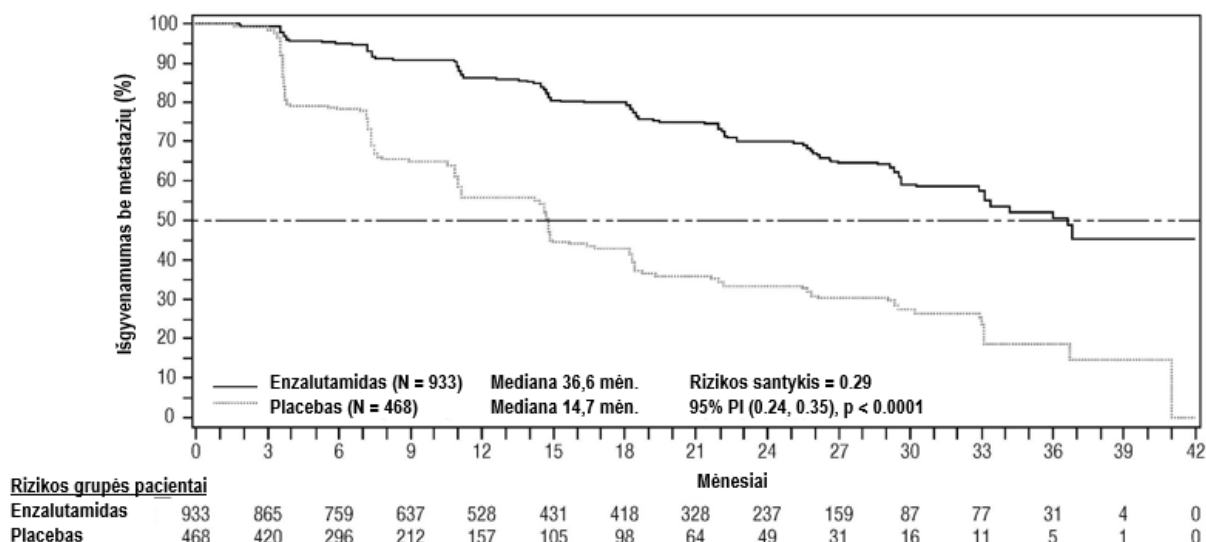
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 71 % sumažino radiografinio progresavimo ar mirties santykinę riziką palyginti su placebo [RS = 0,29 (95 % PI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS mediana buvo 36,6 mėn. (95 % PI: 33,1; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 14,7 mėn. (95 % PI: 14,2; 15,0) placebo grupėje. Taip pat buvo stebimi pastovūs MFS rezultatai visuose iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose, įskaitant PSADT (< 6 mėnesiai ar ≥ 6 mėnesiai), demografinis regionas (Šiaurės Amerika, Europa, likusi pasaulio dalis), amžius (< 75 ar ≥ 75 metai), ankstesnis kaulus veikiančių priemonių naudojimas (taip ar ne) (žr. 5 pav.).

4 lentelė: Veiksmingumo rezultatų santrauka PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas (N = 933)	Placebo (N = 468)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be metastazių		
Atvejų skaičius (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	36,6 (33,1; NP)	14,7 (14,2; 15,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p vertė ³	p < 0,0001	
Esminės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Bendras išgyvenamumas⁴		
Atvejų skaičius (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	67,0 (64,0; NP)	56,3 (54,4; 63,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p vertė ³	p = 0,0011	
Laikas iki PSA progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	37,2 (33,1; NP)	3,9 (3,8; 4,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p vertė ³	p < 0,0001	
Laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos		
Atvejų skaičius (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	39,6 (37,7; NP)	17,7 (16,2; 19,7)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p vertė ³	p < 0,0001	

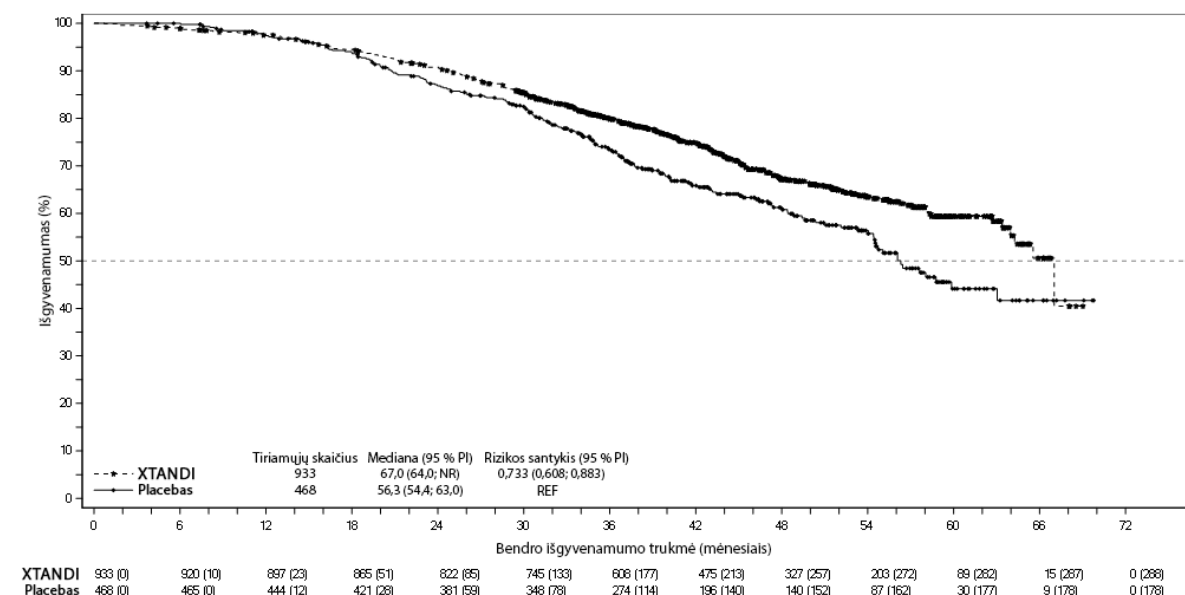
NP = nepasiekta.

1. Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais.
2. Rizikos santykis yra paremtas Cox'o regresijos modeliu (su gydymu kaip vienintele kovariacija), stratifikuoto pagal PSA dvigubą laiką ir prieš ar tuo pačiu metu naudojama kaulus veikiančia priemone. Rizikos santykis palyginti su placebo < 1 yra enzalutamido naudai.
3. p vertė yra paremta stratifikuotu *log-rank* testu pagal PSA dvigubą laiką (< 6 mėnesiai, ≥ 6 mėnesiai) ir prieš ar tuo pačiu metu naudojama kaulus veikiančia priemone (taip, ne).
4. Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kurios duomenų fiksavimo data buvo 2019 m. spalio 15 d.



5 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be metastazių kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Galutinėje bendro išgyvenamumo analizėje, atliktoje stebėjus 466 mirties atvejus, pacientams, atsitiktinų imčių būdu atrinktiems vartoti enzalutamido, palyginti su pacientais, kurie atsitiktinų imčių būdu buvo atrinkti vartoti placebo, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo pagerėjimas, o mirties rizika sumažėjo 26,6 % (rizikos santykis (RS) = 0,734, (95 % PI: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$) (žr. 6 pav.). Stebėjimo trukmės mediana buvo 48,6 ir 47,2 mėnesio, atitinkamai enzalutamido ir placebo grupėse. Trisdešimt trims procentams pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 65 % pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas bent vienas vėlesnis antineoplazinis gydymo kursas, kuris galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.

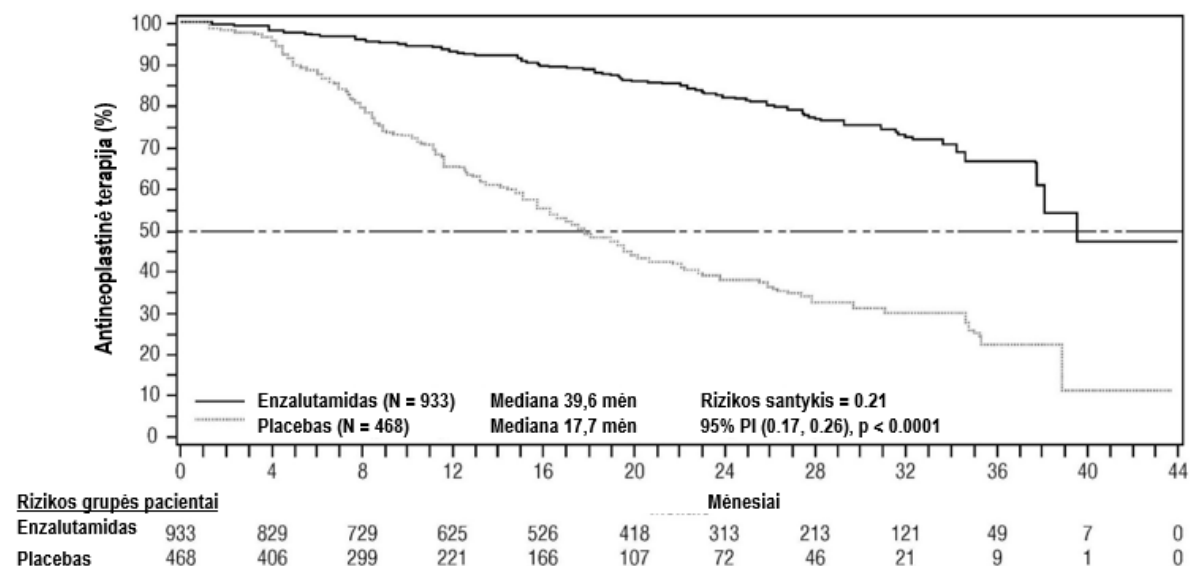


6 pav. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 93 % sumažino PSA progresavimo santykinę riziką palyginti su placebo [RS = 0,07 (95 % PI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Medianos laikas iki PSA progresavimo buvo

37,2 mėn. (95 % PI: 33,1; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 3,9 mėn. (95 % PI: 3,8; 4,0) placebo grupėje.

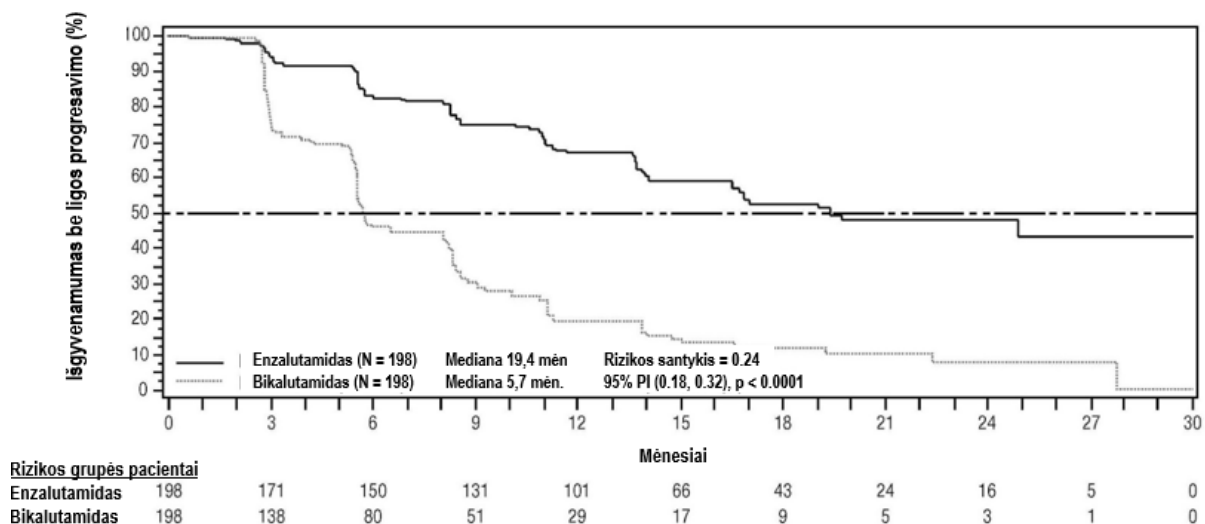
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai prailgino laiką iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos palyginti su placebo [RS = 0,21 (95 % PI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medianos laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos buvo 39,6 mėn. (95 % PI: 37,7; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 17,7 mėn. (95 % PI: 16,2; 19,7) placebo grupėje (žr. 7 pav.).



7 pav. Kaplan-Meier laiko iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

MDV3100-09 (STRIVE) tyrimas (nemetastazavusiu / metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

STRIVE tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 396 nemetastazavusiu ar metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems pasireiškė serologinis ar radiografinis ligos progresavimas nepaisant pirminės androgenų deprivacijos terapijos, ir kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 198) arba 50 mg bikalutamido kartą per parą (N = 198). Išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) buvo pirminė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas nuo tyrimo pradžios iki pirmųjų objektyvių radiografinio progresavimo įrodymų, PSA progresavimo ar mirties tyrimo metu. Enzalutamido grupėje PFS mediana buvo 19,4 mėn. (95 % PI: 16,5; nepasiekta) palyginus su 5,7 mėn. (95 % PI: 5,6; 8,1) bikalutamido grupėje [RS = 0,24 (95 % PI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Nuosekli PFS nauda buvo stebima enzalutamido grupėje palyginus su bikalutamido grupe visuose iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose. Nemetastazavusiu KAPV sergančių pacientų pogrupyje (N = 139) PFS atvejai pasireiškė 19 iš 70 (27,1 %) enzalutamidu gydytų pacientų ir 49 iš 69 (71,0 %) bikalutamidu gydytų pacientų (iš viso 68 atvejai). Rizikos santykis buvo 0,24 (95 % PI: 0,14; 0,42), o medianos laikas iki pirmojo PFS atvejo nebuvo pasiektas enzalutamidu gydytų pacientų grupėje, palyginus su 8,6 mėnesiais bikalutamidu gydytų pacientų grupėje (žr. 8 pav.).



8 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės STRIVE tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

9785-CL-0222 (TERRAIN) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

TERRAIN tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 375 chemoterapija ir antiandrogenų terapija anksčiau negydyti pacientai, kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 184), arba 50 mg bicalutamido kartą per parą (N = 191). PFS mediana pacientams, gydytiems enzalutamidu, buvo 15,7 mėn. palyginus su 5,8 mėn. pacientams, gydytiems bicalutamidu [RS = 0,44 (95 % PI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo buvo apibūdinamas kaip objektyvus nepriklausomas centralizuotai peržiūrimas ligos progresavimo radiografinis įvertinimas, su skeletu susijusio įvykio atsiradimas, antineoplastinės terapijos pradėjimas ar mirtis dėl bet kokios priežasties, bet ko, kas įvyko anksčiau. Pastovi PFS nauda buvo pastebėta visuose numatytuose pacientų pogrupiuose.

MDV3100-03 (PREVAIL) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

Į tyrimą įtrauktiems 1717 pacientų, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, santykiu 1:1 buvo randomizuoti į grupes ir skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą vartojant per burną (N = 872) arba placebo vieną kartą per parą vartojant per burną (N = 845). Tyrime buvo leidžiama dalyvauti visceraline liga sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems anksčiau buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumas (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją), ir pacientams, vartojantiems traukulių atsiradimo slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę traukuliai arba būklės, kurios gali sukelti traukulius, ir pacientai, kuriems pasireiškia prostatos vėžio sukeltas vidutinio sunkumo arba sunkus skausmas, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydytas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (pasireiškė radiografinis progresavimas, su skeletu susijęs įvykis arba klinikinis progresavimas) ir citotoksinės chemoterapijos ar tiriamųjų veiksmų pradžios, arba iki nepriimtino toksiškumo.

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į grupes. Pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai (nuo 42 iki 93), o pasiskirstymas pagal rases sudarė 77 % europidų, 10 % azijiečių, 2 % juodaodžių ir 11 % kitų ar nežinomų rasių žmonių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ang., *the Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) skalę 68 % pacientų buvo įvertinta 0 balų ir 32 % pacientų - 1 balu. Pradinio skausmo įvertinimas,

apibrėžiamas pagal trumpą skausmo aprašą - trumpąją formą (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*), buvo 0-1 (be simptomų) 67 % pacientų, 2-3 (nesunkūs simptomai) 32 % pacientų (stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas pagal skalę nuo 0 iki 10). Tyrimo pradžioje maždaug 45 % pacientų sirgo išmatuojama minkštųjų audinių liga, 12 % pacientų buvo nustatytos visceralinės metastazės (plaučių ir [arba] kepenų).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (rPFS). Be pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių, taip pat buvo vertinama nauda pagal laiką iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, bendras geriausias minkštųjų audinių atsakas, laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio, PSA atsakas (≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio), laikotarpis iki PSA progresavimo ir laikotarpis iki FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo.

Radiografinis progresavimas buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, [RECIST v 1.1]) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rPFS, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Pastebėjus 540 mirties atvejų, pirminėje (iš anksto numatytoje) tarpinėje bendro išgyvenamumo analizėje gydymas enzalutamidu parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą sumažėjus mirties rizikai 29,4 %, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (RS = 0,706 (95 % PI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$). Pastebėjus 784 mirties atvejus, buvo atlikta atnaujinta išgyvenamumo analizė. Šios analizės rezultatai atitinka tarpinės analizės rezultatus (žr. 5 lentelę). Atnaujintoje analizėje 52 % pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 81 % pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas vėlesnis metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (angl. *Castration-resistant prostate cancer*, CRPC) gydymas, ir tai galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.

Galutinė 5 metų trukmės PREVAIL tyrimo duomenų analizė parodė, kad statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo padidėjimas išliko pacientams, gydytiems enzalutamidu, palyginti su placebo [RS = 0,835, (95 % PI: 0,75, 0,93); p reikšmė = 0,0008], nepaisant to, kad 28 % placebo vartojusių pacientų perėjo prie gydymo enzalutamidu. Penkerių metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodmens dažnis enzalutamido vartojusiųjų grupėje buvo 26 %, palyginti su 21 % placebo grupėje.

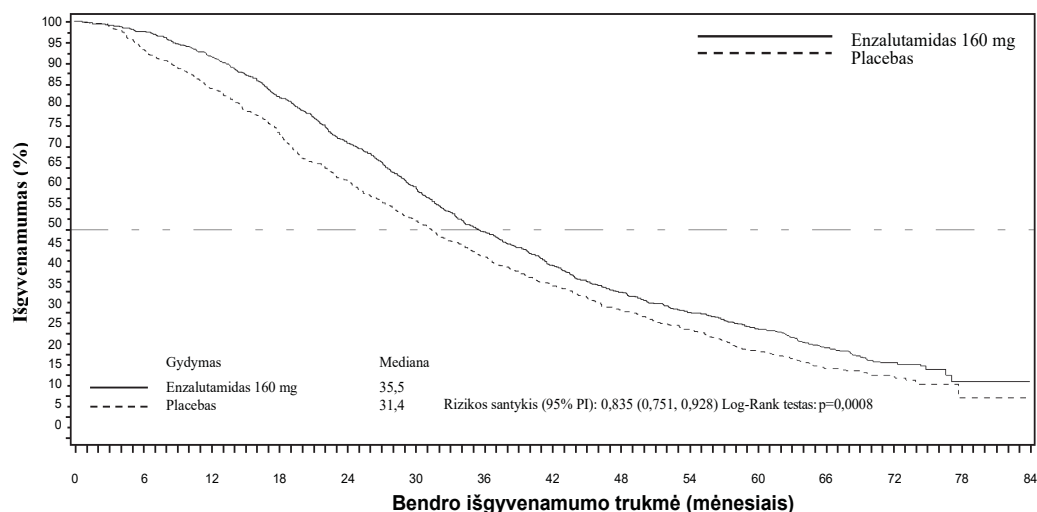
5 lentelė. Bendras išgyvenamumas pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu arba vartojo placebo PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas (N = 872)	Placebas (N = 845)
Pirminė (iš anksto numatyta) tarpinė analizė		
Mirčių skaičius (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	32,4 (30,1; NP)	30,2 (28,0; NP)
p vertė ¹	p < 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Atnaujinta išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	35,3 (32,2; NP)	31,3 (28,8; 34,2)
p vertė ¹	p = 0,0002	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5 metų išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	689 (79)	693 (82)
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p vertė ¹	p = 0,0008	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NP – nepasiekta.

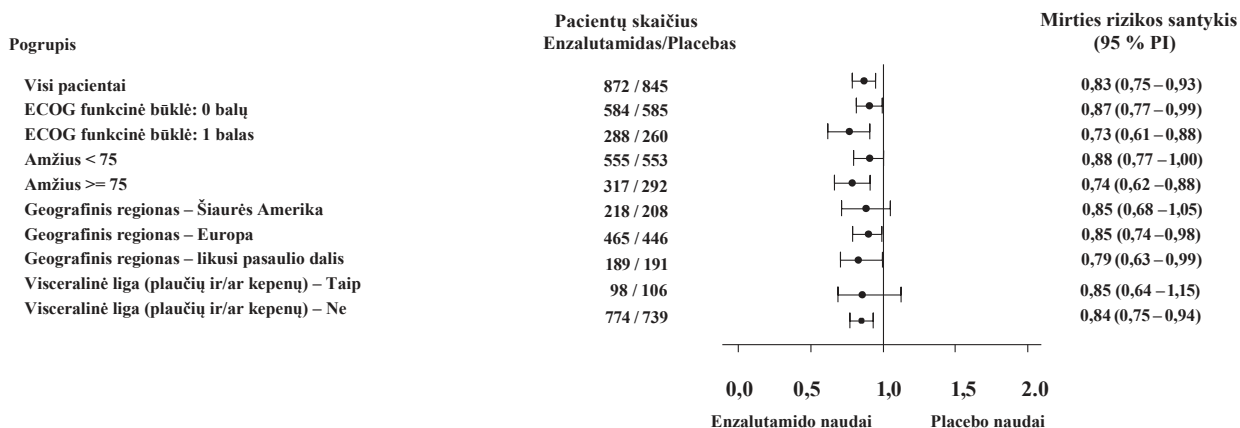
1. p – vertė yra išvesta iš nestratifikuoto *log rank* testo.

2. Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 yra enzalutamido naudai.



