

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xtandi - 40 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xtandi - 40 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje enzalutamidum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje 57,8 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Bílé až téměř bílé podlouhlé měkké tobolky (přibližně 20 mm × 9 mm) s potiskem „ENZ“ černým inkoustem na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xtandi je indikován k:

- léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastračně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) (viz bod 5.1)
- léčbě dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivace terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1)
- léčbě dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba enzalutamidem musí být zahájena a dohlížena specializovaným lékařem se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg měkké tobolky) jako jedna denní perorální dávka.

U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pokud pacient zapomene užít Xtandi v obvyklou dobu, má užít předepsanou dávku co nejbližší k obvyklé době. Jestliže pacient vynechá dávku celý den, má léčba pokračovat následující den obvyklou dávkou.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita \geq stupeň 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být přípravek vysazen po dobu jednoho týdne nebo dokud se nezlepší příznaky na stupeň 2 nebo nižší, pak lze pokračovat se stejnou nebo, pokud je třeba, nižší dávkou (120 mg nebo 80 mg).

Současné užívání se silnými inhibitory CYP2C8

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP2C8. Jestliže pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. Jestliže dojde k přerušení současného podávání silného inhibitoru CYP2C8, měla by se dávka enzalutamidu vrátit na tu, která byla podávána před zahájením užívání silného inhibitoru CYP2C8 (viz bod 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, B resp. C) není nutná žádná úprava dávky. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití enzalutamidu u pediatrické populace při indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC.

Způsob podání

Xtandi je určen k perorálnímu podání. Měkké tobolky se nesmí žvýkat, rozpouštět nebo otvírat, ale musí se polykat celé, zapíjet vodou a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.6 a 6.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko epileptického záchvatu

Užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem (viz bod 4.8). Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjecími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušení léčby přípravkem Xtandi.

Druhé primární malignity

V klinických studiích se vyskytly druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami ve studiích fáze 3 se u pacientů léčených enzalutamidem, kterých bylo více než u placeba, objevily: karcinom močového měchýře (0,3%), adenokarcinom tlustého střeva (0,2%), karcinom přechodných buněk (0,2%) a karcinom přechodných buněk močového měchýře (0,1%).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení.

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodu 4.5). Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5) se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace.

Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR) (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů (viz bod 4.5) může být zvýšena.

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *Torsade de pointes*, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Použití s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (viz bod 4.5), zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit.

Pomocné látky

Xtandi obsahuje sorbitol (E 420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento přípravek užívat.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na expozici enzalutamidu

Inhibitory CYP2C8

CYP2C8 hraje důležitou úlohu při eliminaci enzalutamidu a při tvorbě jeho aktivního metabolitu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC u enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota C_{\max} enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota C_{\max} se snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8 nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

CYP3A4 hraje nevýznamnou úlohu při metabolismu enzalutamidu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC enzalutamidu o 41 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala beze změny. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 27 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala opět beze změny. Při podávání Xtandi současně s inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

Po perorálním podání středně silného induktoru CYP2C8 a silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům, se hodnota AUC pro enzalutamid včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala beze změny. Při podávání Xtandi současně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků

Indukce enzymů

Enzalutamid je silný induktor enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto je očekávaná interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a vede ke ztrátě nebo snížení klinické účinnosti. Je zde také riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. Mezi enzymy, které mohou být indukované, patří CYP3A v játrech a střevech CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT – glukuronid-konjugující enzymy). Může být indukován také transportní protein P-gp a pravděpodobně i jiné transportéry, např. multirezistentní protein 2 (MRP2), protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Současné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles hodnoty AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9) a 70% pokles hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). UGT1A1 mohla být indukována také. V klinické studii u pacientů s metastatickým CRPC neměl přípravek Xtandi (160 mg jednou denně) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (75 mg/m² infuzí každé 3 týdny). AUC docetaxelu poklesl o 12 % [poměr geometrického průměru (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco C_{\max} poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Jsou očekávané interakce s určitými léčivými přípravky, které jsou vylučovány metabolismem nebo aktivním transportem. Pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace, je třeba se těmito léčivými přípravky vyhnout nebo je používat s opatrností. Existuje podezření vyššího rizika poškození jater po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory enzymů.

Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněny, zahrnují mimo jiné:

- analgetika (např. fentanyl, tramadol)
- antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin)
- cytostatika (např. kabazitaxel)
- antiepileptika (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- antipsychotika (např. haloperidol)
- antikoagulancia (např. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
- betablokátoři (např. bisoprolol, propranolol)
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srdeční glykosidy (např. digoxin)
- kortikosteroidy (např. dexamethason, prednisolon)
- antivirotika proti viru HIV (např. indinavir, ritonavir)
- hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresiva (např. takrolimus)
- inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)
- statiny metabolizované CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin)
- léky na onemocnění štítné žlázy (např. levothyroxin).

Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby, kdy bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace enzalutamidu, ačkoli některé účinky indukce mohou být patrné dříve. U pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, nebo UGT1A1 má být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků (nebo zvýšení účinků v případech, kdy dochází k tvorbě aktivních metabolitů) během prvního měsíce léčby enzalutamidem, a měla by se zvážit vhodná úprava dávky. S ohledem na dlouhý poločas rozpadu enzalutamidu (5,8 dne, viz bod 5.2) mohou účinky na enzymy přetrvávat po dobu jednoho měsíce nebo déle po ukončení užívání enzalutamidu. Při ukončení léčby enzalutamidem může být nezbytné postupné snižování dávky současně podávaných léčivých přípravků.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednou denně) nezpůsobil klinicky významné změny v AUC nebo C_{max} kofeinu (substrát CYP1A2) nebo pioglitazonu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazonu se zvýšila o 20 %, zatímco hodnota C_{max} se snížila o 18 %. Hodnota AUC kofeinu se snížila o 11 % a C_{max} o 4 %. Při současném podávání substrátu CYP1A2 nebo CYP2C8 s přípravkem Xtandi není indikována žádná úprava dávky.

Substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že enzalutamid může být inhibitorem efluxního transportéru P-gp. Účinek enzalutamidu na substráty P-gp nebyl hodnocen *in vivo*; avšak za podmínek klinického použití může být enzalutamid induktorem P-gp prostřednictvím aktivace nukleárního pregnanového receptoru (PXR). Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin) by při současném podávání Xtandi měly být používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

Substráty BCRP, MRP2, OAT3 a OCT1

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici proteinu BCRP a MRP2 (ve střevě), stejně jako inhibici organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a organického kationového transportéru 1 (OCT1) (systémovou inhibici). Teoreticky je možná indukce i těchto transportérů, celkový efekt není v současné době znám.

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Xtandi s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a léčba přípravky, které mohou vyvolat *Torsade de pointes*, jako jsou antiarytmika třídy IA (např.

chinidín, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Vliv jídla na expozice enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na rozsah expozice enzalutamidu. V klinických studiích byl Xtandi podáván bez ohledu na jídlo.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku Xtandi v těhotenství a tento léčivý přípravek není určen k použití u žen ve fertilním věku. Jestliže je tento lék užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou enzalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. V průběhu léčby enzalutamidem a 3 měsíce po léčbě pacient musí používat kondom, pokud je sexuálně aktivní s těhotnou ženou. Pokud má pacient pohlavní styk s ženou ve fertilním věku, musí používat kondom a další formu antikoncepce v průběhu léčby a 3 měsíce po jejím skončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Enzalutamid není určen k použití u žen. Enzalutamid je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Kojení

Enzalutamid není určen k použití u žen. Není známo, zda je enzalutamid vylučován do lidského mateřského mléka. Enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že enzalutamid měl vliv na reprodukční systém u samců potkanů a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xtandi může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože byly hlášeny psychiatrické a neurologické příhody, včetně epileptického záchvatu (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni o možném riziku výskytu psychiatrické nebo neurologické příhody při řízení nebo obsluhování strojů. Nebyly ale provedeny žádné studie, které by stanovily vliv enzalutamidu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou , kognitivní porucha a neutropenie.

K epileptickému záchvatu došlo u 0,5 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem.

Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie Není známo*: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost Méně časté: zrakové halucinace
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklidných nohou Méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat [‡] Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční [†] Není známo*: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: nauzea, zvracení, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: suchá kůže, svědění Není známo*: vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté: zlomeniny [‡] Není známo*: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

* Spontánní hlášení po uvedení na trh

[‡] Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahrnují záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, komplexní parciální záchvaty, parciální záchvaty a status epilepticus. Toto zahrnuje i vzácné případy záchvatu s komplikacemi vedoucími k úmrtí.

[†] Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „jiná ischemická choroba srdeční“ zahrnují následující preferované termíny pozorované nejméně u dvou pacientů v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a arterioskleróza koronární tepny.

[‡] Zahrnuje všechny preferované termíny se slovem „zlomenina“ kostí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 22 pacientů (0,5%) z 4168 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u tří pacientů (0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců.

Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu.