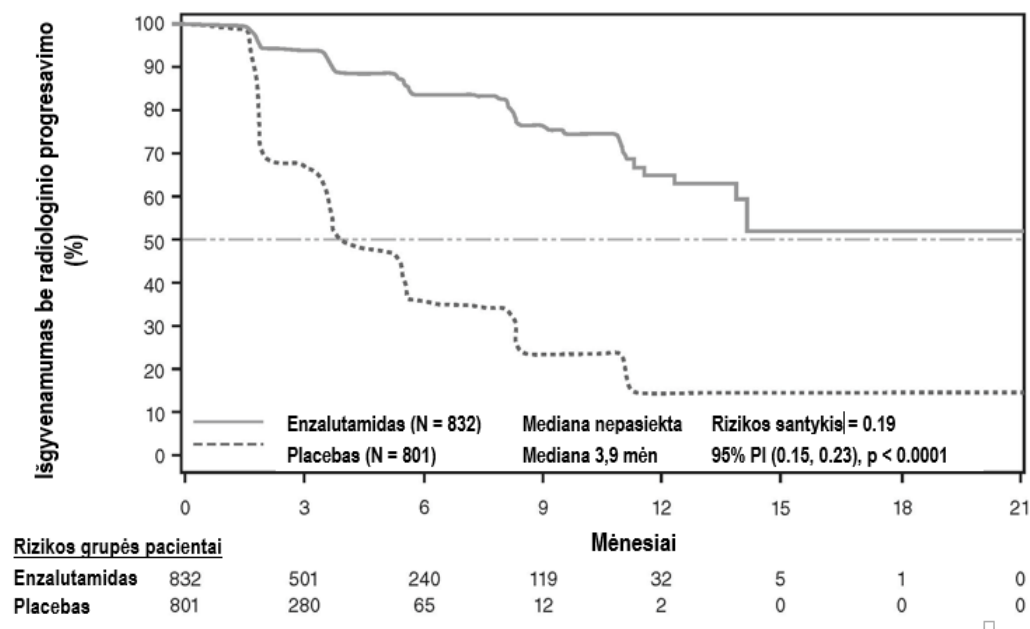
Enzalutamide 160 mg:															
Rizikos pacientai	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebas:															
Rizikos pacientai	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

9 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės, kurios remiasi penkerių metų trukmės išgyvenamumo analize PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



10 pav. Penkerių metų trukmės bendrojo išgyvenamumo analizė pagal pogrupius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Pirminė (iš anksto numatyta) rPFS analizė parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių, kai 81,4 % sumažėjo radiografinio progresavimo arba mirties rizika (RS = 0,19 (95 % PI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$). Reiškieniai nustatyti 118 (14 %) pacientų, gydytų enzalutamidu ir 321 (40 %) pacientui, vartojusiam placebo. rPFS mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 13,8, nepasiekta) enzalutamidu gydytoje grupėje ir buvo 3,9 mėnesio (95 % PI: 3,7; 5,4) grupėje, vartojusioje placebo (11 pav.). Pastovi rPFS nauda buvo pastebėta visuose pirminio tyrimo pacientų pogrupiuose (pvz., amžius, pradiniai ECOG rezultatai, pradinės PSA ir LDH reikšmės, Gleason balas diagnozės metu ir visceralinė liga atrankos metu). Pirminio tyrimo rPFS analizė, kuri remiasi tyrėjo radiografinio progresavimo vertinimu, parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių 69,3 % sumažėjus radiografinio progresavimo arba mirties rizikai (RS = 0,31 [95 % PI: 0,27; 0,35], $p < 0,0001$). rPFS mediana buvo 19,7 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,4 mėnesio placebo grupėje.



Pirminės analizės metu buvo atrinkti 1 633 pacientai atsitiktinių imčių būdu.

11 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be radiografinio progresavimo kreivės PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Be pagrindinių vertinamųjų baigčių, statistškai reikšmingas pagerėjimas taip pat nustatytas pagal toliau numatytus apibrėžtus kriterijus.

Laiko iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana buvo 28,0 mėnesiai pacientams, gydytiems enzalutamidu ir 10,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo. (RS = 0,35, 95 % [PI: 0,30; 0,40], $p < 0,0001$).

Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga ir kuriems pasireiškė objektyvi minkštųjų audinių reakcija į gydymą, buvo 58,8 % (95 % PI: 53,8; 63,7) enzalutamidu gydytų pacientų lyginant su 5,0 % (95 % PI: 3,0; 7,7) pacientų, vartojusių placebo. Absoliutus objektyvios minkštųjų audinių reakcijos skirtumas enzalutamido ir placebo grupėse buvo [53,9 % (95 % PI: 48,5; 59,1; $p < 0,0001$]. Visiška reakcija į gydymą nustatyta 19,7 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 1,0 % pacientų, vartojusių placebo, o dalinė reakcija nustatyta 39,1 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 3,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Enzalutamidas reikšmingai sumažino pirmojo su skeletu susijusio reiškinio atsiradimo riziką 28 % [RS = 0,718 (95 % PI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Su skeletu susijęs reiškinys buvo apibrėžtas kaip paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas, patologiniai kaulų lūžiai, nugaros smegenų kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą buvo įtraukti 587 su skeletu susiję reiškiniai, iš kurių 389 (66,3 %) buvo paliatyvus spindulinis kaulų gydymas, 79 (13,5 %) – nugaros smegenų kompresija, 70 (11,9 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 45 reiškiniai (7,6 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 22 (3,7 %) – chirurginis kaulų gydymas.

Enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Laiko iki PSA progresavimo mediana pagal PCWG2 kriterijus buvo 11,2 mėnesio pacientams, gydytiems enzalutamidu, ir 2,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo [RS = 0,17, (95 % PI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Gydymas enzalutamidu sumažino FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 37,5 %, lyginant su placebo ($p < 0,0001$). Laiko iki FACT-P sumažėjimo mediana buvo 11,3 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje.

CRPC2 (AFFIRM) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija)

Enzalutamido veiksmingumas ir saugumas metastazavusiu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti docetakseliu ir vartojo LHAH analogą arba kuriems buvo atlikta orchiektomija, buvo vertinamas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame daugiacentriame 3 fazės klinikiniame tyrime. Iš viso atsitiktinai atrinkti 1 199 pacientai santykiu 2:1. Jiems buvo skiriamas arba geriamasis enzalutamidas 160 mg kartą per parą doze (N = 800), arba placebo kartą per parą (N = 399). Pacientams buvo leidžiama, tačiau neprivaloma vartoti prednizoną (didžiausia leidžiama paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška dozė). Pacientai, atsitiktinai atrinkti į bet kurią grupę, tęsė gydymą iki ligos progresavimo (apibūdinama kaip patvirtintas radiologinis progresavimas arba su skeletu susijusio įvykio atsiradimas) ir gydymo nauju sisteminiu antineoplastiniu preparatu, nepriimtino toksiškumo ar gydymo nutraukimo.

Gydymo grupėse buvo suderintos toliau nurodytos pacientų demografinės ir pradinių ligų charakteristikos. Vidutinis amžius buvo 69 metai (nuo 41 iki 92), rasinis pasiskirstymas: 93 % europidų, 4 % juodaodžių, 1 % azijiečių ir 2 % kitų. 91,5 % pacientų ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) balas buvo 0–1, 8,5 % pacientų – 2; 28 % vidutinis trumpo skausmo

aprašo balas buvo ≥ 4 (vidutinis paciento jaustas stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas, skaičiuojant septynias dienas prieš atsitiktinę atranką). Dauguma (91 %) pacientų turėjo metastazių kauluose, 23 % – žarnyne, plaučiuose ir (arba) kepenyse. Tyrimo pradžioje 41 % atsitiktinai atrinktų pacientų nustatytas tik PSA progresavimas, o 59 % pacientų nustatytas radiologinis progresavimas. 51 % pacientų pradžioje vartojo bisfosfonatus.

I AFFIRM tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ligomis, kurios gali predisponuoti traukulius (žr. 4.8 skyrių), ir vartojantys vaistinius preparatus, kurie žinomi kaip sumažinantys traukulių slenkstį, taip pat sergantys kliniškai sunkia širdies ir kraujagyslių liga, pvz., nekontroliuojama hipertenzija, neseniai patyrę miokardo infarktą, sergantys nestabiliąja krūtinės angina, III ar IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (nebent išstūmimo frakcija buvo ≥ 45 %), turintys kliniškai reikšmingų skilvelių ritmo sutrikimų ar AV blokadą (be nuolatinio stimulatoriaus).

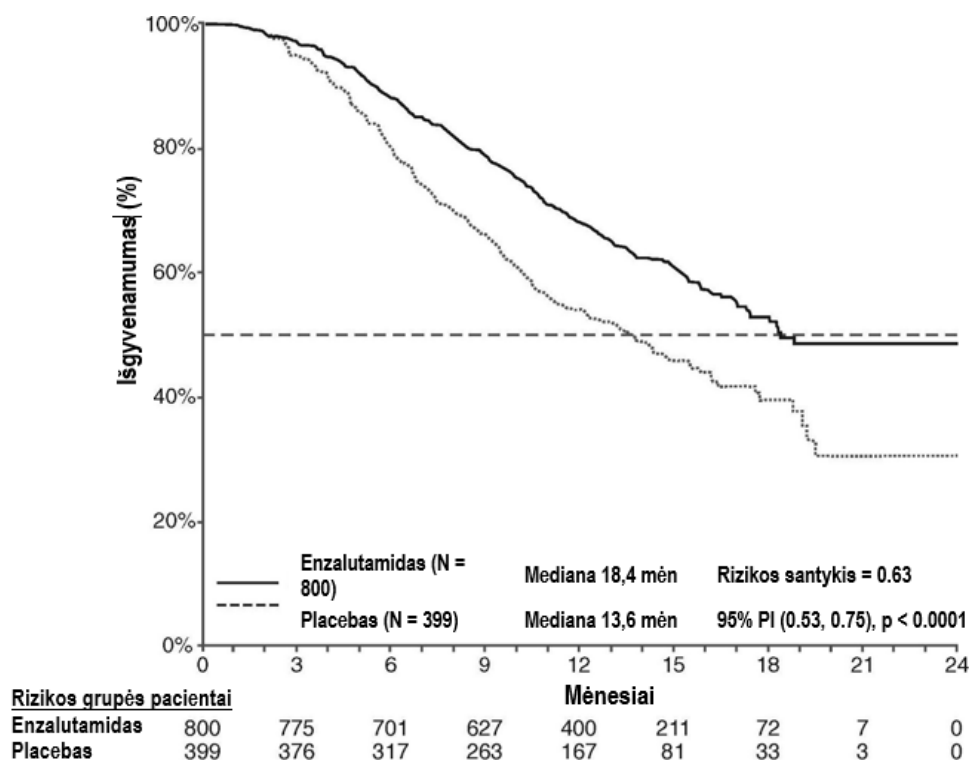
Protokole nurodyta tarpinė analizė po 520 mirčių parodė statistiškai reikšmingą pacientų, gydytų enzalutamidu, bendro išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo (6 lentelė ir 12 bei 13 pav.).

6 lentelė. Enzalutamidu ir placebo gydytų pacientų bendras išgyvenamumas AFFIRM tyrime (ketintų gydyti pacientų analizė)

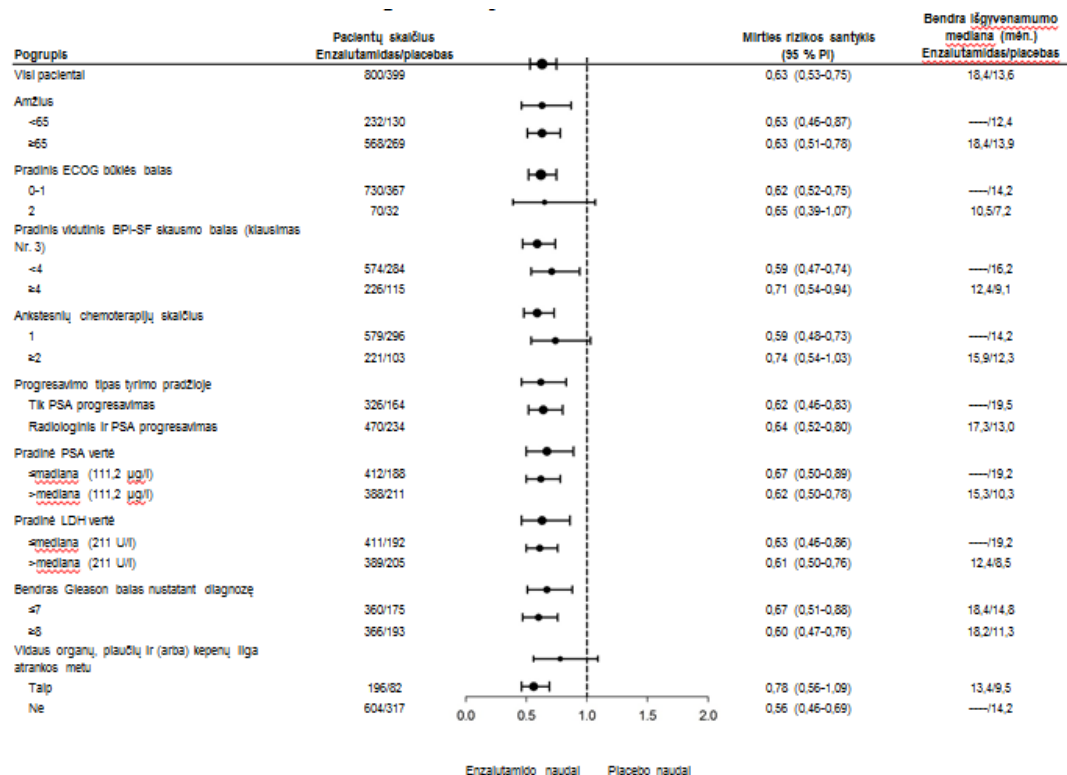
	Enzalutamidas (N = 800)	Placebas (N = 399)
Mirtys (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiai) (95 % PI)	18,4 (17,3; NP)	13,6 (11,3; 15,8)
p reikšmė ¹	p < 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NP – nepasiekta.

1. P reikšmė apskaičiuojama pagal logaritminį testą (ang. *log-rank test*), stratifikuojant ECOG būklės balą (0–1, palyginti su 2) ir vidutinį skausmo balą (< 4, palyginti su ≥ 4).
2. Rizikos santykis apskaičiuojamas iš stratifikuoto proporcinės rizikos modelio. Mažesnis nei < 1 rizikos santykis enzalutamido naudai.



12 pav. *Kaplan-Meier* bendro išgyvenamumo kreivės AFFIRM tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



ECOG: Rytų kooperacinė onkologijos grupė; BPI-SF: trumpas skausmo aprašas – trumpoji forma (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: prostatos specifinis antigenas

13 pav. Bendras išgyvenamumas pagal pogrūpius AFFIRM tyrime – rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas

Be nustatyto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, enzalutamido pranašumą parodė ir po daugelio tyrimų korekcijos buvo statistiškai reikšmingi esminiai antriniai vertinimo kriterijai (PSA progresavimas, išgyvenamumas be radiologinio progresavimo ir laikas iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių).

Išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrėjo vertinimu, naudojant RECIST v1.1 minkštiesiems audiniams ir matant 2 arba daugiau kaulų pažeidimų kaulų skenogramose, buvo 8,3 mėnesio tarp pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 2,9 mėnesio tarp pacientų, gydytų placebo (RS = 0,40 [95 % PI: 0,35; 0,47], $p < 0,0001$). Į analizę buvo įtraukta 216 mirčių, kai nebuvo dokumentais patvirtinto progresavimo, ir 645 dokumentais patvirtintų progresavimo įvykių, iš kurių 303 (47 %) buvo progresavimas minkštuosiuose audiniuose, 268 (42 %) – kaulų pažeidimų progresavimas, 74 (11 %) – ir minkštųjų audinių, ir kaulų pažeidimai.

Patvirtintas PSA sumažėjimas 50 % arba 90 % buvo atitinkamai 54,0 % ir 24,8 % enzalutamidu gydytų pacientų ir atitinkamai 1,5 % ir 0,9 % tarp placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$). Laiko iki PSA progresavimo mediana buvo 8,3 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų, ir 3,0 mėnesio tarp placebo vartojusių pacientų [RS = 0,25 (95 % PI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Laiko iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių mediana buvo 16,7 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų ir 13,3 mėnesio placebo vartojusių pacientų [RS = 0,69 (95 % PI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Su skeletu susijęs įvykis apibūdinamas kaip spindulinė terapija arba kaulų operacija, patologinis kaulų lūžis, stuburo kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą įtraukti 448 su skeletu susiję įvykiai, iš kurių 277 (62 %) buvo kaulų švitinimas, 95 (21 %) – nugaros smegenų kompresija, 47 (10 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 36 (8 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 7 (2 %) – kaulų operacija.

9785-CL-0410 tyrimas (skirtas enzalutamidas po abiraterono vartojimo pacientams, sergantiems metastazavusiu KAPV)

Vienos grupės tyrime 214 pacientų, sergančių metastazavusiu KAPV, buvo skiriamas enzalutamidas (160 mg kartą per parą) po mažiausiai 24 savaites trukusio gydymo abiraterono acetatu kartu su prednizolonu. rPFS mediana (išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 6,1; 8,3). OS (bendrojo išgyvenamumo) mediana nebuvo pasiekta. PSA atsakas (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio) buvo 22,4 % (95 % PI: 17,0; 28,6).

69 pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 7,9 mėnesio (95 % PI: 5,45; 10,84). PSA atsakas buvo 23,2 % (95 % PI: 13,9; 34,9).

145 pacientams, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 5,7; 8,3). PSA atsakas buvo 22,1 % (95 % PI: 15,6; 29,7).

Nors kai kurių pacientų, gydytų enzalutamidu po abiraterono vartojimo, atsakas buvo nedidelis, šių išvadų paaiškinimas kol kas yra nežinomas. Tyrimu nebuvo numatyta nustatyti nei pacientų, kurie tikėtina turėjo naudos, nei optimalios enzalutamido ir abiraterono skyrimo sekos.

Senyvi pacientai

Iš 5 110 pacientų, kurie kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti enzalutamidu, 3 988 pacientai (78 %) buvo 65 metų arba vyresni, o 1 703 pacientai (33 %) buvo 75 metų arba vyresni. Tarp šių vyresnių ir jaunesnių pacientų nenustatyta jokių bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enzalutamido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis prostatos karcinomai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Enzalutamidas prastai tirpsta vandenyje. Enzalutamido tirpumas padidintas kaprilokaproilo makrogolgliceridais kaip emulsikliu / surfaktantu. Iiklinikinių tyrimų metu enzalutamido absorbcija padidėjo, kai jis buvo ištirpintas kaprilokaproilo makrogolgliceriduose.

Enzalutamido farmakokinetika buvo vertinta pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, ir sveikiems vyrams. Vidutinis galutinis enzalutamido pusperiodis ($t_{1/2}$) pacientams po vienos per burną vartojamos dozės yra 5,8 paros (svyruoja nuo 2,8 iki 10,2 parų), pastovi koncentracija pasiekama apytiksliai po vieno mėnesio. Skiriant kasdien per burną, enzalutamido susikaupia apytiksliai 8,3 karto daugiau nei viena dozė. Paros koncentracijos plazmoje svyravimai yra nedideli (didžiausios ir mažiausios koncentracijos santykis 1,25). Enzalutamidas šalinamas pirmiausia metabolizuojant kepenyse, susidarant aktyviajam metabolitui, kuris toks pat aktyvus kaip ir enzalutamidas ir kraujyje cirkuliuoja tokia pačia plazmos koncentracija kaip ir enzalutamidas.

Absorbcija

Didžiausia enzalutamido koncentracija plazmoje (C_{max}) pacientams pastebima 1–2 valandos po vartojimo. Remiantis masių pusiausvyros tyrimu su žmonėmis, apskaičiuota, kad geriamojo enzalutamido absorbcija yra 84,2 %. Enzalutamidas nėra šalinimo nešiklių P-gp ar BCRP substratas. Esant stabiliai koncentracijai, enzalutamido ir jo metabolitų vidutinės C_{max} reikšmės yra atitinkamai 16,6 µg/ml (variacijos koeficientas [VK] 23 %) ir 12,7 µg/ml (VK – 30 %). Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido absorbcijai. Klinikiniuose tyrimuose Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Vidutinis enzalutamido pasiskirstymo tūris (V/F) pacientams po vienos geriamosios dozės yra 110 l (VK 29 %). Enzalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei viso organizmo vandens tūris – tai reiškia didelį ekstravazalinį pasiskirstymą. Tyrimai su graužikais rodo, kad enzalutamidas ir jo aktyvieji metabolitai gali pereiti smegenų ir kraujo barjerą.

97 %–98 % enzalutamido susijungęs su plazmos baltymais, daugiausia albuminu. Veiklusis metabolitas 95 % prisijungęs prie plazmos baltymų. Jungimosi su baltymais persitvarkymo tarp enzalutamido ir kitų gerai besijungiančių vaistinių preparatų (varfarino, ibuprofeno ir salicilo rūgšties) *in vitro* nenustatyta.

Biotransformacija

Enzalutamidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Žmogaus plazmoje yra du pagrindiniai metabolitai: N-desmetilo enzalutamidas (veiklusis) ir karboksilinės rūgšties darinys (neveiklus). Enzalutamidas metabolizuojamas per CYP2C8 ir mažesne apimtimi per CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių), iš kurių abu dalyvauja susidarant veikliajam metabolitui. *In vitro* N-desmetilenzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą metabolizuoja karboksilesterazė 1, kuri taip pat atlieka nedidelį vaidmenį metabolizuojant enzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą. Tyrimo *in vitro* metu nustatyta, kad N-desmetilenzalutamidas nemetabolizuojamas dalyvaujant CYP.

Klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, vidutinis CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius ir neturi kliniškai reikšmingo poveikio CYP2C8 (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Vidutinis enzalutamido tariamasis klirensas (CL/F) pacientams svyruoja nuo 0,520 iki 0,564 l/val.

Paskyrus per burną vartojamo ^{14}C -enzalutamido, 84,6 % radioaktyvumo išnyksta per 77 paros po dozės pavartojimo: 71,0 % pašalinama su šlapimu (pirmiausia kaip neveiklus metabolitas, su

enzalutamido ir veikliojo metabolito pėdsakais), 13,6 % – su išmatomis (0,39 % dozės, kaip nepasikeitęs enzalutamidas).

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas nėra OATP1B1, OATP1B3 ar OCT1 substratas; N-desmetilenzalutamidas nėra P-gp arba BCRP substratas.

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas ir pagrindiniai jo metabolitai esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopina šių nešiklių: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 arba OAT1.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didinant vaistinio preparato dozę nuo 40 mg iki 160 mg, koncentracija plazmoje didėjo beveik proporcingai (didelių nukrypimų nebuvo). Enzalutamido ir veikliojo metabolito pastovios C_{min} (minimalios koncentracijos) reikšmės atskiriems pacientams liko nepakitusios ilgiau nei per metus ilgalaikio gydymo, o tai rodo tiesinę laiko farmakokinetiką, kai pasiekama pastovi koncentracija.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Oficialių inkštų funkcijos sutrikimo tyrimų su enzalutamidu neatlikta. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatininas serume $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kurių apskaičiuotos kreatinino klirenso (CrCL) reikšmės $\geq 30 \text{ ml/min.}$ (apskaičiuota pagal Cockcroft ir Gault formulę), dozės koreguoti nereikia. Enzalutamidas nebuvo vertintas pacientams, sergantiems sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu (CrCL $< 30 \text{ ml/min.}$) arba paskutinės stadijos inkštų liga, tad juos gydant rekomenduojama būti atsargiems. Nesitikima, kad atliekant protarpinę hemodializę ar nuolatinę ambulatorinę peritoninę dializę būtų pašalinama daug enzalutamido.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas neturi ženklaus poveikio enzalutamido ar jo veikliojo metabolito bendrajai ekspozicijai. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, enzalutamido pusinės eliminacijos periodas buvo dvigubai ilgesnis, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems (10,4 dienos, lyginant su 4,7 dienomis), ir tai gali būti susiję su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose.

Enzalutamido farmakokinetika tirta asmenims, sergantiems pradiniu lengvu ($N = 6$), vidutinio sunkumo ($N = 8$) ar sunkiu ($N = 8$) kepenų funkcijos sutrikimu (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), ir 22 parinktiems kontroliniams tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Po vienos per burną vartojamos 160 mg enzalutamido dozės enzalutamido AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 5 % ir 24 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 29 % ir sumažėjo 11 %, o tiriamiesiems, sergantiems sunkiu sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 5 % ir sumažėjo 41 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais. Suminis neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 14 % ir 19 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 14 % ir sumažėjo 17 %, o sergantiesiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 34 % ir sumažėjo 27 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais.

Rasė

Dauguma pacientų kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ($> 75 \%$) buvo europidai. Remiantis tyrimų, kuriuose dalyvavo prostatos vėžiu sergantys japonų ir kiniečių pacientai, farmakokinetikos duomenimis, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp šių populiacijų pacientų nenustatyta. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti kitų rasių enzalutamido farmakokinetikos skirtumus.