Ischemická choroba srdeční

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,7 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,5 % pacientů léčených placebem plus ADT. Patnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem a 2 (0,1%) pacienti léčení placebem měli případ ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Enzalutamid nemá žádné antidotum. V případě předávkování má být léčba enzalutamidem přerušena a mají být zahájena obecná podpůrná opatření beroucí v úvahu poločas 5,8 dní. U pacientů po předávkování může být zvýšené riziko epileptických záchvatů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzná léčiva, antiandrogeny,
ATC kód: L02BB04

Mechanismus účinku

O karcinomu prostaty je známo, že je citlivý na androgeny a reaguje na inhibici signálních drah androgenních receptorů. I přes nízké nebo dokonce nedetekovatelné hladiny androgenu v séru signální dráhy androgenních receptorů i nadále podporují progresi onemocnění. Stimulace růstu nádorových buněk prostřednictvím androgenního receptoru vyžaduje jeho translokaci do jádra buňky a vazbu na DNA. Enzalutamid je silný inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Enzalutamid kompetitivně inhibuje vazbu androgenu na androgenní receptory a následně inhibuje translokaci aktivovaných receptorů do jádra a inhibuje spojení aktivovaného androgenního receptoru s DNA dokonce i v případě nadměrné exprese androgenních receptorů a v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Léčba enzalutamidem snižuje růst buněk karcinomu prostaty a umí vyvolat zánik rakovinných buněk a regresi nádoru. V preklinických studiích enzalutamidu nebyla prokázána aktivita agonisty androgenního receptoru.

Farmakodynamické účinky

Ve fázi 3 klinické studie (AFFIRM) z pacientů, u nichž došlo k progresi po předchozí chemoterapii docetaxelem, vykázalo 54 % pacientů léčených enzalutamidem nejméně 50% pokles hladiny PSA oproti výchozímu stavu oproti 1,5 % pacientů, kteří dostávali placebo.

V jiné klinické studii fáze 3 (PREVAIL) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$

pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl=74,5 %; $p < 0,0001$).

V klinické studii fáze 2 (TERRAIN) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 82,1 % versus 20,9 % (rozdíl=61,2 %; $p < 0,0001$).

V jednoramenné studii (9785-CL-0410) u pacientů, kteří byli v minulosti alespoň po dobu 24 týdnů léčeni abirateronem (plus prednisonem), mělo 22,4 % pacientů $\geq 50\%$ pokles hladiny PSA oproti výchozí hodnotě. Podle předchozí chemoterapie v anamnéze byl výsledný poměr pacientů s $\geq 50\%$ poklesem PSA 22,1 % ve skupině bez předchozí chemoterapie a 23,2 % s předchozí chemoterapií.

V klinické studii MDV3100-09 (STRIVE) u pacientů s nemetastatickým a metastatickým CRPC byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 81,3 % versus 31,3 % (rozdíl = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V klinické studii MDV3100-14 (PROSPER) u pacientů s nemetastatickým CRPC byla u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 76,3 % versus 2,4 % (rozdíl = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost enzalutamidu byla zjišťována ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientů s progredujícím karcinomem prostaty, u nichž došlo k selhání androgen deprivace terapie [analog LHRH nebo po bilaterální orchiektomii]. Do studie PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastatickým CRPC, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, zatímco pacienti s metastatickým CRPC zařazení do studie AFFIRM již předtím byli léčeni docetaxelem; do studie PROSPER byli zařazení pacienti s nemetastatickým CRPC. Všichni pacienti pokračovali v užívání analogu LHRH nebo podstoupili bilaterální orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byl perorálně podáván přípravek Xtandi v dávce 160 mg denně. Ve všech třech klinických studiích pacienti dostávali placebo v kontrolním rameni a pacienti měli povoleno, ale nevyžadovalo se, aby užívali prednison (maximální povolená denní dávka byla 10 mg prednisonu nebo ekvivalent).

Změny v sérových koncentracích PSA nezávisle nepředikují vždy klinický přínos. Proto bylo ve všech třech studiích doporučeno, aby pacienti pokračovali ve studijní léčbě, dokud nebudou splněna kritéria pro vysazení, jak je dále pro každou studii uvedeno.

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastatickým CRPC)

Do studie PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC, kteří pokračovali s androgen-deprivací (ADT; definované jako analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie). Bylo požadováno, aby doba pro zdvojnásobení PSA u pacientů byla ≤ 10 měsíců, PSA ≥ 2 ng/ml a potvrzení nemetastatického onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR).