Senyvi pacientai

Populiacijos, kuriai tirta farmakokinetika, duomenimis nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio enzalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingas peles gydant enzalutamidu, padaugėjo embriono ir (arba) vaisiaus mirčių ir išorinių bei skeleto pokyčių. Su enzalutamidu neatlikta vaisingumo tyrimų, tačiau tyrimuose su žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 ir 39 savaitės) pastebėta atrofijos, aspermijos / hipospermijos ir reprodukcinės sistemos hipertrofijos / hiperplazijos požymių, kurie atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą. Tyrimuose su pelėmis (4 savaitės), žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 bei 39 savaitės) su enzalutamidu susiję reprodukcinės sistemos organų pokyčiai – organų svoris sumažėjo, pasireiškiant prostatos ir sėklidės prielipo atrofijai. Nustatyta Leidigo (*Leydig*) ląstelių hipertrofija ir (arba) hiperplazija pelėms (4 savaitės) ir šunims (39 savaitės). Papildomi reprodukcinio audinio pokyčiai buvo posmegeninės liaukos hipertrofija / hiperplazija ir sėklinių pūslelių atrofija žiurkėms, sėklidžių hipospermijos ir sėklinių kanalėlių degeneracija šunims. Pastebėta žiurkių pieno liaukų nuo lyties priklausomų pokyčių (patinėliams – atrofija, patelėms – skiltinė hiperplazija). Abiejų rūšių reprodukcinio organų pokyčiai atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą ir pranyksta arba iš dalies pranyksta po 8 savaitės sveikimo laikotarpio. Tarp kitų rūšių jokių kitų organų sistemų, įskaitant kepenis, svarbių klinikinės patologijos ar histopatologinių pokyčių nenustatyta.

Su nėščiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai prasiskverbia į vaisių. Žiurkėms 14-ą nėštumo dieną skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas vaisiui buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo mažesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje: audinių/plazmos santykis 0,27. Praėjus 72 val. po pavartojimo, radioaktyvumas vaisiui sumažėjo iki 0,08 karto nuo didžiausios koncentracijos.

Su žindančiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną. Žindančioms žiurkių patelėms skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas piene buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo iki 3,54 karto didesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje. Tyrimų rezultatai taip pat parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai per pieną prasiskverbia į žiurkių jauniklių audinius ir vėliau pašalinami.

In vitro ir *in vivo* tyrimų metu enzalutamidas nebuvo genotoksiškas. 6 mėnesių trukmės tyrime su transgeninėmis rasH2 pelėmis enzalutamidas neparodė kancerogeninio poveikio (neoplastinių radinių neaptikta), vartojant ne didesnę kaip 20 mg/kg per parą dozę ($AUC_{24h} \sim 317 \mu g \cdot h/ml$), kas sukelia plazmos ekspozicijos lygį panašų į klinikinę ekspoziciją ($AUC_{24h} \sim 322 \mu g \cdot h/ml$) metastazavusiu KAPV sergantiems pacientams, vartojantiems 160 mg per parą.

Žiurkėms du metus kasdien skiriant enzalutamido padidėjo neoplazinių radinių dažnis. Tai buvo gerybinis užkrūčio liaukos navikas, pieno liaukų fibroadenoma, gerybiniai Leidigo ląstelių navikai sėklidėse, šlapimo pūslės epitelio papiloma ir šlapimo pūslės karcinoma patinams; gerybinis kiaušidžių granuliozinių ląstelių navikas patelėms ir užpakalinės hipofizės dalies adenoma abiem lytims. Negalima atmesti užkrūčio liaukos naviko, hipofizės adenomos ar pieno liaukų fibroadenomos, taip pat šlapimo pūslės epitelio papilomos ir šlapimo pūslės karcinomos aktualumo žmogui.

In vitro tyrimuose enzalutamidas nebuvo fototoksiškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kaprilokaproilo makrogolio-8 gliceridai

Butilhidroksianizolas (E320)

Butilhidroksitoluenas (E321)

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Sorbitolio sorbitano tirpalas

Glicerolis

Titano dioksidas (E171)

Išgrynintas vanduo

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Polivinilo acetato ftalatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 28 minkštosios kapsulės. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 dėklai (112 minkštųjų kapsulių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Xtandi negali ruošti kiti asmenys, išskyrus pacientą ar jį prižiūrintį asmenį. Remiantis jo veikimo mechanizmu ir pelėms stebimu toksiškumu embrionui ir vaisiui, Xtandi gali pakenkti besivystančiam vaisiui. Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturėtų rankomis liesti pažeistų ar atidarytų Xtandi kapsulių be apsaugos, pvz., pirštinių. Žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. birželio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. vasario 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido (*enzalutamidum*).

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido (*enzalutamidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos apvalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E40“.

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos ovalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E80“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xtandi skirtas:

- kaip monoterapija arba kartu su androgenų deprivacijos terapija suaugusių vyrų, sergančių didelės biocheminio atkryčio (BA) rizikos nemetastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu (nmHJPV), kuriems negali būti taikoma gelbstinti spindulinė terapija (žr. 5.1 skyrių);
- kartu su androgenų deprivacijos terapija metastazavusiu hormonams jautriu prostatos vėžiu (mHJPV) sergančių suaugusių vyrų gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- didelės progresavimo rizikos nemetastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV) sergančių suaugusių vyrų gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusiu KAPV sergančių suaugusių vyrų, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją, gydymui (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusiu KAPV sergančių suaugusių vyrų, kurių liga progresavo gydymo docetakseliu laikotarpiu arba po jo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enzalutamidą paskirti ir gydymą stebėti turi gydymo nuo prostatos vėžio patirties įgijęs gydytojas specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 160 mg enzalutamido (keturios 40 mg plėvelė dengtos tabletės arba dvi 80 mg plėvelė dengtos tabletės), vartojama per burną vieną kartą per parą.

Pacientams, kurie serga KAPV arba mHJPV ir kuriems nebuvo atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu.

Pacientai, sergantys didelės BA rizikos nmHJPV, gali būti gydomi Xtandi su LHAH analogu arba be jo. Pacientams, gydomiems Xtandi su LHAH analogu arba be jo, gydymas gali būti sustabdytas, jei po 36 gydymo savaičių PSA koncentracija neaptinkama ($< 0,2$ ng/ml). Gydymą reikia vėl pradėti, kai pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta radikali prostatektomija, PSA koncentracija padidėja iki $\geq 2,0$ ng/ml, arba kai pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta pirminė spindulinė terapija, PSA padidėja iki $\geq 5,0$ ng/ml. Jei po 36 gydymo savaičių PSA koncentracija aptinkama ($\geq 0,2$ ng/ml), gydymą reikia tęsti (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientas nesuvartoja Xtandi įprastu laiku, paskirtą dozę reikia suvartoti kuo arčiau įprasto laiko. Jeigu pacientas nesuvartoja dozės per visą parą, gydymą reikia tęsti kitą parą įprasta paros doze.

Jeigu pacientui pasireiškė ≥ 3 laipsnio toksiškumas arba netoleruojama nepageidaujama reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti vienai savaitei arba kol simptomai palengvės iki ≤ 2 laipsnio, tada vėl vartoti tokią pačią ar, jeigu reikia, mažesnę dozę (120 mg arba 80 mg).

Vartojimas kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais

Jeigu įmanoma, reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą. Nustojus kartu skirti stiprų CYP2C8 inhibitorių, reikia vėl vartoti ankstesnę, prieš skiriant stiprų CYP2C8 inhibitorių vartotą enzalutamido dozę (žr. 4.5 skyrių).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Reikia atsargiai skirti vaistinių preparatų pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus arba kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Enzalutamidas nėra skirtas vaikų populiacijai pagal suaugusių vyrų, sergančių KAPV, mHJPV arba didelės BA rizikos nmHJPV, gydymo indikaciją.

Vartojimo metodas

Xtandi skirtas vartoti per burną. Plėvelė dengtų tablečių negalima pjaustyti, laužyti ar kramtyti, jas reikia nuryti visas, užgeriant pakankamu kiekiu vandens, ir galima vartoti valgant arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėščios arba galinčios pastoti moterys (žr. 4.6 ir 6.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukulių rizika

Enzalutamido vartojimas gali būti susijęs su traukuliais (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurie patiria traukulius, sprendimas tęsti gydymą priimamas kiekvienu atveju atskirai.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi gydomiems pacientams pasireiškė laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) (žr. 4.8 skyrių). LUES yra retas, grįžtamas, nervų sistemos sutrikimas, kuris gali pasireikšti greitai atsirandančiais simptomais: traukuliais, galvos skausmu, sumišimu, aklumu ir kitokiais regėjimo bei neurologiniais sutrikimais, susijusiais arba nesusijusiais su hipertenzija. Šiai diagnozei patvirtinti taikomi smegenų vaizdo tyrimo metodai, geriausiai tam tinka magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Pacientams, kuriems pasireiškia LUES, rekomenduojama nutraukti gydymą Xtandi.

Antras pirminis navikas

Pranešta apie antro pirminio naviko atvejus pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems enzalutamidu. III fazės klinikiniuose tyrimuose dažniausiai pranešti nepageidaujami reiškiniai enzalutamidu gydytų pacientų grupėje, ir pasireiškę dažniau nei placebo grupėje, buvo šlapimo pūslės vėžys (0,3 %), storosios žarnos adenokarcinoma (0,2 %), pereinamųjų ląstelių karcinoma (0,2 %) ir piktybinė melanoma (0,2 %).

Pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami turi kreiptis į gydytoją jei gydymo enzalutamidu metu pastebi kraujavimo iš virškinamojo trakto požymių, makroskopinę hematuriją arba kitų simptomų, tokių, kaip dizurija ar staigus varymas šlapintis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir gali mažinti dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumą (pavyzdžiai išvardinti 4.5 skyriuje). Prieš pradėdant gydymą enzalutamidu, reikia peržiūrėti visų kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveikas. Enzalutamido vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra daugumos metabolinių fermentų ar nešiklių substratas (žr. 4.5 skyrių), paprastai reikia vengti, jeigu šių vaistinių preparatų terapinis poveikis pacientui yra labai svarbus ir jei koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje nėra lengva.

Reikia vengti enzalutamido skirti kartu su varfarinu ar kumarino tipo antikoagulantais. Jeigu Xtandi skiriamas kartu su antikoaguliantu, kurį metabolizuoja CYP2C9 (pvz., varfarinas arba acenokumarolis), reikia papildomai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes enzalutamidas šiai pacientų populiacijai netirtas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, buvo pastebėtas pailgėjęs enzalutamido pusinės eliminacijos periodas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose. Klinikinė šio reiškinio reikšmė lieka nežinoma. Tačiau tikėtinas ilgesnis laikas, reikalingas pusiausvyrinės apykaitos koncentracijai pasiekti, ir gali praeiti daugiau laiko iki maksimalaus farmakologinio poveikio pasireiškimo, taip pat iki fermentų indukcijos pradžios ir sumažėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Dabartinė širdies ir kraujagyslių liga

Atliekant III fazės tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, neseniai patyrę miokardo infarktą (per pastaruosius 6 mėnesius) arba neseniai sirgę nestabiliąja krūtinės angina (per pastaruosius 3 mėnesius), sergantys III arba IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją (išskyrus atvejus, kai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) $\geq 45\%$), bradikardija arba nekontroliuojama hipertenzija. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu Xtandi skiriamas šiems pacientams.

Androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą

Pacientams, kuriems anksčiau buvo pailgėjęs QT intervalas arba yra QT intervalo pailgėjimo rizika, taip pat pacientams, kurie vartoja kitus QT intervalą pailginančius vaistus (žr. 4.5 skyrių), prieš pradedant gydyti Xtandi, gydytojas turi įvertinti naudos ir rizikos santykį, įskaitant ir galimą *torsade de pointes* riziką.

Vartojimas, kai skiriama chemoterapija

Xtandi saugumas ir veiksmingumas vartojant tuo metu, kai skiriama citotoksinė chemoterapija, nenustatytas. Kartu vartojamas enzalutamidas kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio farmakokinetikai neturi (žr. 4.5 skyrių), tačiau padažnėjusio docetakselio sukeltos neutropenijos pasireiškimo negalima atmesti.

Sunkios odos reakcijos

Gydant enzalutamidu, gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, kuris gali būti pavojingas gyvybei arba baigtis mirtimi.

Skiriant gydymą pacientus reikia informuoti apie jų požymius ir simptomus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia odos reakcijų.

Jei atsiranda šią reakciją rodančių požymių ir simptomų, enzalutamido vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir apsvarstyti tinkamą alternatyvų gydymą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant enzalutamidu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai, kurie neapsiriboja tik pastebėtu išbėrimu ar veido, liežuvio, lūpų ir ryklės edema (žr. 4.8 skyrių).

Xtandi kaip monoterapija pacientams, sergantiems didelės BA rizikos nmHJPV

EMBARC tyrimo rezultatai rodo, kad Xtandi kaip monoterapija ir kartu su androgenų deprivacijos terapija nėra lygiaverčiai gydymo būdai pacientams, sergantiems didelės rizikos BCR nmHSPC (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Xtandi kartu su androgenų deprivacijos terapija yra laikomas pirmenybiniu gydymo būdu, išskyrus atvejus, kai kartu taikoma androgenų deprivacijos terapija gali sukelti nepriimtina toksinį poveikį ar riziką.

Disfagija, susijusi su vaistinio preparato forma

Gauta pranešimų apie pacientus, kuriems Xtandi buvo sunku nuryti, įskaitant pranešimus apie springimo atvejus. Apie sunkumą ryjant ir springimo atvejus dažniausiai buvo pranešama vartojant vaistinio preparato kapsules, todėl springimo atvejai galėjo būti susiję su didesniu jų dydžiu. Pacientams reikėtų patarti tabletes nuryti visas, užgeriant pakankamu kiekiu vandens.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikimybė, kad kiti vaistiniai preparatai gali turėti įtakos enzalutamido poveikiui

CYP2C8 inhibitoriai

CYP2C8 vaidina svarbų vaidmenį šalinant enzalutamidą ir sudarant veiklų jo metabolitą. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilį (600 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC (plotas po koncentracijos ir laiko kreive) padidėjo 326 %, o enzalutamido $C_{\max}$ (maksimali koncentracija) sumažėjo 18 %. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 77 %, o $C_{\max}$ sumažėjo 19 %. Gydant enzalutamidu reikia vengti stiprių CYP2C8 inhibitorių (pvz., gemfibrozilio) arba vartoti atsargiai. Jeigu pacientui būtina kartu skirti CYP2C8 inhibitorių, enzalutamido dozę reikia sumažinti iki 80 mg kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

CYP3A4 vadina mažesnę vaidmenį enzalutamido metabolizme. Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą stiprų CYP3A4 inhibitorių itrakonazolą (200 mg du kartus per parą), enzalutamido AUC padidėjo 41 %, o $C_{\max}$ nepakito. Neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito suminė AUC padidėjo 27 %, o $C_{\max}$ nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia.

CYP2C8 IR CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems vyrams paskyrus per burną vartojamą vidutinio stiprumo CYP2C8 ir stiprų CYP3A4 induktorių rifampiną (600 mg vieną kartą per parą), enzalutamido ir veikliojo metabolito AUC sumažėjo 37 %, o $C_{\max}$ nepakito. Kai Xtandi skiriamas kartu su CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

Tikimybė, kad enzalutamidas gali turėti įtakos kitų vaistinių preparatų poveikiui

Fermentų indukcija

Enzalutamidas yra stiprus fermentų induktorius ir skatina daugumos fermentų ir nešiklių sintezę. Todėl tikėtina sąveika su dauguma dažnai vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratas. Gali reikšmingai sumažėti jų koncentracija plazmoje ir dėl to gali išnykti arba sumažėti klinikinis poveikis. Taip pat yra rizika, kad padidės veikliųjų metabolitų gamyba. Fermentai, kurie gali būti skatinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnyne, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir uridin5'-difosfo-gliukuronoziltransferazė (UGT – gliukuronidus konjuguojantys fermentai). Taip pat gali būti skatinami ir kai kurie nešikliai, pvz., su atsparumu daugeliui vaistų susijęs baltymas 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) ir organinio anijono nešiklis polipeptidas 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1).

Tyrimai *in vivo* parodė, kad enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius ir vidutinio stiprumo CYP2C9 bei CYP2C19 induktorius. Enzalutamidą (160 mg kartą per parą) skiriant kartu su vienkartinę jautrių CYP substratų doze pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, 86 % sumažėjo midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC, 56 % sumažėjo S-varfarino (CYP2C9 substratas) AUC ir 70 % sumažėjo omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC. Taip pat galima indukuoti UGT1A1. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys metastazavusiu kastracijai atspariu prostatos vėžiu (KAPV), Xtandi (160 mg kartą per parą), kliniškai reikšmingo poveikio į veną leidžiamo docetakselio (75 mg/m² infuzija kas 3 savaites) farmakokinetikai neturėjo. Docetakselio AUC sumažėjo 12 % [geometrinio vidurkio dažnis (GVD) = 0,882 (90 % PI: 0,767; 1,02)], $C_{\max}$ sumažėjo 4 % [GVD = 0,963 (90 % PI: 0,834; 1,11)].

Tikėtina sąveika su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie šalinami metabolizuojant arba per aktyvųjį nešiklį. Jeigu pacientui šių vaistinių preparatų terapinis poveikis labai svarbus, o koreguoti dozę remiantis veiksmingumo stebėjimu ar koncentracija plazmoje koreguoti nėra lengva, reikia jų vengti

arba vartoti atsargiai. Tikėtina, kad paskyrus paracetamolio padidės kepenų funkcijos sutrikimo rizika pacientams, kurie gydomi fermentų induktoriais.

Vaistinių preparatų, kurie gali sąveikauti, grupės (sąrašas negalutinis):

- Analgetikai (pvz., fentanilis, tramadolis)
- Antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas)
- Vaistiniai preparatai nuo vėžio (pvz., kabazitakselis)
- Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis)
- Vaistiniai preparatai nuo psichozės (pvz., haloperidolis)
- Antitromboziniai preparatai (pvz., acenokumarolis, varfarinas, klopidoogrelis)
- Beta adrenoblokatoriai (pvz., bisoprololis, propranololis)
- Kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis)
- Širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas)
- Kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, prednizolonas)
- ŽIV antivirusiniai preparatai (pvz., indinaviras, ritonaviras)
- Migdomieji preparatai (pvz., diazepamas, midazolamas, zolpidemas)
- Imunosupresantai (pvz., takrolimuzas)
- Protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas)
- CYP3A4 metabolizuojami statinai (pvz., atorvastatinas, simvastatinas)
- Skydliaukės preparatai (pvz., levotiroksinas)

Enzalutamido visas indukcijos potencialas gali nepasireikšti, iki praėjus apytiksliai 1 mėnuo nuo gydymo pradžios ir bus pasiekta pastovi enzalutamido koncentracija plazmoje, nors šio toks indukcinis poveikis gali būti pastebimas ir anksčiau. Pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kurie yra CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 substratai, pirmą gydymo enzalutamidu mėnesį reikia tirti dėl galimo farmakologinio poveikio išnykimo (arba poveikio padidėjimo atvejais, kai susidaro veiklieji metabolitai) ir apsvastyti dozės koregavimą, jeigu reikia. Atsižvelgiant į ilgą enzalutamido pusinės eliminacijos periodą (5,8 dienos, žr. 5.2 skyrių), fermentų poveikis gali išlikti vieną mėnesį arba ilgiau po to, kai enzalutamido vartojimas nutraukiamas. Kai nutraukiamas gydymas enzalutamidu, gali reikėti palaipsniui mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

CYP1A2 ir CYP2C8 substratai

Enzalutamidas (160 mg kartą per parą) nesukelia kliniškai reikšmingo kofeino (CYP1A2 substrato) ar pioglitazono (CYP2C8 substrato) AUC ar $C_{\max}$ pokyčio. Pioglitazono AUC padidėja 20 %, o $C_{\max}$ sumažėja 18 %. Kofeino AUC ir $C_{\max}$ sumažėja atitinkamai 11 % ir 4 %. Kai kartu su Xtandi skiriamas CYP1A2 ar CYP2C8 substratas, dozės koreguoti nereikia.

P-gp substratai

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas gali būti šalinimo nešiklio P-gp inhibitorius. Silpnas enzalutamido slopinamasis poveikis P-gp nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo nustatytas atliekant tyrimą, kuriame dalyvavo prostatos vėžiu sergantys pacientai, kurie prieš enzalutamido vartojimą ir kartu su juo vartojo vienkartinę geriamąją bandomojo P-gp substrato digoksino dozę (160 mg enzalutamido dozė buvo vartojama kartą per parą mažiausiai 55 paras prieš šių vaistinių preparatų vartojimą kartu). Digoksino AUC ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 33 % ir 17 %. Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kurie yra P-gp substratai (pvz., kolchicinas, dabigatranas, eteksilas, digoksinas), kai jie skiriami kartu su Xtandi, reikia vartoti atsargiai ir gali tekti koreguoti dozę, kad būtų palaikoma optimali koncentracija plazmoje.

BCRP substratai

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, enzalutamidas nesukėlė kliniškai reikšmingų bandomojo atsparumo krūties vėžiui baltymo (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) substrato rozuvastatino ekspozicijos pokyčių pacientams, sergantiems prostatos vėžiu ir vartojusiems vienkartinę geriamąją rozuvastatino dozę prieš enzalutamido vartojimą ir kartu su juo (160 mg enzalutamido dozė buvo vartojama kartą per parą mažiausiai 55 paras prieš šių vaistinių preparatų vartojimą kartu). Rozuvastatino AUC sumažėjo 14 %, o C_{max} padidėjo 6 %. Jei BCRP substratas vartojamas kartu su Xtandi, dozės koreguoti nereikia.

MRP2, OAT3 ir OCT1 substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, negalima atmesti MRP2 (žarnyne) bei 3 organinio anijonų nešiklio (OAT3) ir 1 organinio katijonų nešiklio (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (sisteminė sąveika) slopinimo tikimybės. Teoriškai taip pat įmanoma šių nešiklių indukcija, o galutinis poveikis kol kas nežinomas.

Vaistiniai preparatai, kurie pailgina QT intervalą

Nuo tada kai androgenų trūkumo gydymas gali pailginti QT intervalą, Xtandi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais pailginančiais QT intervalą ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsade de pointes* tokiais kaip IA klasės (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ar III klasės (pvz., amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas) antiaritminiais vaistiniais preparatais, metadonu, moksifloksacinu, antipsichoziniais vaistais ir t.t., turi būti kruopščiai įvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Maisto poveikis enzalutamido poveikiui

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido ekspozicijos dydžiui. Klinikinių tyrimų metu Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Nėra duomenų su žmonėmis apie Xtandi vartojimą nėštumo laikotarpiu ir šis vaistinis preparatas neskirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims. Vaistinio preparato vartojimas nėštumo laikotarpiu gali pakenkti vaisiui ar sukelti persileidimą (žr. 4.3, 5.3 ir 6.6 skyrius).

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar enzalutamido ar jo metabolitų yra spermoje. Gydymo enzalutamidu laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su nėščia moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą. Gydymo laikotarpiu ir 3 mėnesius po to pacientui lytinių santykių su vaisingo amžiaus moterimi metu reikia naudoti prezervatyvą arba kitą kontracepcijos metodą. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Enzalutamido negalima vartoti moterims, kurios yra nėščios ar gali pastoti (žr. 4.3, 5.3 ir 6.6 skyrius).

Žindymas

Enzalutamidas neskirtas vartoti moterims. Nežinoma, ar enzalutamido išsiskiria į motinos pieną. Enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad enzalutamidas turi įtakos žiurkių ir šunų patinų reprodukcinei sistemai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xtandi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai, nes buvo pranešta apie psichines ir neurologines reakcijas, įskaitant traukulius (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti informuoti

apie galimą psichinių ir neurologinių reakcijų riziką vairuojant ir valdant mechanizmus. Enzalutamido poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra astenija/nuovargis, karščio pylimas, hipertenzija, lūžiai ir pargriuvimai. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra išeminė širdies liga ir traukuliai.

Traukuliai pasireiškė 0,6 % pacientų, gydytų enzalutamidu, 0,1 % pacientų, vartojusių placebo ir 0,3 % pacientų, gydytų bikalutamidu.

Gauta pranešimų apie retus laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromo atvejus enzalutamidu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie gydant enzalutamidu pasireiškusį Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal dažnį.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija ir dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas: leukopenija, neutropenija Dažnis nežinomas*: trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: veido edema, liežuvio edema, lūpų edema, ryklės edema
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnis nežinomas*: sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas: nerimas Nedažnas: regos haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas: galvos skausmas, atminties sutrikimas, amnezija, dėmesio sutrikimas, disgeuzija, neramių kojų sindromas, pažinimo funkcijų sutrikimas Nedažnas: traukuliai [¥] Dažnis nežinomas*: laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai	Dažnas: išeminė širdies liga [†] Dažnis nežinomas*: QT pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažni: karščio pylimas, hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnis nežinomas*: disfagija [∞] , pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas: odos sausumas, niežėjimas Dažnis nežinomas*: daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas: lūžiai [‡] Dažnis nežinomas*: mialgija, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas: ginekomastija, spenelių skausmas [#] , krūtų jautrumas [#]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas: astenija, nuovargis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažnas: pargriuvimai

* Savanoriški pranešimai po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

¥ Vertintos siauros standartinės MedDRA užklauso (SMQs) dėl „traukulių“, įskaitant traukulius, generalizuotus toninius-kloninius (*grand-mal*) traukulius, sudėtinius dalinius traukulius, dalinius traukulius ir epilepsinę būklę. Tai apima taip pat retus atvejus traukulių, kurie komplikavosi mirtimi.

† Vertintos siauros SMQs dėl „miokardo infarkto“ ir „kitų išeminės širdies ligų“, įskaitant pirminybinius terminus, kurie buvo stebimi mažiausiai dviems pacientams atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose III fazės tyrimuose, tokius kaip: krūtinės angina, koronarinė širdies liga, miokardo infarktas, ūminis miokardo infarktas, ūminis koronarinis sindromas, nestabili krūtinės angina, išeminė širdies liga ir koronarinių arterijų aterosklerozė.

‡ Apima visus pirminybinius terminus, susijusius su žodžiu „lūžiai“ kauluose.

Nepageidaujamos reakcijos vartojant enzalutamidą kaip monoterapiją.

∞ Gauta pranešimų apie disfagiją, įskaitant springimo atvejus. Apie šių abiejų tipų atvejus dažniausiai buvo pranešama vartojant vaistinio preparato kapsules, todėl jie galėjo būti susiję su didesniu jų dydžiu (žr. 4.4 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Traukuliai

Kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose 31 pacientas (0,6 %) iš 5 110 pacientų, gydytų 160 mg enzalutamido per parą, patyrė traukulius, tuo tarpu keturi pacientai, vartoję placebo (0,1 %), ir vienas pacientas (0,3 %), gydytas bicalutamidu patyrė traukulius. Atrodo, kad svarbus prognostinis traukulių rizikos požymis yra dozė. Tai rodo ikiklinikiniai duomenys ir dozės didinimo tyrimo duomenys. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose nedalyvavo pacientai, kurie anksčiau buvo patyrę traukulių arba kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksniai.

Vienos grupės tyrime 9785-CL-0403 (UPWARD) vertinant traukulių paplitimą pacientams, kuriems buvo nustatyta traukulių rizikos veiksniai (iš kurių 1,6 % anksčiau buvo patyrę traukulius), 8 iš 366 (2,2 %) pacientų, gydytų enzalutamidu, patyrė traukulius. Vidutinė gydymo trukmė buvo 9,3 mėnesio.

Mechanizmas, kaip enzalutamidas galėtų mažinti traukulių slenkstį, nežinomas, tačiau gali būti susijęs su duomenimis iš *in vitro* tyrimų, per kuriuos įrodyta, kad enzalutamidas ir aktyvieji metabolitai jungiasi prie GABA receptorių chloro jonų kanalų ir gali slopinti jų aktyvumą.

Išeminė širdies liga

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyimuose 3,5 % pacientų, gydytų enzalutamidu ir androgenų deprivacijos terapija, pasireiškė išeminė širdies liga, lyginant su 2 % pacientų, vartojusių placebo kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT). Keturiolikai (0,4 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su ADT, ir 3 (0,1 %) pacientams, vartojusiems placebo kartu su ADT, buvo išeminės širdies ligos atvejų, kurie pasibaigė mirtimi.

EMBARC tyrimo metu išeminė širdies liga pasireiškė 5,4 % pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 9 % pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. Nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu, nebuvo išeminės širdies ligos atvejų, kurie būtų pasibaigę mirtimi; vienam (0,3 %) pacientui, gydytam enzalutamido monoterapija, buvo išeminės širdies ligos atvejis, kuris pasibaigė mirtimi.

Ginekomastija

EMBARC tyrimo metu ginekomastija (visų laipsnių) buvo pastebėta 29 iš 353 (8,2 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 159 iš 354 (44,9 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio ginekomastija nebuvo pastebėta nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir buvo pastebėta 3 (0,8 %) pacientams, kurie buvo gydomi enzalutamido monoterapija.

Spenelių skausmas

EMBARC tyrimo metu spenelių skausmas (visų laipsnių) buvo pastebėtas 11 iš 353 (3,1 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 54 iš 354 (15,3 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio spenelių skausmas nebuvo pastebėtas nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu arba enzalutamido monoterapija.

Krūtų jautrumas

EMBARC tyrimo metu krūtų jautrumas (visų laipsnių) buvo pastebėtas 5 iš 353 (1,4 %) pacientų, gydytų enzalutamidu kartu su leuprolidu, ir 51 iš 354 (14,4 %) pacientų, gydytų enzalutamido monoterapija. 3 arba didesnio laipsnio krūtų jautrumas nebuvo pastebėtas nė vienas pacientui, gydytam enzalutamidu kartu su leuprolidu arba enzalutamido monoterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Enzalutamidas neturi priešnuodžio. Perdozavus reikia nutraukti gydymą enzalutamidu ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, atsižvelgiant į 5,8 paros pusinės eliminacijos periodą. Perdozavus pacientams gali padidėti traukulių rizika.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – hormonų antagonistai ir susiję preparatai, antiandrogenai, ATC kodas – L02BB04.

Veikimo mechanizmas

Žinoma, kad prostatos vėžys yra jautrus androgenams ir reaguoja į androgeninių receptorių signalo slopinimą. Nepaisant mažo ar net neaptinkamo androgenų lygio serume, androgenų receptorių signalo siuntimas toliau skatina ligos progresavimą. Kad būtų stimuliuojamas naviko ląstelių dauginimasis per androgeninius receptorius, reikia tinkamos branduolių lokalizacijos ir DNR sujungimo. Enzalutamidas yra stiprus androgeninių receptorių signalų inhibitorius, blokuojantis kelis androgeninių receptorių signalų patfiziologinio kelio etapus. Enzalutamidas visiškai nuslopina androgenų jungimąsi prie androgenų receptorių, ir todėl slopina branduolinę aktyvintų receptorių translokaciją ir aktyvintų androgeninių receptorių sąveiką su DNR net esant padidėjusiai androgeninių receptorių išraiškai ir antiandrogenams atspariose prostatos vėžio ląstelėse. Gydymas enzalutamidu sumažina prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir gali sukelti vėžio ląstelių žūtį ir naviko regresavimą. Iki klinikiniuose tyrimuose enzalutamidas nepasižymėjo androgeninių receptorių agonistų aktyvumu.

Farmakodinaminis poveikis

3 fazės klinikiniame tyrime (AFFIRM) tiriant pacientus, kuriems nebuvo veiksminga ankstesnė chemoterapija docetakseliu, 54 % pacientų, gydytų enzalutamidu, palyginti su 1,5 % pacientų, kurie buvo gydyti placebo, mažiausiai 50 % nuo pradinio lygio sumažėjo prostatos specifinio antigeno (PSA) lygis.

Kitame 3 fazės klinikiniame tyrime (PREVAIL) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

2 fazės klinikiniame tyrime (TERRAIN) tiriant pacientus, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 82,1 % palyginti su 20,9 % (skirtumas = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Vienos grupės tyrime (9785-CL-0410) 22,4 % pacientų, kurie anksčiau mažiausiai 24 savaites buvo gydyti abirateronu (kartu su prednizolonu), PSA koncentracija sumažėjo ≥ 50 % nuo pradinio lygio. Pagal ankstesnę chemoterapijos taikymo istoriją, pacientų, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija ir kuriems buvo taikyta chemoterapija, grupėse pacientų su PSA koncentracija sumažėjimu ≥ 50 % dalis buvo atitinkamai 22,1 % ir 23,2 %.

MDV3100-09 (STRIVE) klinikiniame tyrime nemetastazavusiu ir metastazavusiu KAPV sergančių pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu, bendras patvirtintas PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei bicalutamidą vartojusių pacientų: 81,3 % palyginti su 31,3 % (skirtumas = 50,0 %, $p < 0,0001$).

MDV3100-14 (PROSPER) klininiame tyrime nemetastazavusių KAPV sergančių pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu, patvirtintas PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip $\geq 50\%$ sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 76,3 % palyginti su 2,4 % (skirtumas = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enzalutamido veiksmingumas pacientams, sergantiems progresavusiu prostatos vėžiu, kuriems taikant androgenų deprivacijos terapiją (LHAH analogu arba po orchektomijos) liga progresavo, buvo vertinamas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentrinuose III fazės klininiuose tyrimuose (MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)). PREVAIL tyrime dalyvavo metastazavusių KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija, AFFIRM tyrime dalyvavo metastazavusių KAPV sergantys pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį, PROSPER tyrime dalyvavo nemetastazavusių KAPV sergantys pacientai. Veiksmingumas pacientams, sergantiems mHJPV, buvo nustatytas atliekant vieną atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą daugiacentrį III fazės klinikinį tyrimą [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Veiksmingumas pacientams, sergantiems didelės BA rizikos nmHJPV, buvo nustatytas atliekant kitą atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamą daugiacentrį III fazės klinikinį tyrimą [MDV3100-13 (EMBARC)]. Visi pacientai buvo gydomi LHAH analogu arba jiems anksčiau buvo atlikta abipusė orchektomija, jei nenurodyta kitaip.

Aktyvaus gydymo grupėse buvo skiriama 160 mg Xtandi vieną kartą per parą vartojant per burną. Visuose penkiuose klininiuose tyrimuose (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM ir PREVAIL) kontrolinėje grupėje pacientai vartojo placebo ir nebuvo reikalaujama, kad pacientai vartotų prednizoną.

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Todėl visuose penkiuose tyrimuose pacientams buvo rekomenduota vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo sustabdymo arba nutraukimo kriterijai.

MDV3100-13 (EMBARC) tyrimas (didelės BA rizikos nemetastazavusių HJPV sergantys pacientai)

EMBARC tyrime dalyvavo 1 068 pacientai, sergantys didelės BA rizikos nmHJPV, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1 gydymui 160 mg enzalutamido dozėmis po vieną kartą per parą vartojant per burną kartu su ADT ($N = 355$), atvirąja 160 mg enzalutamido monoterapija po vieną kartą per parą vartojant per burną ($N = 355$) arba placebo po vieną kartą per parą vartojant per burną kartu su ADT ($N = 358$) (ADT apibūdinamas kaip leuprolidas). Visiems pacientams anksčiau buvo taikytas radikalus gydymas: radikali prostatektomija ar spindulinė terapija (įskaitant brachiterapiją) arba ir viena, ir kita. Pacientams atlikus koduotą nepriklausomą centrinę apžiūrą (angl. *blinded independent central review* (BICR)), turėjo būti patvirtinta nemetastazavusi liga, ir didelė biocheminio atkryčio rizika (apibrėžta kaip PSA padvigubėjimo laikas ≤ 9 mėn.). Taip pat buvo reikalaujama, kad pacientų, kuriems anksčiau kaip pirminis prostatos vėžio gydymas buvo atlikta radikali prostatektomija (su spinduline terapija arba be jos), PSA koncentracija būtų ≥ 1 ng/ml arba, jei anksčiau buvo taikyta tik spindulinė terapija, PSA koncentracija bent 2 ng/ml viršytų žemiausią lygį. Pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta prostatektomija ir kuriems, tyrėjo vertinimu, buvo galima taikyti gelbstinčią spindulinę terapiją, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Pacientai buvo stratifikuoti pagal PSA koncentraciją atrankos metu (≤ 10 ng/ml, palyginti su > 10 ng/ml), PSA padvigubėjimo laiką (≤ 3 mėn., palyginti su nuo > 3 iki ≤ 9 mėn.) ir ankstesnę hormonų terapiją (anksčiau taikyta hormonų terapija, palyginti su anksčiau netaikyta hormonų terapija). Pacientams, kurių PSA koncentracija 36-ą savaitę buvo neaptinkama ($< 0,2$ ng/ml), gydymas 37-ą savaitę buvo sustabdytas ir vėl pradėtas tada, kai pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta prostatektomija, PSA koncentracija padidėjo iki $\geq 2,0$ ng/ml, arba pacientams, kuriems prostatektomija anksčiau atlikta nebuvo, PSA koncentracija padidėjo iki $\geq 5,0$ ng/ml. Pacientams, kurių PSA koncentracija 36-ą savaitę buvo aptinkama ($\geq 0,2$ ng/ml), gydymas buvo tęsiamas be sustabdymo, kol buvo pasiekti gydymo nutraukimo visam laikui kriterijai. Gydymas buvo visam laikui nutrauktas, kai

radiografinis progresavimas buvo patvirtintas remiantis centrinės apžiūros rezultatais po pirminės vietinės apžiūros.

Demografiniai tiriamųjų duomenys ir ligos charakteristikos pradinio įvertinimo metu buvo panašūs tarp trijų gydymo grupių. Amžiaus mediana atsitiktinių imčių atrankos metu buvo 69 metai (intervalas: 49,0–93,0). Dauguma pacientų bendroje populiacijoje buvo baltaodžiai (83,2 %); 7,3 % buvo azijiečiai ir 4,4 % – juodaodžiai. PSA padvigubėjimo laiko mediana buvo 4,9 mėnesio. Septyniasdešimt keturiems procentams pacientų anksčiau buvo taikyta radikali prostatektomija, 75 % pacientų anksčiau buvo taikyta spindulinė terapija (įskaitant brachiterapiją), o 49 % pacientų buvo taikyta ir viena, ir kita. Trisdešimt dviejų procentų pacientų Glisono (*Gleason*) balas buvo ≥ 8 . Tyrimo pradžioje funkcinės būklės įvertinimo balas pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ECOG) skalę 92 % tyrime dalyvavusių pacientų buvo 0 ir 8 % pacientų – 1.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti enzalutamidą kartu su ADT, išgyvenamumas be metastazių (angl. *metastasis-free survival*, MFS), palyginti su pacientais, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo kartu su ADT. Išgyvenamumas be metastazių buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinių imčių atrankos iki radiografinio progresavimo arba mirties tyrimo metu, priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

Daugialypio tyrimo antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki PSA progresavimo, laikas iki pirmosios antineoplastinės terapijos taikymo ir bendras išgyvenamumas. Kita daugialypio tyrimo antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti enzalutamido kaip monoterapijos, MFS, palyginti su pacientais, kurie buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti placebo kartu su ADT.

Enzalutamidas kartu su ADT ir enzalutamido monoterapija statistiškai reikšmingai pailgino MFS, palyginti su placebo kartu su ADT. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

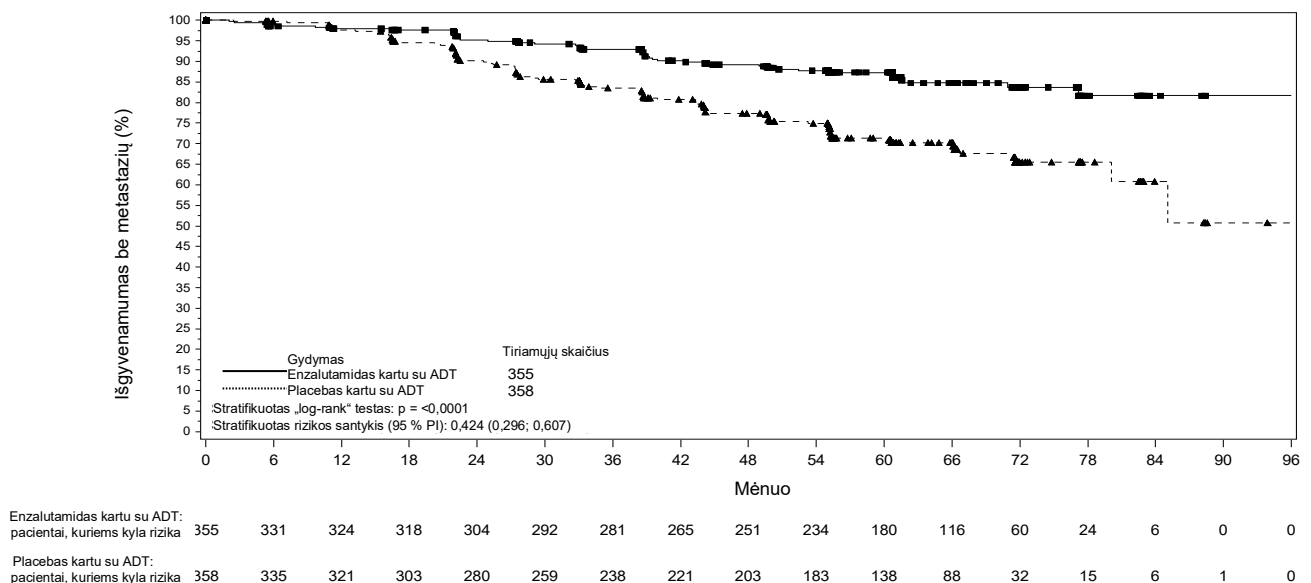
2 lentelė. EMBARK tyrimo metu gautų veiksmingumo rezultatų pacientams, gydytiems enzalutamidu kartu su ADT, placebo kartu su ADT arba enzalutamido monoterapija, santrauka (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 355)	Placebas kartu su ADT (N = 358)	Enzalutamido monoterapija (N = 355)
Išgyvenamumas be metastazių¹			
Atvejų skaičius (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (85,1; NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Laikas iki PSA progresavimo⁶			
Atvejų skaičius (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Laikas iki naujos antineoplastinės terapijos pradžios			

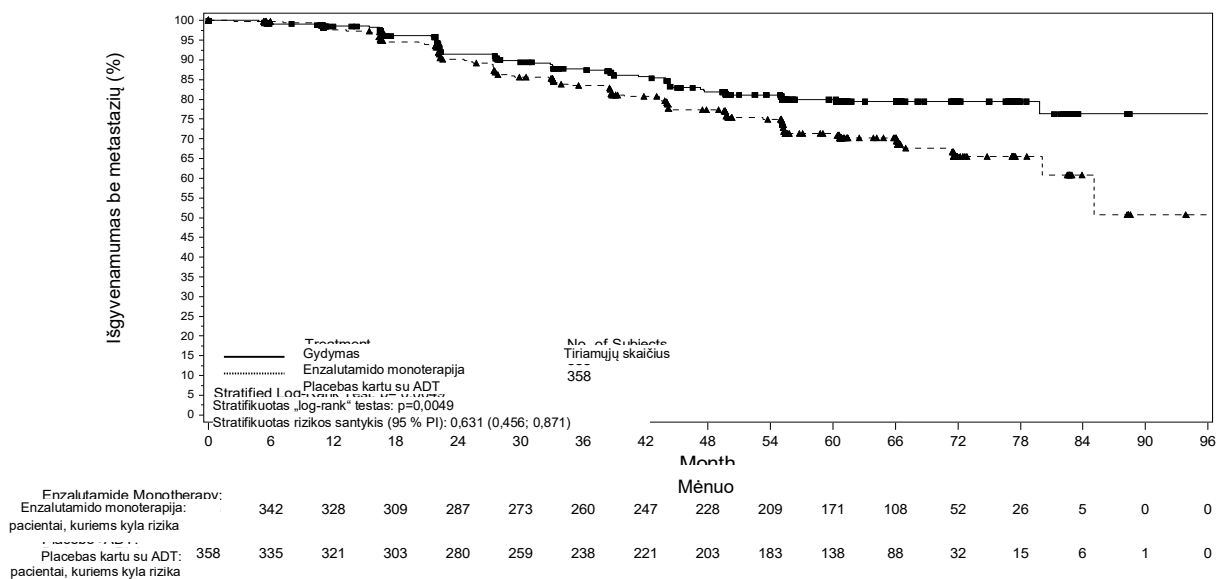
	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 355)	Placebas kartu su ADT (N = 358)	Enzalutamido monoterapija (N = 355)
Atvejų skaičius (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	76,2 (71,3; NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Bendras išgyvenamumas⁸			
Atvejų skaičius (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ³	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Rizikos santykis, palyginti su placebo kartu su ADT (95 % PI) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p vertė palyginimui su placebo kartu su ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NP = nepasiekta.

1. Stebėjimo trukmės mediana – 61 mėn.
2. Remiantis anksčiausiu prasidėjusiu įvykiu (radiografiniu progresavimu arba mirtimi).
3. Remiantis Kaplan-Meier apskaičiavimais.
4. Rizikos santykis yra paremtas Cox'o regresijos modeliu, stratifikuotu pagal PSA atrankos metu, PSA padvigubėjimo laiką ir ankstesnę hormonų terapiją.
5. Dvipusė p vertė yra paremta stratifikuotu „log-rank“ testu pagal PSA atrankos metu, PSA padvigubėjimo laiką ir ankstesnę hormonų terapiją.
6. Remiantis PSA progresavimu, atitinkančiu PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijus.
7. Remiantis pirmuoju po tyrimo pradžios antineoplastinės prostatos vėžio terapijos naudojimu.
8. Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kurios duomenų fiksavimo data buvo 2023 m. sausio 31 d., o stebėjimo trukmės mediana – 65 mėn.
9. Rezultatas neatitiko iš anksto nurodyto dvipusio reikšmingumo lygmens $p \leq 0,0001$.



1 pav. Kaplan-Meier MFS kreivės EMBARK tyrimo enzalutamido kartu su ADT gydymo grupėje, palyginti su placebo kartu su ADT gydymo grupe (ketinamų gydyti pacientų analizė)



2 pav. Kaplan-Meier MFS kreivės EMBARK tyrimo enzalutamido monoterapijos gydymo grupėje, palyginti su placebo kartu su ADT gydymo grupe (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Paskyrus ADT kaip enzalutamidą kartu su ADT arba kaip placebo kartu su ADT, testosterono lygis greitai sumažėjo iki kastracijos lygio ir išliko žemas iki gydymo pertraukimo 37-ą savaitę. Gydymą pertraukus, testosterono lygis palaipsniui padidėjo beveik iki pradinio lygio. Gydymą pradėjus pakartotinai, lygis vėl nukrito iki kastracijos lygio. Enzalutamido monoterapijos grupėje testosterono lygis padidėjo pradėjus gydymą ir grįžo į pradinį lygį gydymą pertraukus. Gydymą enzalutamidu pradėjus pakartotinai, lygis vėl padidėjo.