Zařazení pacientů s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II) a pacientů užívajících léčivé přípravky spojené se snížením práhu záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou záchvatu nebo s onemocněním, které by je mohlo k záchvatu predisponovat, nebo pacienti, kteří dříve podstoupili určitou léčbu karcinomu prostaty (tj. chemoterapii, léčbu ketokonazolem, abirateron-acetátem, aminoglutethimidem a/nebo enzalutamidem).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (n = 933), nebo placebo (n = 468). Pacienti byli stratifikováni podle doby zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (PSA, resp. PSADT) (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců) a podle užívání na kostní tkáň cílených léků (ano nebo ne).

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny dobře vyváženy. Medián věku při randomizaci byl 74 let v rameni s enzalutamidem a 73 let v rameni s placebem. Většina pacientů (přibližně 71 %) ve studii byli běloši; 16 % bylo Asiatů a 2 % černocho. 81 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 19 % mělo stav ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené ve studii byly doba do progresy PSA, doba do prvního užití nové antineoplastické terapie (TTA), celkové přežití (OS). Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Viz níže uvedené výsledky (tabulka 2).

Enzalutamid prokázal statisticky významné 71% snížení relativního rizika radiografické progresy nebo úmrtí v porovnání s placebem [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), p <0,0001]. Medián MFS byl 36,6 měsíce (95% CI: 33,1, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 14,7 měsíce (95% CI: 14,2, 15,0) v rameni s placebem. Konzistentní výsledky MFS byly rovněž pozorovány u všech předem specifikovaných podskupin pacientů zahrnujících PSADT (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců), demografické oblasti (Severní Amerika, Evropa, zbytek světa), věk (<75 nebo ≥75), dřívější užívání na kostní tkáň cílených léků (ano nebo ne).

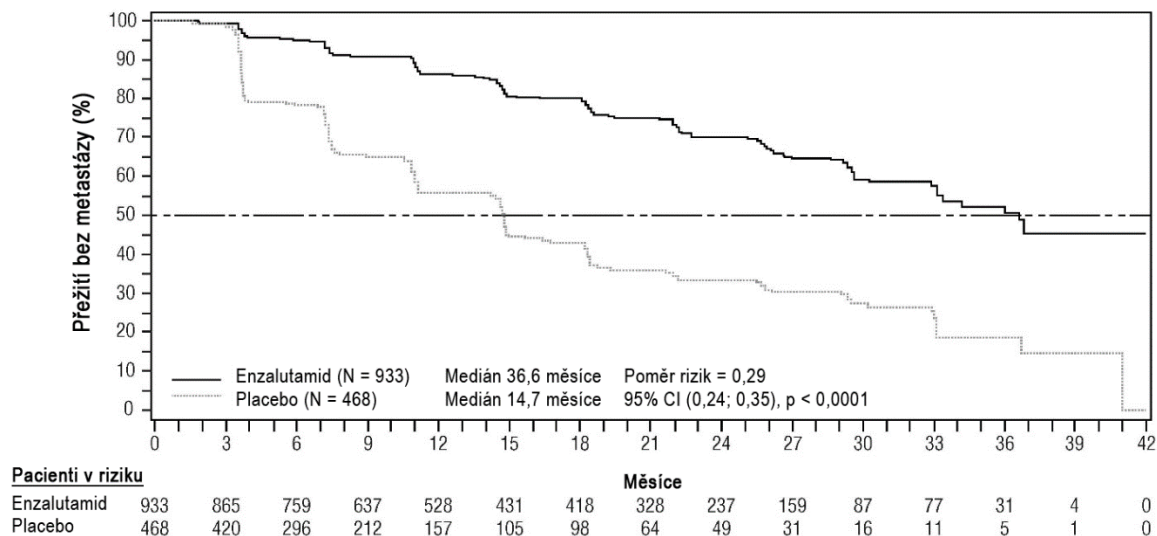
Tabulka 2: Souhrn výsledků účinnosti ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid n = 933	Placebo n = 468
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota ³	p <0,0001	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Celkové přežití⁴		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota ³	p <0,0011	
Doba do progresy PSA		
Počet příhod (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota ³	p <0,0001	
Doba do prvního užití nové antineoplastické terapie		
Počet příhod (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota ³	p <0,0001	

NR = nedosaženo.