9785-CL-0335 (ARCHES) tyrimas (pacientai, sergantys metastazavusiu HJVP)

Į ARCHES tyrimą buvo įtraukta 1 150 pacientų, sergančių mHJPV, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 gydymui enzalutamidu kartu su ADT arba placebo kartu su ADT (ADT apibūdinamas kaip LHAH analogas arba abipusė orchektomija). Pacientai vartojo enzalutamido po 160 mg vieną kartą per parą (N = 574) arba placebo (N = 576).

Buvo įtraukiami pacientai, sergantys metastazavusiu prostatos vėžiu, patvirtintu teigiama kaulų scintigrafija (dėl kaulų ligos), arba KT ar MRT nustatytais metastaziniais pažeidimais (metastazių minkštuosiuose audiniuose atvejais). Pacientai, kurių ligos išplitimas buvo tik dubens limfmazgių regione, nebuvo įtraukiami. Pacientams buvo leista skirti iki 6 gydymo docetakseliu ciklų, kai paskutinis paskyrimas buvo baigiamas per 2 mėnesius nuo pirmosios tyrimo dienos, o gydymo docetakseliu metu ar jam pasibaigus ligos progresavimo požymių nebuvo. Pacientai, turintys žinomų ar įtariamų metastazių galvos smegenyse ar aktyvų leptomeninginį išplitimą, arba kuriems yra pasireiškę traukuliai ar yra bet kokių veiksnių, galinčių sukelti traukulius, į tyrimą buvo neįtraukiami.

Demografiniai ir pradiniai ligos duomenys buvo panašūs tarp dviejų gydymo grupių. Amžiaus mediana randomizacijos metu buvo 70 metų abiejose gydymo grupėse. Dauguma pacientų bendroje populiacijoje buvo baltaodžiai (80,5 %); 13,5 % buvo azijiečiai ir 1,4 % – juodaodžiai. Tyrimo pradžioje Rytų kooperacinės onkologų grupės (ECOG) skalėje funkcinės būklės įvertinimo balas 78 % tyrime dalyvavusių pacientų buvo 0 ir 22 % pacientų – 1. Pacientai buvo stratifikuoti pagal mažą arba didelę ligos apimtį ir pagal ankstesnį prostatos vėžio gydymą docetakseliu. Trisdešimt septynių procentų pacientų ligos apimtis buvo maža, o 63 % pacientų ligos apimtis buvo didelė. Aštuonisdešimt du procentai pacientų anksčiau nebuvo gydyti docetakseliu, 2 % buvo skirti 1–5 ciklai ir 16 % buvo skirti 6 ciklai. Gydymas kartu vartojant docetakselį nebuvo leidžiamas.

Išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (angl. *radiographic progression free survival*, rPFS), remiantis nepriklausomos centrinės peržiūros rezultatais, buvo pirminė vertinamoji baigtis, apibrėžta kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmųjų objektyvių radiografinio ligos progresavimo įrodymų ar mirties (dėl bet kurios priežasties nuo randomizacijos iki 24 savaičių po tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo), priklausomai nuo to, kas įvyko anksčiau.

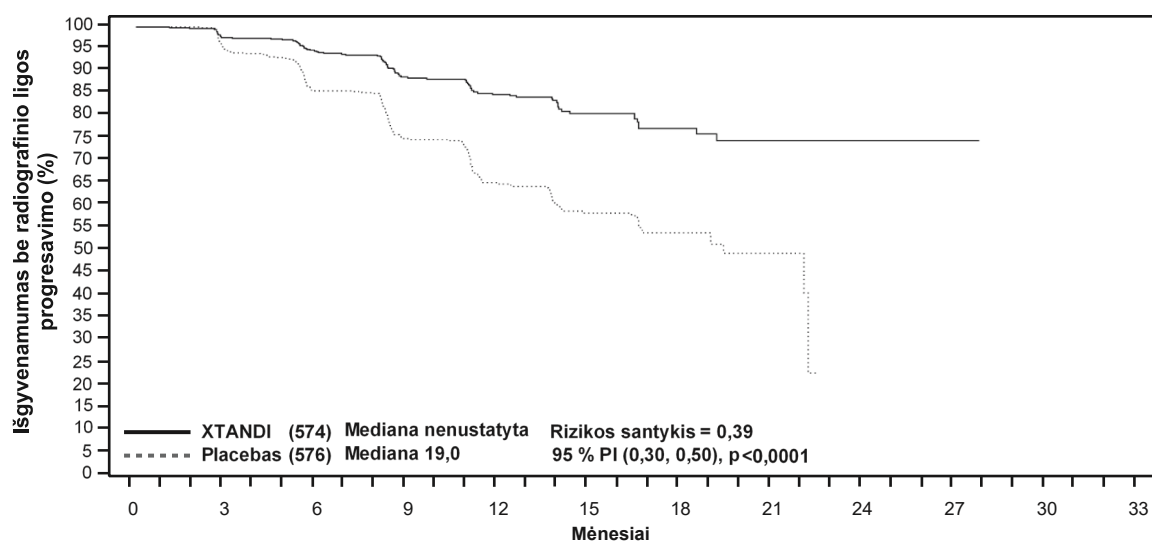
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 61 % sumažino rPFS atvejų riziką lyginant su placebo [RS = 0,39 (95 % PI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Nuoseklūs rPFS rezultatai buvo nustatyti pacientams su didelės ar mažos apimties liga, taip pat pacientams, anksčiau gydytiems arba negydytiems docetakseliu. Laiko iki rPFS pasireiškimo mediana enzalutamido grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje buvo 19,0 mėnesių (95 % PI: 16,6; 22,2).

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatų pacientams, gydytiems enzalutamidu arba placebo, santrauka ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas kartu su ADT (N = 574)	Placebas kartu su ADT (N = 576)
Išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	NP	19,0 (16,6; 22,2)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p vertė ²	$p < 0,0001$	

NP = nepasiekta.

1. Apskaičiuota naudojant *Brookmeyer* ir *Crowley* metodą.
2. Stratifikuota pagal ligos apimtį (maža arba didelė) ir ankstesnį docetakselio vartojimą (taip arba ne).

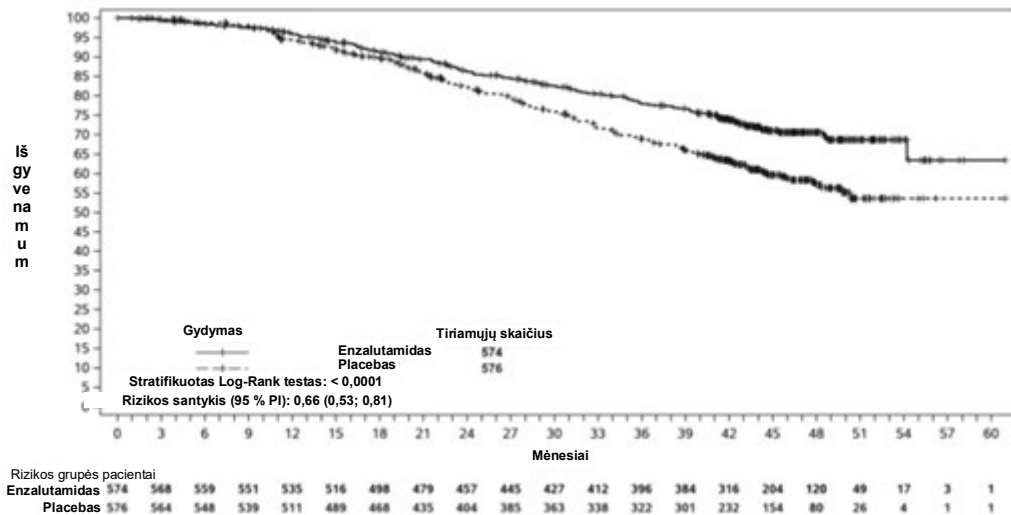


Rizikos pacientai											
XTANDI 574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
Placebas 576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

3 pav. rPFS rodmenys *Kaplan-Meier* kreivės ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys, vertintos tyrimo metu, apėmė laiką iki PSA progresavimo, laiką iki naujo priešnavikinio gydymo pradžios, neaptinkamą PSA koncentraciją (sumažėjimas iki $< 0,2 \mu\text{g/l}$) ir objektyvaus atsako dažnį (RECIST 1.1, pagrįstą nepriklausoma duomenų peržiūra). Statistiškai reikšmingas enzalutamidu gydytų pacientų, palyginti su placebo, pagerėjimas buvo nustatytas visoms šioms antrinėms vertinamosioms baigtims.

Kita svarbiausia antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis, vertinta tyrimo metu, buvo bendrasis išgyvenamumas. Atliekant iš anksto apibrėžtą galutinę bendrojo išgyvenamumo analizę, atliktą tuomet, kai buvo nustatytos 356 mirtys, statistškai reikšmingai (34 %) mirties rizika sumažėjo grupėje, kurioje tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti vartoti enzalutamidą, palyginti su grupe, kurioje tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti vartoti placebą [RS = 0,66, (95 % PI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta nė vienoje gydymo grupėje. Apskaičiuota stebėjimo trukmės mediana visiems pacientams buvo 44,6 mėnesio (žr. 4 pav.).



4 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės ARCHES tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

MDV3100-14 (PROSPER) tyrimas (pacientai, sergantys nemetastazavusiu KAPV)

Į PROSPER tyrimą įtrauktas 1 401 besimptominiu, didelės progresavimo rizikos nemetastazavusiu KAPV sergantis pacientas tęsė androgenų deprivacijos terapiją (ADT; vartojant LHAH analogą arba anksčiau atlikta abipusę orchektomiją). Įtraukimo į tyrimą reikalavimai: PSA padvigubėjimas per ≤ 10 mėnesių, PSA ≥ 2 ng/ml ir nemetastazavusios ligos patvirtinimas, įvertinus koduota nepriklausoma centrine apžiūra (angl. *blinded independent central review* (BICR)).

Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, anksčiau sirgę lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją) ir pacientai, vartojantys traukulių slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Neįtraukti pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė traukuliai, esant būklėms, kurios gali paskatinti traukulius ar kuriems buvo taikytas tam tikras išankstinis prostatos vėžio gydymas (pvz., chemoterapija, gydymas ketokonazolu, abiraterono acetatu, aminoglutetimidu ar/ir enzalutamidu).

Santykiu 2:1 į grupes randomizuotiems pacientams buvo skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą (N = 933) arba placebo (N = 468). Pacientai buvo stratifikuoti pagal prostatos specifinio antigeno (PSA) dvigubėjimo laiką (angl. *PSA doubling time* (PSADT)): < 6 mėnesiai ar ≥ 6 mėnesiai) ir kaulus veikiančių priemonių naudojimą (taip arba ne).

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į dvi grupes. Amžiaus mediana buvo 74 metai enzalutamido grupėje ir 73 metai placebo grupėje. Dauguma tyrime dalyvavusių pacientų (apytiksliai 71 %) buvo europidai, 16 % azijiečių ir 2 % juodaodžių. 81 % pacientų funkcinės būklės balas pagal ECOG skalę buvo 0, o 19 % pacientų – 1 pagal ECOG skalę.

Išgyvenamumas be metastazių (angl. *Metastasis-free survival*, MFS) buvo tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas nuo randomizavimo iki radiografinio progresavimo ar

mirties per 112 dienų nutraukus gydymą be radiografinio ligos progresavimo pasireiškimo, priklausomai nuo to, kas įvyko pirmiau. Tyrimo esminės antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki PSA progresavimo, laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos, bendras išgyvenamumas. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys apėmė laiką iki pirmos citotoksinės chemoterapijos ir išgyvenamumą be chemoterapijos. Rezultatai pateikti toliau (žr. 4 lentelę).

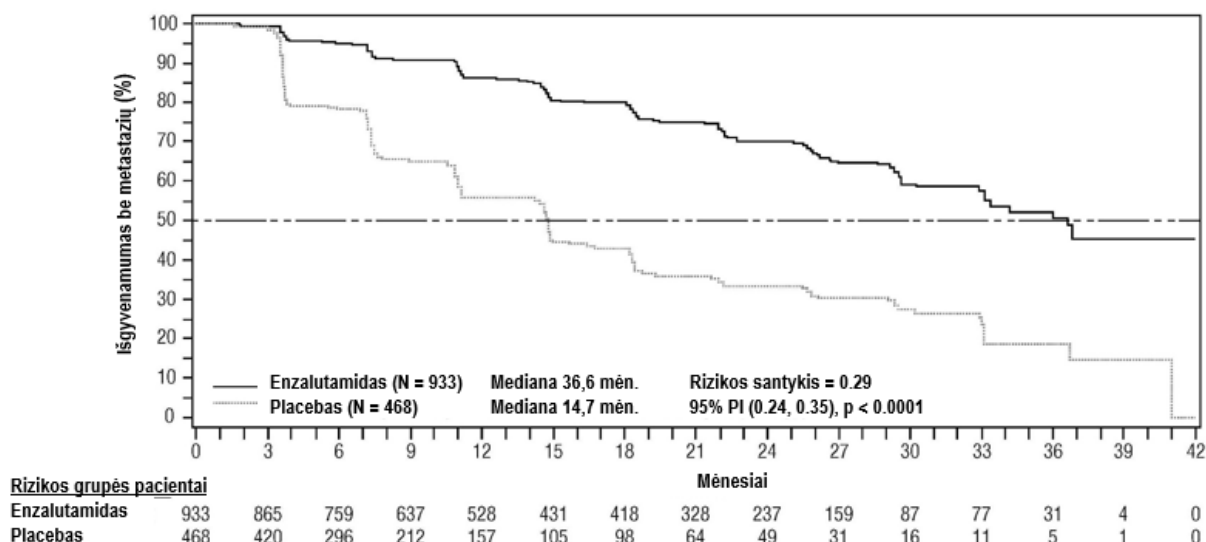
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 71 % sumažino radiografinio progresavimo ar mirties santykinę riziką palyginti su placebo [RS = 0,29 (95 % PI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. MFS mediana buvo 36,6 mėn. (95 % PI: 33,1; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 14,7 mėn. (95 % PI: 14,2; 15,0) placebo grupėje. Taip pat buvo stebimi pastovūs MFS rezultatai visuose iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose, įskaitant PSADT (< 6 mėn. ar ≥ 6 mėn.), demografinis regionas (Šiaurės Amerika, Europa, likusi pasaulio dalis), amžius (< 75 ar ≥ 75 metai), ankstesnis kaulus veikiančių priemonių naudojimas (taip ar ne) (žr. 5 pav.).

4 lentelė: Veiksmingumo rezultatų santrauka PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas N = 933	Placebo N = 468
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be metastazių		
Atvejų skaičius (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	36,6 (33,1; NP)	14,7 (14,2; 15,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p vertė ³	p < 0,0001	
Esminės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Bendras išgyvenamumas⁴		
Atvejų skaičius (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	67,0 (64,0; NP)	56,3 (54,4; 63,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p vertė ³	p = 0,0011	
Laikas iki PSA progresavimo		
Atvejų skaičius (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	37,2 (33,1; NP)	3,9 (3,8; 4,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p vertė ³	p < 0,0001	
Laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos		
Atvejų skaičius (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, mėnesiai (95 % PI) ¹	39,6 (37,7; NP)	17,7 (16,2; 19,7)
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p vertė ³	p < 0,0001	

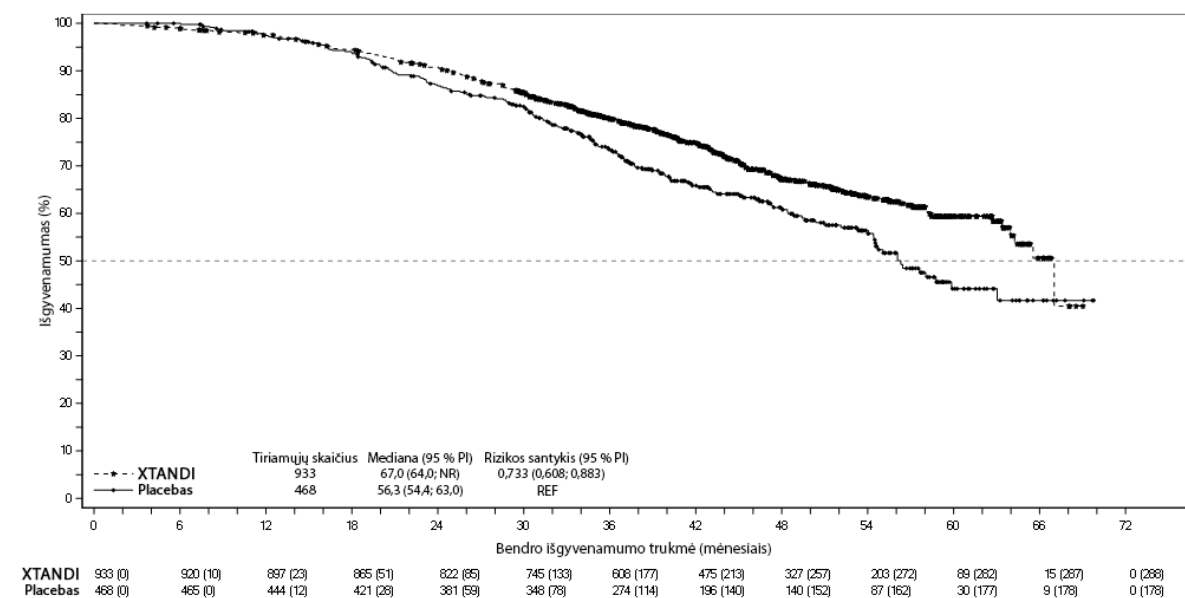
NP = nepasiekta.

1. Remiantis *Kaplan-Meier* apskaičiavimais.
2. Rizikos santykis yra paremtas Cox'o regresijos modeliu (su gydymu kaip vienintele kovariacija), stratifikuoto pagal PSA dvigubą laiką ir prieš ar tuo pačiu metu naudojama kaulus veikiančia priemone. Rizikos santykis palyginti su placebo < 1 yra enzalutamido naudai.
3. p vertė yra paremta stratifikuotu *log-rank* testu pagal PSA dvigubą laiką (< 6 mėnesiai, ≥ 6 mėnesiai) ir prieš ar tuo pačiu metu naudojama kaulus veikiančia priemone (taip, ne).
4. Remiantis iš anksto numatyta tarpine analize, kurios duomenų fiksavimo data buvo 2019 m. spalio 15 d.



5 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be metastazių kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

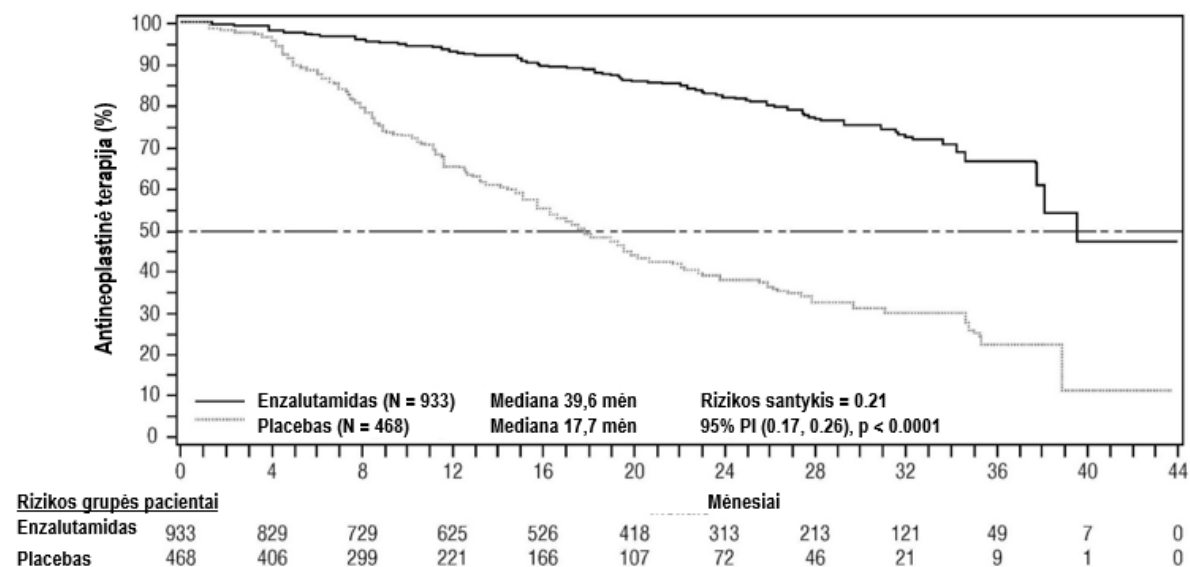
Galutinėje bendro išgyvenamumo analizėje, atliktoje stebėjus 466 mirties atvejus, pacientams, atsitiktinų imčių būdu atrinktiems vartoti enzalutamido, palyginti su pacientais, kurie atsitiktinų imčių būdu buvo atrinkti vartoti placebo, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo pagerėjimas, o mirties rizika sumažėjo 26,6 % (rizikos santykis (RS) = 0,734, (95 % PI: 0,608; 0,885), p = 0,0011) (žr. 6 pav.). Stebėjimo trukmės mediana buvo 48,6 ir 47,2 mėnesio, atitinkamai enzalutamido ir placebo grupėse. Trisdešimt trims procentams pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 65 % pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas bent vienas vėlesnis antineoplazinis gydymo kursas, kuris galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.



6 pav. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Enzalutamidas statistiškai reikšmingai 93 % sumažina PSA progresavimo santykinę riziką palyginti su placebo [RS = 0,07 (95 % PI: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Medianos laikas iki PSA progresavimo buvo 37,2 mėn. (95 % PI: 33,1; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 3,9 mėn. (95 % PI: 3,8; 4,0) placebo grupėje.

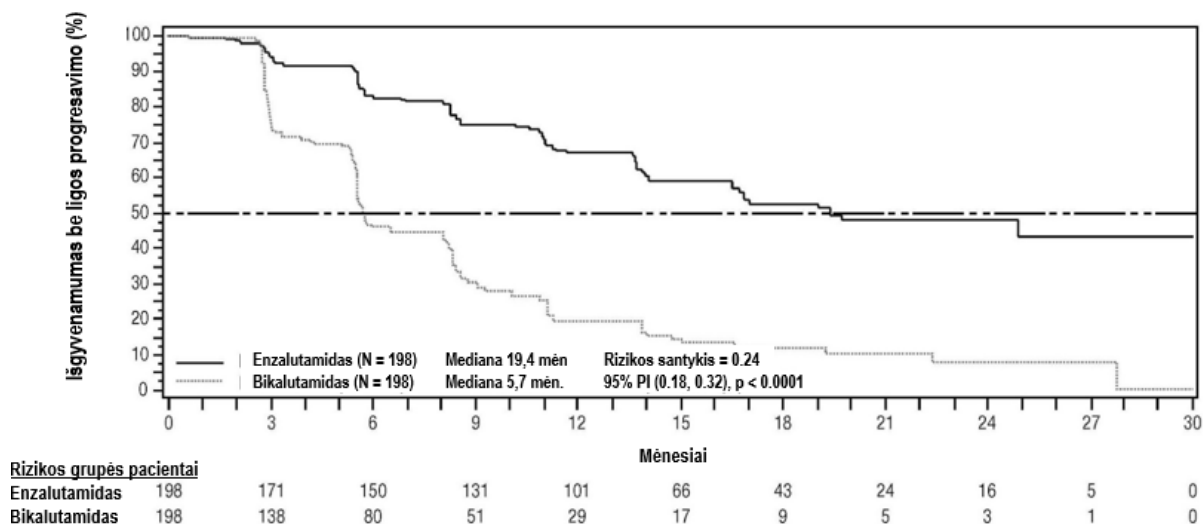
Enzalutamidas statistiškai reikšmingai prailgino laiką iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos palyginti su placebo [RS = 0,21 (95 % PI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medianos laikas iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos buvo 39,6 mėn. (95 % PI: 37,7; NP) enzalutamido grupėje palyginti su 17,7 mėn. (95 % PI: 16,2; 19,7) placebo grupėje (žr. 7 pav.).



7 pav. Kaplan-Meier laiko iki pirmos naujos antineoplastinės terapijos kreivės PROSPER tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

MDV3100-09 (STRIVE) tyrimas (nemetastazavusiu / metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

STRIVE tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 396 nemetastazavusiu ar metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems pasireiškė serologinis ar radiografinis ligos progresavimas nepaisant pirminės androgenų deprivacijos terapijos, ir kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 198) arba 50 mg bikalutamido kartą per parą (N = 198). Išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) buvo pirminė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas nuo tyrimo pradžios iki pirmųjų objektyvių radiografinio progresavimo įrodymų, PSA progresavimo ar mirties tyrimo metu. Enzalutamido grupėje PFS mediana buvo 19,4 mėn. (95 % PI: 16,5; nepasiekta) palyginus su 5,7 mėn. (95 % PI: 5,6; 8,1) bikalutamido grupėje [RS = 0,24 (95 % PI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Nuosekli PFS nauda buvo stebima enzalutamido grupėje palyginus su bikalutamido grupe visuose iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose. Nemetastazavusiu KAPV sergančių pacientų pogrupyje (N = 139) PFS atvejai pasireiškė 19 iš 70 (27,1 %) enzalutamidu gydytų pacientų ir 49 iš 69 (71,0 %) bikalutamidu gydytų pacientų (iš viso 68 atvejai). Rizikos santykis buvo 0,24 (95 % PI: 0,14; 0,42), o medianos laikas iki pirmojo PFS atvejo nebuvo pasiektas enzalutamidu gydytų pacientų grupėje, palyginus su 8,6 mėnesiais bikalutamidu gydytų pacientų grupėje (žr. 8 pav.).



8 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės STRIVE tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

9785-CL-0222 (TERRAIN) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

TERRAIN tyrime dalyvavo atsitiktinai atrinkti 375 chemoterapija ir antiandrogenų terapija anksčiau negydyti pacientai, kuriems buvo skiriama arba 160 mg enzalutamido kartą per parą (N = 184), arba 50 mg bikalutamido kartą per parą (N = 191). PFS mediana pacientams, gydytiems enzalutamidu, buvo 15,7 mėn. palyginus su 5,8 mėn. pacientams, gydytiems bikalutamidu [RS = 0,44 (95 % PI: 0,34; 0,57), $p < 0,0001$]. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo buvo apibūdinamas kaip objektyvus nepriklausomas centralizuotai peržiūrimas ligos progresavimo radiografinis įvertinimas, su skeletu susijusio įvykio atsiradimas, antineoplastinės terapijos pradėjimas ar mirtis dėl bet kokios priežasties, bet ko, kas įvyko anksčiau. Pastovi PFS nauda buvo pastebėta visuose numatytuose pacientų pogrupiuose.

MDV3100-03 (PREVAIL) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija)

Į tyrimą įtrauktiems 1717 pacientų, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, santykiu 1:1 buvo randomizuoti į grupes ir skiriama 160 mg enzalutamido vieną kartą per parą vartojant per burną (N = 872) arba placebo vieną kartą per parą vartojant per burną (N = 845). Tyrime buvo leidžiama dalyvauti visceraline liga sergantiems pacientams, taip pat pacientams, kuriems anksčiau buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumas (I ar II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociacijos [NYHA] klasifikaciją), ir pacientams, vartojantiems traukulių atsiradimo slenkstį mažinančius vaistinius preparatus. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę traukuliai arba būklės, kurios gali sukelti traukulius, ir pacientai, kuriems pasireiškia prostatos vėžio sukeltas vidutinio sunkumo arba sunkus skausmas, į tyrimą įtraukti nebuvo. Gydytas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (pasireiškė radiografinis progresavimas, su skeletu susijęs įvykis arba klinikinis progresavimas) ir citotoksinės chemoterapijos ar tiriamųjų veiksmų pradžios, arba iki nepriimtino toksiškumo.

Pacientai pagal demografines ir pradines ligų charakteristikas buvo proporcingai suskirstyti į grupes. Pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai (nuo 42 iki 93), o pasiskirstymas pagal rases sudarė 77 % europidų, 10 % azijiečių, 2 % juodaodžių ir 11 % kitų ar nežinomų rasių žmonių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (ang., *the Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) skalę 68 % pacientų buvo įvertinta 0 balų ir 32 % pacientų - 1 balu. Pradinio skausmo įvertinimas, apibūdinamas pagal trumpą skausmo aprašą - trumpąją formą (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*),

buvo 0-1 (be simptomų) 67 % pacientų, 2-3 (nesunkūs simptomai) 32 % pacientų (stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas pagal skalę nuo 0 iki 10). Tyrimo pradžioje maždaug 45 % pacientų sirgo išmatuojama minkštųjų audinių liga, 12 % pacientų buvo nustatytos visceralinės metastazės (plaučių ir [arba] kepenų).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (rPFS). Be pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių, taip pat buvo vertinama nauda pagal laiką iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, bendras geriausias minkštųjų audinių atsakas, laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio, PSA atsakas (≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio), laikotarpis iki PSA progresavimo ir laikotarpis iki FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo.

Radiografinis progresavimas buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*) kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, [RECIST v 1.1]) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rPFS, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Pastebėjus 540 mirties atvejų, pirminėje (iš anksto numatytoje) tarpinėje bendro išgyvenamumo analizėje gydymas enzalutamidu parodė statistiškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą sumažėjus mirties rizikai 29,4 %, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (RS = 0,706 (95 % PI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$). Pastebėjus 784 mirties atvejus, buvo atlikta atnaujinta išgyvenamumo analizė. Šios analizės rezultatai atitinka tarpinės analizės rezultatus (žr. 5 lentelę). Atnaujintoje analizėje 52 % pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 81 % pacientų, vartojusių placebo, buvo taikytas vėlesnis metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (angl. *Castration-resistant prostate cancer*, CRPC) gydymas, ir tai galėjo prailginti bendrą išgyvenamumą.

Galutinė 5 metų trukmės PREVAIL tyrimo duomenų analizė parodė, kad statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo padidėjimas išliko pacientams, gydytiems enzalutamidu, palyginti su placebo [RS = 0,835, (95 % PI: 0,75, 0,93); p reikšmė = 0,0008], nepaisant to, kad 28 % placebo vartojusių pacientų perėjo prie gydymo enzalutamidu. Penkerių metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodmens dažnis enzalutamido vartojusiųjų grupėje buvo 26 %, palyginti su 21 % placebo grupėje.

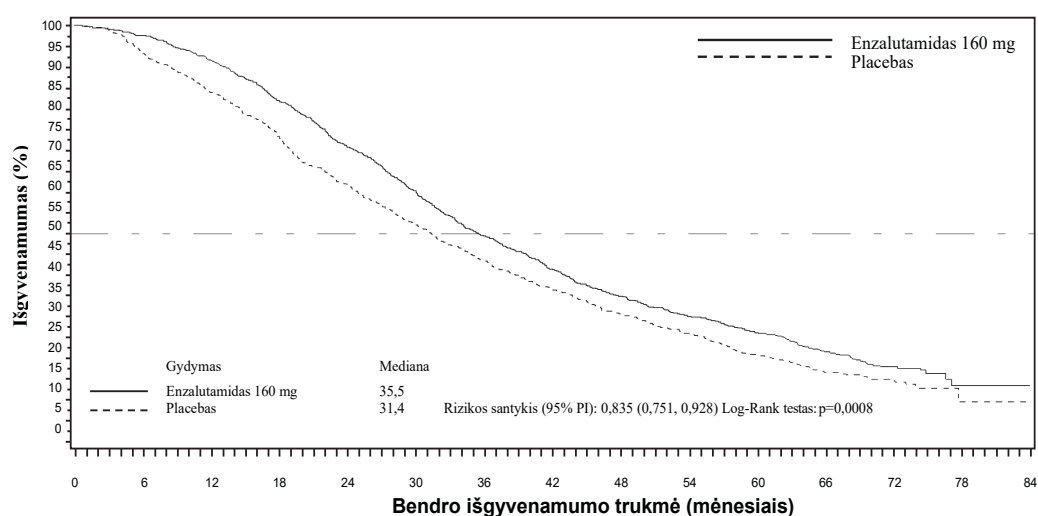
5 lentelė. Bendras išgyvenamumas pacientų, kurie buvo gydyti enzalutamidu arba vartojo placebo PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

	Enzalutamidas (N = 872)	Placebas (N = 845)
Pirminė (iš anksto numatyta) tarpinė analizė		
Mirčių skaičius (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	32,4 (30,1; NP)	30,2 (28,0; NP)
p vertė ¹	p < 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Atnaujinta išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	35,3 (32,2; NP)	31,3 (28,8; 34,2)
p vertė ¹	p = 0,0002	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
5 metų išgyvenamumo analizė		
Mirčių skaičius (%)	689 (79)	693 (82)
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p vertė ¹	p = 0,0008	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NP – nepasiekta.

1. p – vertė yra išvesta iš nestratifikuoto *log rank* testo.

2. Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 yra enzalutamido naudai.



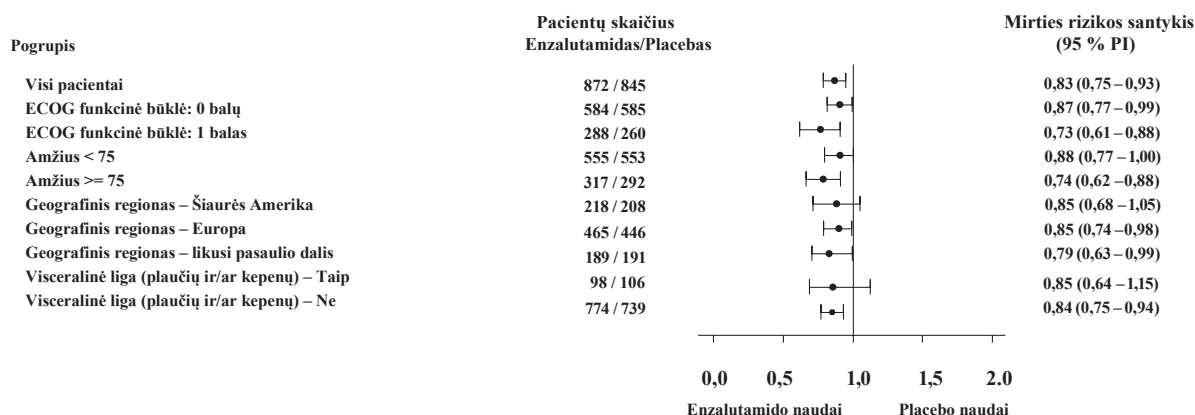
Enzalutamide 160 mg:

Rizikos pacientai	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---

Placebas:

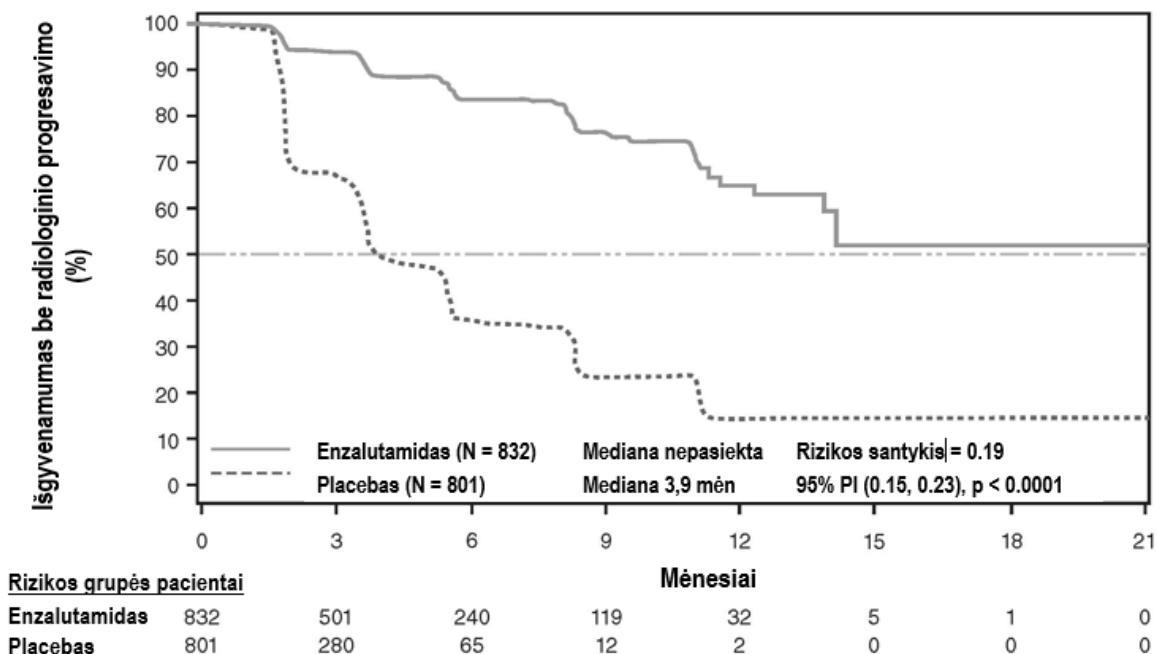
Rizikos pacientai	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

9 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės, kurios remiasi penkerių metų trukmės išgyvenamumo analize PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



10 pav. Penkerių metų trukmės bendrojo išgyvenamumo analizė pagal pogrupius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Pirminė (iš anksto numatyta) rPFS analizė parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių, kai 81,4 % sumažėjo radiografinio progresavimo arba mirties rizika ($RS = 0,19$ (95 % PI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$). Reiškieniai nustatyti 118 (14 %) pacientų, gydytų enzalutamidu ir 321 (40 %) pacientui, vartojusiam placebo. rPFS mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 13,8, nepasiekta) enzalutamidu gydytoje grupėje ir buvo 3,9 mėnesio (95 % PI: 3,7; 5,4) grupėje, vartojusioje placebo (11 pav.). Pastovi rPFS nauda buvo pastebėta visuose pirminio tyrimo pacientų pogrupiuose (pvz., amžius, pradiniai ECOG rezultatai, pradinės PSA ir LDH reikšmės, Gleason balas diagnozės metu ir visceralinė liga atrankos metu). Pirminio tyrimo rPFS analizė, kuri remiasi tyrėjo radiografinio progresavimo vertinimu, parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą tarp gydymo grupių 69,3 % sumažėjus radiografinio progresavimo arba mirties rizikai ($RS = 0,31$ [95 % PI: 0,27; 0,35], $p < 0,0001$). rPFS mediana buvo 19,7 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,4 mėnesio placebo grupėje.



Pirminės analizės metu buvo atrinkti 1 633 pacientai atsitiktinių imčių būdu.

11 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be radiografinio progresavimo kreivės PREVAIL tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)

Be pagrindinių vertinamųjų baigčių, statistiškai reikšmingas pagerėjimas taip pat nustatytas pagal toliau numatytus apibrėžtus kriterijus.

Laiko iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana buvo 28,0 mėnesiai pacientams, gydytiems enzalutamidu ir 10,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo. (RS = 0,35 [95 % PI: 0,30; 0,40], $p < 0,0001$).

Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga ir kuriems pasireiškė objektyvi minkštųjų audinių reakcija į gydymą, buvo 58,8 % (95 % PI: 53,8; 63,7) enzalutamidu gydytų pacientų lyginant su 5,0 % (95 % PI: 3,0; 7,7) pacientų, vartojusių placebo. Absoliutus objektyvios minkštųjų audinių reakcijos skirtumas enzalutamido ir placebo grupėse buvo [53,9 % (95 % PI: 48,5; 59,1; $p < 0,0001$]. Visiška reakcija į gydymą nustatyta 19,7 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 1,0 % pacientų, vartojusių placebo, o dalinė reakcija nustatyta 39,1 % enzalutamidu gydytų pacientų, lyginant su 3,9 % pacientų, vartojusių placebo.

Enzalutamidas reikšmingai sumažino pirmojo su skeletu susijusio reiškinio atsiradimo riziką 28 % [RS = 0,718 (95 % PI: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Su skeletu susijęs reiškinys buvo apibrėžtas kaip paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas, patologiniai kaulų lūžiai, nugaros smegenų kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą buvo įtraukti 587 su skeletu susiję reiškiniai, iš kurių 389 (66,3 %) buvo paliatyvus spindulinis kaulų gydymas, 79 (13,5 %) – nugaros smegenų kompresija, 70 (11,9 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 45 reiškiniai (7,6 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 22 (3,7 %) – chirurginis kaulų gydymas.

Enzalutamidu gydytų pacientų bendras PSA reakcijos dažnis (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo tyrimo pradžios) buvo reikšmingai didesnis nei placebo vartojusių pacientų: 78,0 % palyginti su 3,5 % (skirtumas = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Laiko iki PSA progresavimo mediana pagal PCWG2 kriterijus buvo 11,2 mėnesio pacientams, gydytiems enzalutamidu, ir 2,8 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo [RS = 0,17, (95 % PI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Gydymas enzalutamidu sumažino FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 37,5 %, lyginant su placebo ($p < 0,0001$). Laiko iki FACT-P sumažėjimo mediana buvo 11,3 mėnesio enzalutamido grupėje ir 5,6 mėnesio placebo grupėje.

CRPC2 (AFFIRM) tyrimas (metastazavusiu KAPV sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija)

Enzalutamido veiksmingumas ir saugumas metastazavusiu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti docetakseliu ir vartojo LHAH analogą arba kuriems buvo atlikta orchiektomija, buvo vertinamas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame daugiacentriame 3 fazės klinikiniam tyrimo. Iš viso atsitiktinai atrinkti 1 199 pacientai santykiu 2:1. Jiems buvo skiriamas arba geriamasis enzalutamidas 160 mg kartą per parą doze (N = 800), arba placebo kartą per parą (N = 399). Pacientams buvo leidžiama, tačiau neprivaloma vartoti prednizoną (didžiausia leidžiama paros dozė buvo 10 mg prednizono arba ekvivalentiška dozė). Pacientai, atsitiktinai atrinkti į bet kurią grupę, tęsė gydymą iki ligos progresavimo (apibūdinama kaip patvirtintas radiologinis progresavimas arba su skeletu susijusio įvykio atsiradimas) ir gydymo nauju sisteminiu antineoplastiniu preparatu, nepriimtino toksiškumo ar gydymo nutraukimo.

Gydymo grupėse buvo suderintos toliau nurodytos pacientų demografinės ir pradinių ligų charakteristikos. Vidutinis amžius buvo 69 metai (nuo 41 iki 92), rasinis pasiskirstymas: 93 % europidų, 4 % juodaodžių, 1 % azijiečių ir 2 % kitų. 91,5 % pacientų ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) balas buvo 0–1, 8,5 % pacientų – 2; 28 % vidutinis trumpo skausmo aprašo balas buvo ≥ 4 (vidutinis paciento jaustas stipriausias skausmas per praėjusias 24 valandas, skaičiuojant septynias dienas prieš atsitiktinę atranką). Dauguma (91 %) pacientų turėjo metastazių

kauluose, 23 % – žarnyne, plaučiuose ir (arba) kepenyse. Tyrimo pradžioje 41 % atsitiktinai atrinktų pacientų nustatytas tik PSA progresavimas, o 59 % pacientų nustatytas radiologinis progresavimas. 51 % pacientų pradžioje vartojo bisfosfonatus.

I AFFIRM tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ligomis, kurios gali predisponuoti traukulius (žr. 4.8 skyrių), ir vartojantys vaistinius preparatus, kurie žinomi kaip sumažinantys traukulių slenkstį, taip pat sergantys kliniškai sunkia širdies ir kraujagyslių liga, pvz., nekontroliuojama hipertenzija, neseniai patyrę miokardo infarktą, sergantys nestabiliąja krūtinės angina, III ar IV klasės širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (nebent išstūmimo frakcija buvo $\geq 45\%$), turintys kliniškai reikšmingų skilvelių ritmo sutrikimų ar AV blokadą (be nuolatinio stimulatoriaus).

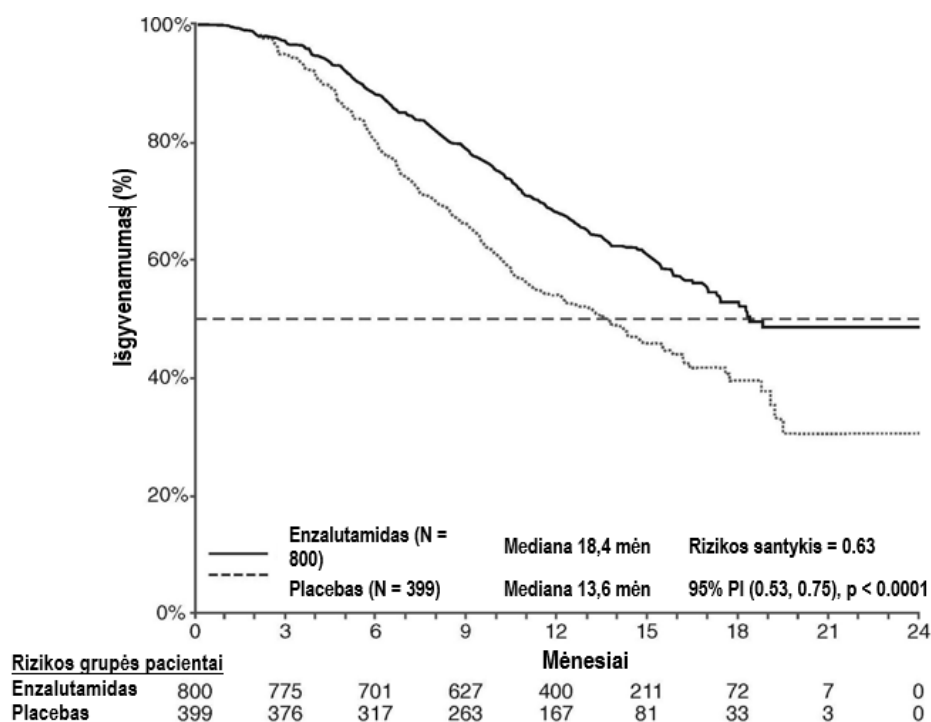
Protokole nurodyta tarpinė analizė po 520 mirčių parodė statistiškai reikšmingą pacientų, gydytų enzalutamidu, bendro išgyvenamumo pranašumą, palyginti su placebo (6 lentelė ir 12 bei 13 pav.).

6 lentelė. Enzalutamidu ir placebo gydytų pacientų bendras išgyvenamumas AFFIRM tyrime (ketintų gydyti pacientų analizė)

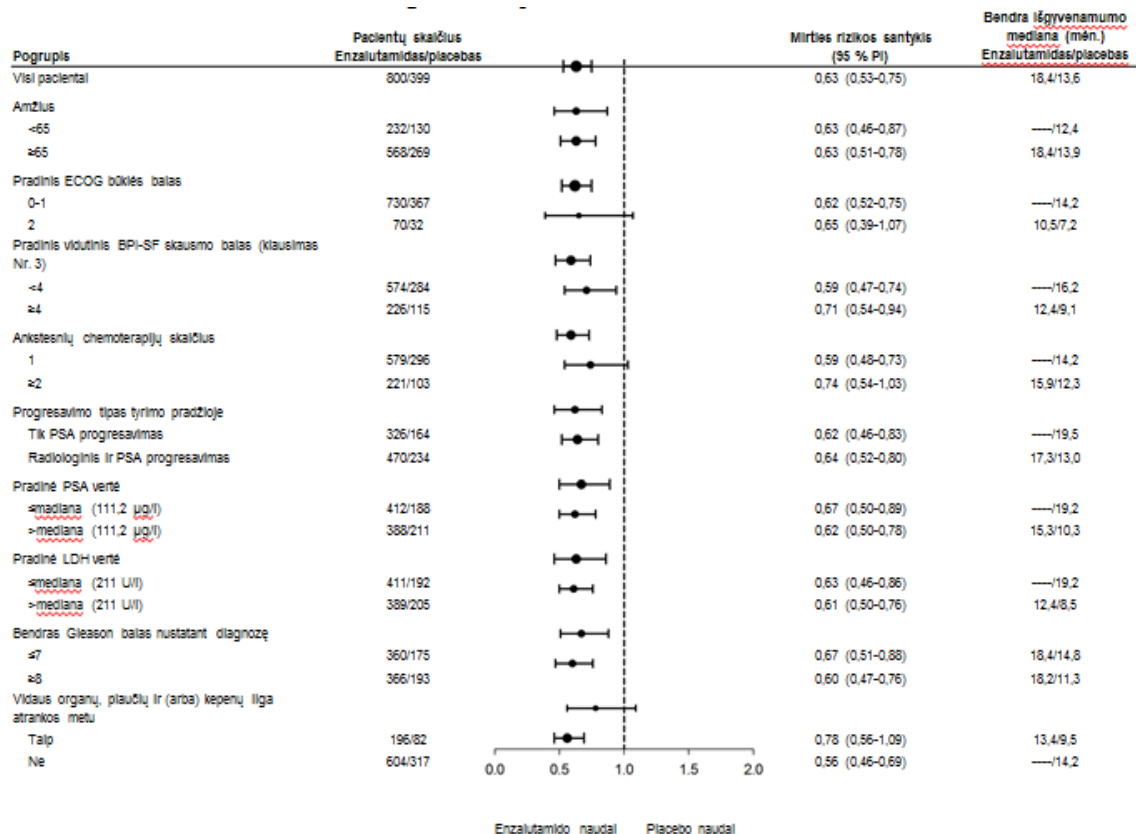
	Enzalutamidas (N = 800)	Placebas (N = 399)
Mirtys (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Vidutinis išgyvenamumas (mėnesiai) (95 % PI)	18,4 (17,3; NP)	13,6 (11,3; 15,8)
p reikšmė ¹	p < 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NP – nepasiekta.

1. P reikšmė apskaičiuojama pagal logaritminį testą (ang. *log-rank test*), stratifikuojant ECOG būklės balą (0–1, palyginti su 2) ir vidutinį skausmo balą (< 4, palyginti su ≥ 4).
2. Rizikos santykis apskaičiuojamas iš stratifikuoto proporcinės rizikos modelio. Mažesnis nei < 1 rizikos santykis enzalutamido naudai.



12 pav. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo kreivės AFFIRM tyrime (ketinamų gydyti pacientų analizė)



ECOG: Rytų kooperacinė onkologijos grupė; BPI-SF: trumpas skausmo aprašas – trumpoji forma (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); PSA: prostatos specifinis antigenas

13 pav. Bendras išgyvenamumas pagal pogrūpius AFFIRM tyrime – rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas

Be nustatyto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, enzalutamido pranašumą parodė ir po daugelio tyrimų korekcijos buvo statistiškai reikšmingi esminiai antriniai vertinimo kriterijai (PSA progresavimas, išgyvenamumas be radiologinio progresavimo ir laikas iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių).

Išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrėjo vertinimu, naudojant RECIST v1.1 minkštiesiems audiniams ir matant 2 arba daugiau kaulų pažeidimų kaulų skenogramose, buvo 8,3 mėnesio tarp pacientų, gydytų enzalutamidu, ir 2,9 mėnesio tarp pacientų, gydytų placebo (RS = 0,40 [95 % PI: 0,35; 0,47], $p < 0,0001$). Į analizę buvo įtraukta 216 mirčių, kai nebuvo dokumentais patvirtinto progresavimo, ir 645 dokumentais patvirtintų progresavimo įvykių, iš kurių 303 (47 %) buvo progresavimas minkštuosiuose audiniuose, 268 (42 %) – kaulų pažeidimų progresavimas, 74 (11 %) – ir minkštųjų audinių, ir kaulų pažeidimai.

Patvirtintas PSA sumažėjimas 50 % arba 90 % buvo atitinkamai 54,0 % ir 24,8 % enzalutamidu gydytų pacientų ir atitinkamai 1,5 % ir 0,9 % tarp placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$). Laiko iki PSA progresavimo mediana buvo 8,3 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų, ir 3,0 mėnesio tarp placebo vartojusių pacientų [RS = 0,25 (95 % PI: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Laiko iki pirmųjų su skeletu susijusių įvykių mediana buvo 16,7 mėnesio enzalutamidu gydytų pacientų ir 13,3 mėnesio placebo vartojusių pacientų [RS = 0,69 (95 % PI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Su skeletu susijęs įvykis apibūdinamas kaip spindulinė terapija arba kaulų operacija, patologinis kaulų lūžis, stuburo kompresija arba antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti. Į tyrimą įtraukti 448 su skeletu susiję įvykiai, iš kurių 277 (62 %) buvo kaulų švitinimas, 95 (21 %) – nugaros smegenų kompresija, 47 (10 %) – patologiniai kaulų lūžiai, 36 (8 %) – antineoplastinės terapijos pakeitimas kaulų skausmui gydyti, 7 (2 %) – kaulų operacija.

9785-CL-0410 tyrimas (skirtas enzalutamidas po abiraterono vartojimo pacientams, sergantiems metastazavusiu KAPV)

Vienos grupės tyrime 214 pacientų, sergančių metastazavusiu KAPV, buvo skiriamas enzalutamidas (160 mg kartą per parą) po mažiausiai 24 savaites trukusio gydymo abiraterono acetatu kartu su prednizolonu. rPFS mediana (išgyvenamumas be radiologinio progresavimo, tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 6,1; 8,3). OS (bendrojo išgyvenamumo) mediana nebuvo pasiekta. PSA atsakas (apibrėžiamas kaip ≥ 50 % sumažėjimas nuo pradinio lygio) buvo 22,4 % (95 % PI: 17,0; 28,6).

69 pacientams, kuriems prieš tai buvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 7,9 mėnesio (95 % PI: 5,45; 10,84). PSA atsakas buvo 23,2 % (95 % PI: 13,9; 34,9).

145 pacientams, kuriems prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija, rPFS mediana buvo 8,1 mėnesio (95 % PI: 5,7; 8,3). PSA atsakas buvo 22,1 % (95 % PI: 15,6; 29,7).

Nors kai kurių pacientų, gydytų enzalutamidu po abiraterono vartojimo, atsakas buvo nedidelis, šių išvadų paaiškinimas kol kas yra nežinomas. Tyrimu nebuvo numatyta nustatyti nei pacientų, kurie tikėtina turėjo naudos, nei optimalios enzalutamido ir abiraterono skyrimo sekos.

Senyvi pacientai

Iš 5 110 pacientų, kurie kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti enzalutamidu, 3 988 pacientai (78 %) buvo 65 metų arba vyresni, o 1 703 pacientai (33 %) buvo 75 metų arba vyresni. Tarp šių vyresnių ir jaunesnių pacientų nenustatyta jokių bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enzalutamido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis prostatos karcinomai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Enzalutamidas prastai tirpsta vandenyje. Enzalutamido tirpumas padidintas kaprilokaproilo makrogolgliceridais kaip emulsikliu / surfaktantu. Iiklinikinių tyrimų metu enzalutamido absorbcija padidėjo, kai jis buvo ištirpintas kaprilokaproilo makrogolgliceriduose.

Enzalutamido farmakokinetika buvo vertinta pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, ir sveikiems vyrams. Vidutinis galutinis enzalutamido pusperiodis ($t_{1/2}$) pacientams po vienos per burną vartojamos dozės yra 5,8 paros (svyruoja nuo 2,8 iki 10,2 parų), pastovi koncentracija pasiekiamą apytiksliai po vieno mėnesio. Skiriant kasdien per burną, enzalutamido susikaupia apytiksliai 8,3 karto daugiau nei viena dozė. Paros koncentracijos plazmoje svyravimai yra nedideli (didžiausios ir mažiausios koncentracijos santykis 1,25). Enzalutamidas šalinamas pirmiausia metabolizuojant kepenyse, susidarant aktyviajam metabolitui, kuris toks pat aktyvus kaip ir enzalutamidas ir kraujyje cirkuliuoja tokia pačia plazmos koncentracija kaip ir enzalutamidas.

Absorbcija

Geriamųjų plėvele dengtų enzalutamido tablečių absorbcija buvo tirta sveikiems vyrams savanoriams suvartojus vieną 160 mg Xtandi plėvele dengtų tablečių dozę. Farmakokinetikos esant pusiausvyrinei apykaitai prognozavimui buvo taikomas farmakokinetikos modeliavimas ir imitavimas. Remiantis gautomis prognozėmis bei kitais pagalbinais duomenimis, laiko, per kurį pasiekiamą didžiausia enzalutamido koncentracija plazmoje (C_{max}), mediana buvo 2 valandos (intervalas 0,5–6 val.), o enzalutamido ir jo metabolitų farmakokinetinės savybės pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis vartojant Xtandi plėvele dengtų tablečių ir minkštųjų kapsulių buvo panašios. Metastazavusiu KAPV sergantiems pacientams suvartojus minkštąją geriamąją kapsulę (Xtandi 160 mg per parą) vidutinės

enzalutamido ir jo metabolitų $C_{\max}$ vertės plazmoje pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis buvo atitinkamai 16,6 µg/ml (variacijos koeficientas 23 %) ir 12,7 µg/ml (variacijos koeficientas 30 %). Remiantis masių pusiausvyros tyrimu su žmonėmis, apskaičiuota, kad geriamojo enzalutamido absorbcija yra 84,2 %. Enzalutamidas nėra šalinimo nešiklių P-gp ar BCRP substratas. Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio enzalutamido absorbcijai. Klinikiniuose tyrimuose Xtandi buvo skiriamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Vidutinis enzalutamido pasiskirstymo tūris (V/F) pacientams po vienos geriamosios dozės yra 110 l (VK 29 %). Enzalutamido pasiskirstymo tūris yra didesnis nei viso organizmo vandens tūris – tai reiškia didelį ekstravazalinį pasiskirstymą. Tyrimai su graužikais rodo, kad enzalutamidas ir jo aktyvieji metabolitai gali pereiti smegenų ir kraujotakos barjerą.

97 %–98 % enzalutamido susijungęs su plazmos baltymais, daugiausia albuminu. Veiklusis metabolitas 95 % prisijungęs prie plazmos baltymų. Jungimosi su baltymais persitvarkymo tarp enzalutamido ir kitų gerai besijungiančių vaistinių preparatų (varfarino, ibuprofeno ir salicilo rūgšties) *in vitro* nenustatyta.

Biotransformacija

Enzalutamidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Žmogaus plazmoje yra du pagrindiniai metabolitai: N-desmetilo enzalutamidas (veiklusis) ir karboksilinės rūgšties darinys (neveiklus). Enzalutamidas metabolizuojamas per CYP2C8 ir mažesne apimtimi per CYP3A4/5 (žr. 4.5 skyrių), iš kurių abu dalyvauja susidarant veikliajam metabolitui. *In vitro* N-desmetilenzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą metabolizuoja karboksilesterazė 1, kuri taip pat atlieka nedidelį vaidmenį metabolizuojant enzalutamidą į karboksirūgšties metabolitą. Tyrimo *in vitro* metu nustatyta, kad N-desmetilenzalutamidas nemetabolizuojamas dalyvaujant CYP.

Klinikinio naudojimo sąlygomis enzalutamidas yra stiprus CYP3A4 induktorius, vidutinis CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius ir neturi kliniškai reikšmingo poveikio CYP2C8 (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Vidutinis enzalutamido tariamasis klirensas (CL/F) pacientams svyruoja nuo 0,520 iki 0,564 l/val.

Paskyrus per burną vartojamo ^{14}C -enzalutamido, 84,6 % radioaktyvumo išnyksta per 77 paras po dozės pavartojimo: 71,0 % pašalinama su šlapimu (pirmiausia kaip neveiklus metabolitas, su enzalutamido ir veikliojo metabolito pėdsakais), 13,6 % – su išmatomis (0,39 % dozės, kaip nepasikeitęs enzalutamidas).

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas nėra OATP1B1, OATP1B3 ar OCT1 substratas; N-desmetilenzalutamidas nėra P-gp arba BCRP substratas.

Duomenys *in vitro* rodo, kad enzalutamidas ir pagrindiniai jo metabolitai esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopina šių nešiklių: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 arba OAT1.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didinant vaistinio preparato dozę nuo 40 mg iki 160 mg, koncentracija plazmoje didėjo beveik proporcingai (didelių nukrypimų nebuvo). Enzalutamido ir veikliojo metabolito pastovios $C_{\min}$ (minimalios koncentracijos) reikšmės atskiriems pacientams liko nepakitusios ilgiau nei per metus ilgalaikio gydymo, o tai rodo tiesinę laiko farmakokinetiką, kai pasiekama pastovi koncentracija.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Oficialių inkštų funkcijos sutrikimo tyrimų su enzalutamidu neatlikta. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatininas serume > 177 µmol/l (2 mg/dl). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pacientams, kurių apskaičiuotos kreatinino klirensas (CrCL) reikšmės ≥ 30 ml/min. (apskaičiuota pagal Cockcroft ir Gault formulę), dozės koreguoti nereikia. Enzalutamidas nebuvo vertintas pacientams, sergantiems sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu

(CrCL < 30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, tad juos gydant rekomenduojama būti atsargiems. Nesitikima, kad atliekant protarpinę hemodializę ar nuolatinę ambulatorinę peritoninę dializę būtų pašalinama daug enzalutamido.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas neturi ženklaus poveikio enzalutamido ar jo veikliojo metabolito bendrajai ekspozicijai. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus, enzalutamido pusinės eliminacijos periodas buvo dvigubai ilgesnis, lyginant su šiuo rodikliu sveikiems tiriamiesiems (10,4 dienos, lyginant su 4,7 dienomis), ir tai gali būti susiję su padidėjusiu pasiskirstymu audiniuose.

Enzalutamido farmakokinetika tirta asmenims, sergantiems pradiniu lengvu (N = 6), vidutinio sunkumo (N = 8) ar sunkiu (N = 8) kepenų funkcijos sutrikimu (atitinkamai, *Child-Pugh* A, B ar C klasės), ir 22 parinktiems kontroliniams tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Po vienos per burną vartojamos 160 mg enzalutamido dozės enzalutamido AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 5 % ir 24 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 29 % ir sumažėjo 11 %, o tiriamiesiems, sergantiems sunkiu sutrikimu, enzalutamido AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 5 % ir sumažėjo 41 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais. Suminis neprisijungusio enzalutamido ir neprisijungusio veikliojo metabolito AUC ir C_{max} tiriamiesiems, sergantiems lengvu sutrikimu, padidėjo atitinkamai 14 % ir 19 %, tiriamiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 14 % ir sumažėjo 17 %, o sergantiesiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, AUC ir C_{max} atitinkamai padidėjo 34 % ir sumažėjo 27 %, palyginti su sveikais kontroliniais tiriamaisiais.

Rasė

Dauguma pacientų kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (> 75 %) buvo europidai. Remiantis tyrimų, kuriuose dalyvavo prostatos vėžiu sergantys japonų ir kiniečių pacientai, farmakokinetikos duomenimis, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp šių populiacijų pacientų nenustatyta. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti kitų rasių enzalutamido farmakokinetikos skirtumus.

Senyvi pacientai

Populiacijos, kuriai tirta farmakokinetika, duomenimis nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo amžiaus poveikio enzalutamido farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaikingas peles gydant enzalutamidu, padaugėjo embriono ir (arba) vaisiaus mirčių ir išorinių bei skeleto pokyčių. Su enzalutamidu neatlikta vaisingumo tyrimų, tačiau tyrimuose su žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 ir 39 savaitės) pastebėta atrofijos, aspermijos / hipospermijos ir reprodukcinės sistemos hipertrofijos / hiperplazijos požymių, kurie atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą. Tyrimuose su pelėmis (4 savaitės), žiurkėmis (4 ir 26 savaitės) ir šunimis (4, 13 bei 39 savaitės) su enzalutamidu susiję reprodukcinės sistemos organų pokyčiai – organų svoris sumažėjo, pasireiškiant prostatos ir sėklidės prielipo atrofijai. Nustatyta Leydigo (*Leydig*) ląstelių hipertrofija ir (arba) hiperplazija pelėms (4 savaitės) ir šunims (39 savaitės). Papildomi reprodukcinio audinio pokyčiai buvo posmegeninės liaukos hipertrofija / hiperplazija ir sėklinių pūslelių atrofija žiurkėms, sėklidžių hipospermijos ir sėklinių kanalėlių degeneracija šunims. Pastebėta žiurkių pieno liaukų nuolyties priklausomų pokyčių (patinėliams – atrofija, patelėms – skiltinė hiperplazija). Abiejų rūšių reprodukcinį organų pokyčiai atitiko enzalutamido farmakologinį aktyvumą ir pranyksta arba iš dalies pranyksta po 8 savaitės sveikimo laikotarpio. Tarp kitų rūšių jokių kitų organų sistemų, įskaitant kepenis, svarbių klinikinės patologijos ar histopatologinių pokyčių nenustatyta.

Su nėščiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai prasiskverbia į vaisių. Žiurkėms 14-ą nėštumo dieną skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas

vaisiui buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo mažesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje: audinių/plazmos santykis 0,27. Praėjus 72 val. po pavartojimo, radioaktyvumas vaisiui sumažėjo iki 0,08 karto nuo didžiausios koncentracijos.

Su žindančiomis žiurkių patelėmis atlikti tyrimai parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną. Žindančioms žiurkių patelėms skiriant *per os* 30 mg/kg (~ 1,9 kartus didesnę dozę negu maksimali dozė žmogui) radioaktyvaus ¹⁴C-enzalutamido, didžiausias radioaktyvumas piene buvo pasiektas praėjus 4 valandoms po pavartojimo ir buvo iki 3,54 karto didesnis lyginant su esančiu motinos plazmoje. Tyrimų rezultatai taip pat parodė, kad enzalutamidas ir/ar jo metabolitai per pieną prasiskverbia į žiurkių jauniklių audinius ir vėliau pašalinami.

In vitro ir *in vivo* tyrimų metu enzalutamidas nebuvo genotoksiškas. 6 mėnesių trukmės tyrime su transgeninėmis rasH2 pelėmis enzalutamidas neparodė kancerogeninio poveikio (neoplastinių radinių neaptikta), vartojant ne didesnę kaip 20 mg/kg per parą dozę ($AUC_{24h} \sim 317 \mu g \cdot h/ml$), kas sukelia plazmos ekspozicijos lygį panašų į klinikinę ekspoziciją ($AUC_{24h} \sim 322 \mu g \cdot h/ml$) metastazavusiu KAPV sergantiems pacientams, vartojantiems 160 mg per parą.

Žiurkėms du metus kasdien skiriant enzalutamido padidėjo neoplazinių radinių dažnis. Tai buvo gerybinis užkrūčio liaukos navikas, pieno liaukų fibroadenoma, gerybiniai Leidigo ląstelių navikai sėklidėse, šlapimo pūslės epitelio papiloma ir šlapimo pūslės karcinoma patinams; gerybinis kiaušidžių granuliozinių ląstelių navikas patelėms ir užpakalinės hipofizės dalies adenoma abiem lytims. Negalima atmesti užkrūčio liaukos naviko, hipofizės adenomos ar pieno liaukų fibroadenomos, taip pat šlapimo pūslės epitelio papilomos ir šlapimo pūslės karcinomos aktualumo žmogui.

In vitro tyrimuose enzalutamidas nebuvo fototoksiškas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hipromeliozės acetato sukcinatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletės apvalkalas

Hipromeliozė

Talkas

Makrogolis (8 000)

Titano oksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

40 mg plėvele dengtos tabletės

Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje dėžutėje yra 112 plėvele dengtų tablečių (4 dėklai).

80 mg plėvele dengtos tabletės

Kartono dėklas su PVC / PCTFE / aliuminio lizdine pakuote, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės (4 dėklai).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Xtandi negali ruošti kiti asmenys, išskyrus pacientą ar jį prižiūrintį asmenį. Remiantis jo veikimo mechanizmu ir pelėms stebimu toksiškumu embrionui ir vaisiui, Xtandi gali pakenkti besivystančiam vaisiui. Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturėtų rankomis liesti pažeistų Xtandi tablečių be apsaugos, pvz., pirštinių. Žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“. Plėvele dengtų tablečių negalima kramtyti, pjaustyti ar laužyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/002 (plėvele dengta tabletė 40 mg)

EU/1/13/846/003 (plėvele dengta tabletė 80 mg)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. birželio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. vasario 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU RĖMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

112 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/001 112 minkštųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS BE MĖLYNOJO RĖMELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos žr. lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 minkštosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdadienis

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU RĖMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU MĖLYNUOJU RĖMELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/846/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS BE MĖLYNOJO LANGELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmdienis

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**DĖKLAS BE MĖLYNOJO RĖMELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės
enzalutamidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Pirmadienis
Antradienis
Trečiadienis
Ketvirtadienis
Penktadienis
Šeštadienis
Sekmadienis

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 40 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xtandi 80 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xtandi 40 mg minkštosios kapsulės enzalutamidas (*enzalutamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi
3. Kaip vartoti Xtandi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xtandi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas

Xtandi sudėtyje yra veikliosios medžiagos enzalutamido. Xtandi vartojamas suaugusių vyrų prostatos vėžio gydymui:

- kai nebėra atsako į hormonų terapiją ar chirurginį gydymą, siekiant sumažinti testosterono kiekį, arba
- kai vėžys išplito į kitas kūno dalis ir yra atsakas į hormonų terapiją ar chirurginį gydymą testosterono kiekiui sumažinti, arba
- kuriems anksčiau buvo pašalinta prostata arba taikyta spindulinė terapija ir kurių PSA kiekis greitai didėja, tačiau vėžys nėra išplitęs į kitas kūno dalis ir yra atsakas į hormonų terapiją testosterono kiekiui sumažinti.

Kaip Xtandi veikia

Xtandi yra vaistas, kuris blokuoja hormonų, vadinamų androgenais (pvz., testosterono), aktyvumą. Užblokuodamas androgenus enzalutamidas sustabdo prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi

Xtandi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija enzalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba galite pastoti (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 6 iš 1 000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei 3 iš 1 000 žmonių, vartojusių placebo (žr. „Kiti vaistai ir Xtandi“ toliau ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu vartojate vaistų, kurie gali sukelti traukulius, arba kurie gali padidinti jautrumą traukuliams (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir Xtandi“).

Jeigu gydymo laikotarpiu patiriate traukulių:

Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES - retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Naujų piktybinių navikų rizika (antras pirminis piktybinis navikas)

Gauta pranešimų apie pacientų, gydomų Xtandi, naujus (antrus) piktybinius navikus, įskaitant šlapimo pūslės ir storosios žarnos piktybinį naviką.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją jei vartojant Xtandi pastebite kraujavimo iš virškinamojo trakto požymių, kraujo šlapime ar dažnai jaučiate staigų varymą šlapintis.

Sunkumas ryjant, susijęs su vaisto forma

Gauta pranešimų apie pacientus, kuriems šį vaistą buvo sunku nuryti, įskaitant pranešimus apie springimo atvejus. Sunkumo ryjant ar springimo atvejų dažniau buvo pastebėta pacientams, kurie vartojo vaisto kapsules, todėl springimo atvejai gali būti susiję su didesniu jų dydžiu. Kapsulę nurykite sveiką, užgerdami pakankamu kiekiu vandens.

Jei dideles kapsules Jums sunku nuryti arba anksčiau buvo pasireiškusi disfagija, Xtandi kapsules gali būti sunku nuryti ar gali kilti pavojus užspringti. Pasitarkite su gydytoju, ar tokiu atveju nevertėtų vartoti alternatyvos – Xtandi tablečių.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Xtandi:

- jeigu po Xtandi ar kitų vaistų vartojimo Jums kada nors pasireiškė sunkus odos išbėrimas arba lupimasis, pūslės ir (arba) burnos opos;
- jeigu vartojate bet kokį vaistą, padedantį išvengti kraujo krešulių (pvz., varfariną, acenokumarolį, klopidoogrelį);
- jeigu chemoterapijai vartojate docetakselį;
- jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu sutrikusi inkstų funkcija.

Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka:

Jeigu sergate širdies ir kraujagyslių ligomis, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją) arba vartojote vaistų šioms ligoms gydyti. Vartojant Xtandi gali padidėti širdies ritmo sutrikimų rizika.

Jei esate alergiški enzalutamidui, gali pasireikšti išbėrimas, veido, liežuvio, lūpų ar gerklės tinimas. Jei esate alergiški enzalutamidui ar kitoms šiame vaiste esančioms medžiagoms, Xtandi nevartokite.

Skiriant gydymą Xtandi, gauta pranešimų apie stiprų odos išbėrimą ar odos lupimąsi, pūslių susidarymą ir (arba) burnos opas, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą. Jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, susijusių su šiomis 4 skyriuje aprašytomis sunkiomis odos reakcijomis, nedelsdami nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją.

Jeigu jums galioja tai, kas parašyta pirmiau, arba abejojate, pasitarkite su savo gydytoju prieš vartodami šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xtandi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums reikia žinoti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus. Jų sąrašą pasiimkite, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kai jums paskiriamas naujas vaistas. Neturėtumėte pradėti ar nutraukti vartoti jokio vaisto, kol nepasitarėte su gydytoju, kuris paskyrė Xtandi.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų. Kai vartojami kartu su Xtandi, šie vaistai gali padidinti traukulių riziką:

- tam tikri vaistai astmai ir kitoms kvėpavimo ligoms gydyti (pvz., aminofilinas, teofilinas);
- vaistai, vartojami tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., depresijai ir šizofrenijai, gydyti (pvz., klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas, bupropionas, litis, chlorpromazinas, mezoridazinas, tioridazinas, amitriptilinas, dezipraminas, doksepinas, imipraminas, maprotilinas, mirtazapinas);
- tam tikri vaistai skausmui gydyti (pvz., petidinas).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų. Toliau nurodyti vaistai gali turėti įtakos Xtandi poveikiui arba Xtandi gali turėti įtakos jų poveikiui.

Tai yra vaistai, vartojami:

- cholesterolio kiekiui mažinti (pvz., gemfibrozilis, atorvastatinas, simvastatinas);
- skausmui gydyti (pvz., fentanilis, tramadolis);
- vėžiui gydyti (pvz., kabazitakselis);
- epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis);
- tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., stipriam nerimui ar šizofrenijai, gydyti (pvz., diazepamai, midazolamas, haloperidolis);
- miego sutrikimams gydyti (pvz., zolpidemas);
- širdies ligoms gydyti ar kraujospūdžiui mažinti (pvz., bisoprololis, digoksinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, propranololis, verapamilis);
- su uždegimu susijusioms sunkioms ligoms gydyti (pvz., deksametazonas, prednizolonas);
- ŽIV infekcijai gydyti (pvz., indinaviras, ritonaviras);
- bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas);
- skydliaukės ligoms gydyti (pvz., levotiroksinas);
- podagrai gydyti (pvz., kolchicinas);
- skrandžio ligoms gydyti (pvz., omeprazolas);
- siekiant išvengti širdies ligų ar insulto (pvz., dabigatrano eteksilatas);
- persodintų organų atmetimui išvengti (pvz., takrolimuzas).

Xtandi gali trukdyti kai kurių vaistų (pvz., chinidino, prokainamido, amiodarono ir sotalolio), skirtų gydyti širdies ritmo sutrikimus, veikimui ar kartu vartojamas su kai kuriais kitais vaistais [pvz., metadonu (vartojamas skausmui malšinti ir kartu su kitomis priemonėmis – narkotikais piktnaudžiaujančių pacientų detoksikacijai), moksifloksacinu (antibiotiku), antipsichoziniais vaistais (kurie vartojami sunkių psichikos ligų gydymui) gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką].

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš pirmiau išvardytų vaistų. Gali reikėti pakeisti Xtandi ar bet kurių kitų vaistų, kuriuos vartojate, dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- **Xtandi neskirtas vartoti moterims.** Šis vaistas gali turėti žalos negimusiam vaikui ar sukelti persileidimą, jeigu vartoja nėščia moteris. Jo negalima vartoti nėščiai, galinčiai pastoti ar žindančiai moteriai.
- Šis vaistas gali turėti poveikį vyrų vaisingumui.
- Jeigu turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir

3 mėnesius po gydymo naudokite prezervatyvus ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvus, kad apsaugotumėte negimusį vaiką.

- Moterims, prižiūrinčioms pacientus, vaisto paruošimo ir vartojimo informacija pateikta 3 skyriuje „Kaip vartoti Xtandi“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xtandi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Buvo pranešta apie traukulius, pasireiškusius Xtandi vartojusiems pacientams.

Jeigu Jums traukulių rizika yra padidėjusi, pasakykite gydytojui.

Xtandi sudėtyje yra sorbitolio

Vienoje šio vaisto minkštojoje kapsulėje yra 57,8 mg sorbitolio (cukraus rūšis).

3. Kaip vartoti Xtandi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įprasta dozė yra 160 mg (keturios minkštosios kapsulės), vartojama tuo pačiu metu kartą per parą.

Xtandi vartojimas

- Minkštąją kapsulę nurykite sveiką, užgerdami pakankamu kiekiu vandens.
- Prieš nurydami minkštosios kapsulės nekramtykite, netirpinkite ir neatidarykite.
- Xtandi galima vartoti valgant arba kitu laiku.
- Xtandi negali ruošti kiti asmenys, išskyrus pacientą ar jį prižiūrintį asmenį. Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturėtų rankomis liesti pažeistų ar atidarytų Xtandi kapsulių be apsaugos, pvz., pirštinių.

Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kol vartojate Xtandi.

Ką daryti pavartojus per didelę Xtandi dozę?

Jeigu pavartosite daugiau minkštųjų kapsulių, nei paskirta, nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti traukulių ar kitokio šalutinio poveikio rizika.

Pamiršus pavartoti Xtandi

- Pamiršus pavartoti Xtandi įprastu metu, įprastą dozę suvartokite kuo greičiau, kai tik prisiminsite.
- Pamiršus pavartoti Xtandi visą parą, įprastą dozę vartokite kitą parą.
- Pamiršus pavartoti Xtandi daugiau nei vieną parą, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xtandi

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent liepė gydytojas.

Jeigu Jums sunku nuryti dideles kapsules arba anksčiau buvo pasireiškusi disfagija

Enzalutamido kapsulių negalima skirti pacientams, kuriems sunku nuryti dideles kapsules, ar pacientams, kurie serga disfagija. Vietoj jų rekomenduojama vartoti enzalutamido tabletes.

Jei Jums sunku nuryti dideles kapsules arba anksčiau buvo pasireiškusi disfagija, Xtandi kapsules gali būti sunku nuryti ar gali kilti pavojus užspringti. Pasitarkite su gydytoju, ar tokiu atveju nevertėtų vartoti alternatyvos – Xtandi tablečių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 6 iš 1 000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei 3 iš 1 000 žmonių, vartojusių placebo.

Traukuliai labiau tikėtini, jeigu vartojate didesnę, nei rekomenduojama, šio vaisto dozę, jeigu vartojate tam tikrus kitus vaistus arba jeigu jums yra didesnė traukulių rizika.

Jeigu patyrėte traukulių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų) – retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Nuovargis, pargriuvimai, kaulų lūžiai, karščio pylimai, didelis kraujospūdis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Galvos skausmas, nerimo jausmas, odos sausumas, niežėjimas, sunkumas prisiminti, širdies arterijų užsikimšimas (išeminė širdies liga), krūtų padidėjimas vyrams (ginekomastija), spenelių skausmas, krūtų jautrumas, neramių kojų sindromas (nekontroliuojamas noras judinti kurią nors kūno dalį, paprastai koją), sumažėjęs dėmesys, užmaršumas, pakitęs skonio pojūtis, sunkumas aiškiai mąstyti.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Haliucinacijos, mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (kepenų funkcijos sutrikimo požymis).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Raumenų skausmas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas, pakitimai elektrokardiogramoje (QT intervalo pailgėjimas), sunkumas ryjant šį vaistą, įskaitant springimą, virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, išbėrimą, vėmimą, veido, lūpų, liežuvio ir/arba ryklės patinimas, trombocitų kiekio sumažėjimas (tai padidina kraujavimo ir mėlynių atsiradimo riziką), viduriavimas, odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinys arba „jaučio akis“ – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema), arba kita sunki odos reakcija, pasireiškianti rausvomis neiškilusiomis, į taikinį panašiomis arba apskritomis dėmėmis ant liemens, dažnai su pūslelėmis viduryje, odos lupimusi, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opomis, kurios gali pasireikšti po karščiavimo ir į gripą panašių simptomų (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas), sumažėjęs apetitas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xtandi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės dėklo ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Nevartokite minkštosios kapsulės, kuri išteklėjusi, pažeista ar yra sugadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xtandi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enzalutamidas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 40 mg enzalutamido.
- Pagalbinės minkštosios kapsulės medžiagos yra kaprilokaproilo makrogolio-8 gliceridai, butilhidroksianizolas (E320) ir butilhidroksitoluenas (E321).
- Minkštosios kapsulės apvalkalo sudėtinės medžiagos yra želatina, sorbitolio sorbitano tirpalas (žr. 2 skyrių), glicerolis, titano dioksidas (E171) ir išgrynintas vanduo.
- Rašalo sudėtinės medžiagos yra juodasis geležies oksidas (E172) ir polivinilo acetato ftalatas.

Xtandi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Xtandi minkštosios kapsulės yra baltos (balkšvos) pailgos minkštosios kapsulės (apytiksliai 20 mm ir 9 mm) su užrašu „ENZ“ vienoje pusėje.
- Kiekvienoje dėžutėje yra 112 minkštųjų kapsulių 4 lizdiniuose dėkluose po 28 minkštąsias kapsules kiekviename.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės

enzalutamidas (*enzalutamidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi
3. Kaip vartoti Xtandi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xtandi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xtandi ir kam jis vartojamas

Xtandi sudėtyje yra veikliosios medžiagos enzalutamido. Xtandi vartojamas suaugusių vyrų prostatos vėžio gydymui:

- kai nebėra atsako į hormonų terapiją ar chirurginį gydymą, siekiant sumažinti testosterono kiekį, arba
- kai vėžys išplito į kitas kūno dalis ir yra atsakas į hormonų terapiją ar chirurginį gydymą testosterono kiekiui sumažinti, arba
- kuriems anksčiau buvo pašalinta prostata arba taikyta spindulinė terapija ir kurių PSA kiekis greitai didėja, tačiau vėžys nėra išplitęs į kitas kūno dalis ir yra atsakas į hormonų terapiją testosterono kiekiui sumažinti.

Kaip Xtandi veikia

Xtandi yra vaistas, kuris blokuoja hormonų, vadinamų androgenais (pvz., testosterono), aktyvumą. Užblokuodamas androgenus enzalutamidas sustabdo prostatos vėžio ląstelių dauginimąsi ir dalijimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xtandi

Xtandi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija enzalutamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu esate nėščia arba galite pastoti (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 6 iš 1 000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei 3 iš 1 000 žmonių, vartojusių placebo (žr. „Kiti vaistai ir Xtandi“ toliau ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu vartojate vaistų, kurie gali sukelti traukulius, arba kurie gali padidinti jautrumą traukuliams (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir Xtandi“).

Jeigu gydymo laikotarpiu patiriate traukulius:

Kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad turite nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES - retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Naujų piktybinių navikų rizika (antras pirminis piktybinis navikas)

Gauta pranešimų apie pacientų, gydomų Xtandi, naujus (antrus) piktybinius navikus, įskaitant šlapimo pūslės ir storosios žarnos piktybinį naviką.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją jei vartojant Xtandi pastebite kraujavimo iš virškinamojo trakto požymių, kraujo šlapime ar dažnai jaučiate staigų varymą šlapintis.

Sunkumas ryjant, susijęs su vaisto forma

Gauta pranešimų apie pacientus, kuriems šį vaistą buvo sunku nuryti, įskaitant pranešimus apie springimo atvejus. Sunkumo ryjant ar springimo atvejų dažniau buvo pastebėta pacientams, kurie vartojo vaisto kapsules, todėl jie gali būti susiję su didesniu jų dydžiu. Tabletes nurykite sveikas, užgerdami pakankamu kiekiu vandens.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Xtandi:

- jeigu po Xtandi ar kitų vaistų vartojimo Jums kada nors pasireiškė sunkus odos išbėrimas arba lupimasis, pūslės ir (arba) burnos opos;
- jeigu vartojate bet kokį vaistą, padedantį išvengti kraujo krešulių (pvz., varfariną, acenokumarolį, klopidoogrelį);
- jei jums gydyti skiriama chemoterapija, pavyzdžiui, docetakselis;
- jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
- jeigu sutrikusi inkstų funkcija.

Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka:

Jeigu sergate širdies ir kraujagyslių ligomis, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją) arba vartojote vaistų šioms ligoms gydyti. Vartojant Xtandi gali padidėti širdies ritmo sutrikimų rizika.

Jei esate alergiški enzalutamidui, gali pasireikšti išbėrimas, veido, liežuvio, lūpų ar gerklės tinimas. Jei esate alergiški enzalutamidui ar bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai, Xtandi nevartokite.

Skiriant gydymą Xtandi, gauta pranešimų apie stiprų odos išbėrimą ar odos lupimąsi, pūslių susidarymą ir (arba) burnos opas, įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą. Jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, susijusių su šiomis 4 skyriuje aprašytais sunkiomis odos reakcijomis, nedelsdami nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją.

Jeigu jums galioja tai, kas parašyta pirmiau, arba abejojate, pasitarkite su savo gydytoju prieš vartodami šį vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xtandi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums reikia žinoti vaistų, kuriuos vartojate, pavadinimus. Jų sąrašą pasiimkite, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kai jums paskiriamas naujas vaistas. Neturėtumėte pradėti ar nutraukti vartoti jokio vaisto, kol nepasitarėte su gydytoju, kuris paskyrė Xtandi.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų. Kai vartojami kartu su Xtandi, šie vaistai gali padidinti traukulių riziką:

- tam tikri vaistai astmai ir kitoms kvėpavimo ligoms gydyti (pvz., aminofilinas, teofilinas);
- vaistai, vartojami tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., depresijai ir šizofrenijai, gydyti (pvz., klozapinas, olanzapinas, risperidonas, ziprazidonas, bupropionas, litis, chlorpromazinas, mezoridazinas, tioridazinas, amitriptilinas, dezipraminas, doksepinas, imipraminas, maprotilinas, mirtazapinas);
- tam tikri vaistai skausmui gydyti (pvz., petidinas).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate toliau nurodytų vaistų. Toliau nurodyti vaistai gali turėti įtakos Xtandi poveikiui arba Xtandi gali turėti įtakos jų poveikiui.

Tai yra vaistai, vartojami:

- cholesterolio kiekiui mažinti (pvz., gemfibrozilis, atorvastatinas, simvastatinas);
- skausmui gydyti (pvz., fentanilis, tramadolis);
- vėžiui gydyti (pvz., kabazitakselis);
- epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, klonazepamas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis);
- tam tikriems psichikos sutrikimams, pvz., stipriam nerimui ar šizofrenijai, gydyti (pvz., diazepamas, midazolamas, haloperidolis);
- miego sutrikimams gydyti (pvz., zolpidemas);
- širdies ligoms gydyti ar kraujospūdžiui mažinti (pvz., bisoprololis, digoksinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, propranololis, verapamilis);
- su uždegimu susijusioms sunkioms ligoms gydyti (pvz., deksametazonas, prednizolonas);
- ŽIV infekcijai gydyti (pvz., indinaviras, ritonaviras);
- bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas);
- skydliaukės ligoms gydyti (pvz., levotiroksinas);
- podagrai gydyti (pvz., kolchicinas);
- skrandžio ligoms gydyti (pvz., omeprazolas);
- siekiant išvengti širdies ligų ar insulto (dabigatrano eteksilatas);
- persodintų organų atmetimui išvengti (pvz., takrolimuzas).

Xtandi gali trukdyti kai kurių vaistų (pvz., chinidino, prokainamido, amiodarono ir sotalolio), skirtų gydyti širdies ritmo sutrikimus, veikimui ar kartu vartojamas su kai kuriais kitais vaistais [pvz., metadonu (vartojamas skausmui malšinti ir kartu su kitomis priemonėmis – narkotikais piktnaudžiaujančių pacientų detoksikacijai), moksifloksacinu (antibiotiku), antipsichoziniais vaistais (kurie vartojami sunkių psichikos ligų gydymui) gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką].

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš pirmiau išvardytų vaistų. Gali reikėti pakeisti Xtandi ar bet kurių kitų vaistų, kuriuos vartojate, dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- **Xtandi neskirtas vartoti moterims.** Šis vaistas gali turėti žalos negimusiam vaikui ar sukelti persileidimą, jeigu vartoja nėščia moteris. Jo negalima vartoti nėščiai, galinčiai pastoti ar žindančiai moteriai.
- Šis vaistas gali turėti poveikį vyrų vaisingumui.
- Jeigu turite lytinių santykių su galinčia pastoti moterimi, gydymo šiuo vaistu laikotarpiu ir 3 mėnesius po gydymo naudokite prezervatyvus ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvus, kad apsaugotumėte

- negimusį vaiką.
- Moterims, prižiūrinčioms pacientus, vaisto paruošimo ir vartojimo informacija pateikta 3 skyriuje „Kaip vartoti Xtandi“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xtandi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti vidutiniškai. Buvo pranešta apie traukulius, pasireiškusius Xtandi vartojusiems pacientams.

Jeigu Jums traukulių rizika yra padidėjusi (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“), pasakykite gydytojui.

Xtandi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xtandi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įprasta dozė yra 160 mg (keturios 40 mg plėvele dengtos tabletės arba dvi 80 mg plėvele dengtos tabletės), vartojama tuo pačiu metu kartą per parą.

Xtandi vartojimas

- Tabletes nurykite sveikas, užgerdami pakankamu kiekiu vandens.
- Prieš nurydami tablečių neperpjaukite, nelaužykite ir nekramtykite.
- Xtandi galima vartoti valgant arba kitu laiku.
- Xtandi negali ruošti kiti asmenys, išskyrus pacientą ar jį prižiūrintį asmenį. Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturėtų rankomis liesti pažeistų Xtandi tablečių be apsaugos, pvz., pirštinių.

Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kol vartojate Xtandi.

Ką daryti pavartojus per didelę Xtandi dozę?

Jeigu pavartosite daugiau tablečių, nei paskirta, nustokite vartoti Xtandi ir kreipkitės į gydytoją. Jums gali padidėti traukulių ar kitokio šalutinio poveikio rizika.

Pamiršus pavartoti Xtandi

- Pamiršus pavartoti Xtandi įprastu metu, įprastą dozę suvartokite kuo greičiau, kai tik prisiminsite.
- Pamiršus pavartoti Xtandi visą parą, įprastą dozę vartokite kitą parą.
- Pamiršus pavartoti Xtandi daugiau nei vieną parą, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xtandi

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Traukuliai

Traukulių patyrė apytiksliai 6 iš 1 000 žmonių, vartojusių Xtandi ir mažiau nei 3 iš 1 000 žmonių, vartojusių placebo.

Traukuliai labiau tikėtini, jeigu vartojate didesnę, nei rekomenduojama, šio vaisto dozę, jeigu vartojate tam tikrus kitus vaistus arba jeigu jums yra didesnė traukulių rizika.

Jeigu patyrėte traukulių, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti, kad turite nutraukti Xtandi vartojimą.

Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta retų pranešimų, kad Xtandi vartojantiems pacientams pasireiškė LUES (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų) – retai pasitaikanti, grįžtama galvos smegenis pažeidžianti būklė. Jei Jums atsirado traukulių, stiprus galvos skausmas, sumišimas, aklumas ar kitokie regėjimo sutrikimai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Nuovargis, pargriuvimai, kaulų lūžiai, karščio pylimai, didelis kraujospūdis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Galvos skausmas, nerimo jausmas, odos sausumas, niežėjimas, sunkumas prisiminti, širdies arterijų užsikimšimas (išeminė širdies liga), krūtų padidėjimas vyrams (ginekomastija), spenelių skausmas, krūtų jautrumas, neramių kojų sindromas (nekontroliuojamas noras judinti kurią nors kūno dalį, paprastai koją), sumažėjęs dėmesys, užmaršumas, pakitęs skonio pojūtis, sunkumas aiškiai mąstyti.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Haliucinacijos, mažas baltųjų kraujo kūnelių kiekis, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (kepenų funkcijos sutrikimo požymis).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Raumenų skausmas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, nugaros skausmas, pakitimai elektrokardiogramoje (QT intervalo pailgėjimas), sunkumas ryjant šį vaistą, įskaitant springimą, virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, išbėrimą, vėmimą, veido, lūpų, liežuvio ir/arba ryklės patinimas, trombocitų kiekio sumažėjimas (tai padidina kraujavimo ir mėlynų atsiradimo riziką), viduriavimas, odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinys arba „jaučio akis“ – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema), arba kita sunki odos reakcija, pasireiškianti rausvomis neiškilusiomis, į taikinį panašiomis arba apskritomis dėmėmis ant liemens, dažnai su pūslelėmis viduryje, odos lupimusi, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opomis, kurios gali pasireikšti po karščiavimo ir į gripą panašių simptomų (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas), sumažėjęs apetitas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xtandi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės dėklo ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xtandi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra enzalutamidas.

Kiekvienoje Xtandi 40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg enzalutamido.

Kiekvienoje Xtandi 80 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg enzalutamido.

Pagalbinės plėvele dengtos tabletės medžiagos yra:

- Tabletės šerdis: hipromeliozės acetato sukcinatas, mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas
- Tabletės apvalkalas: hipromeliozė, talkas, makrogolis 8000, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172).

Xtandi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xtandi 40 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E40“. Kiekvienoje dėžutėje yra 112 tablečių 4 lizdiniuose dėkluose, po 28 tabletes kiekviename.

Xtandi 80 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios plėvele dengtos tabletės su įspaustu užrašu „E80“. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 tabletės 4 lizdiniuose dėkluose, po 14 tablečių kiekviename.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.