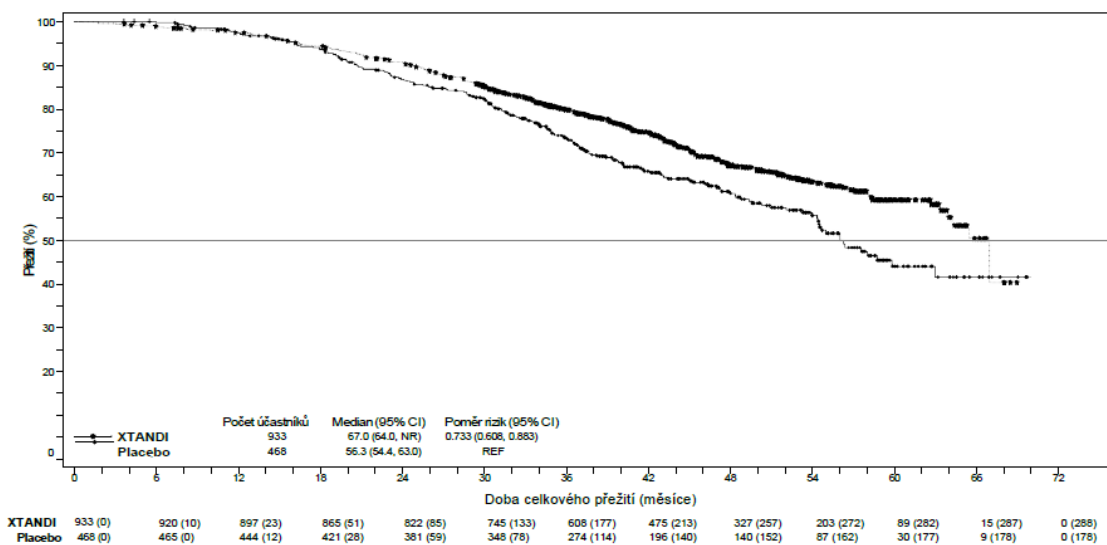
1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou proměnnou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání na kostní tkáň cílených léků. Poměr rizik v porovnání s placebem <1 favorizuje enzalutamid.

- p-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (<6 měsíců, ≥6 měsíců) a dřívějšího užívání na kostní tkáň cílených léků (ano, ne).
- Na základě předem specifikované interim analýzy dat s cutoff k 15.10.2019



Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez metastázy ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

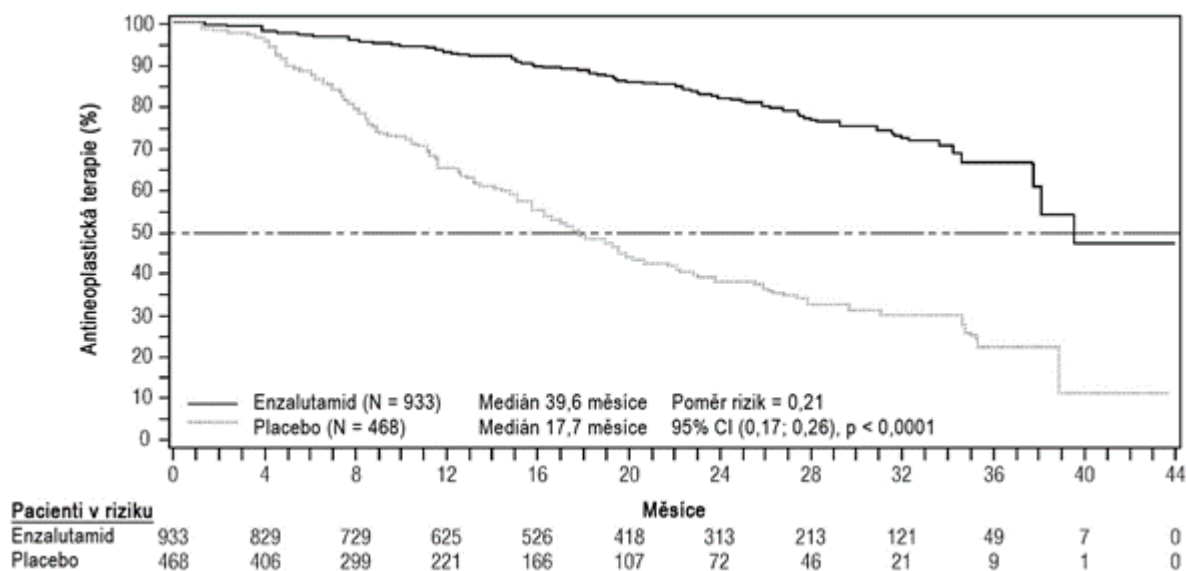
Při závěrečné analýze celkového přežití provedené u 466 úmrtí bylo statisticky významné zlepšení celkového přežití prokázáno u pacientů randomizovaných k léčbě enzalutamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě placebem, a to snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizika (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011]. Medián doby sledování činil 48,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 47,2 měsíce ve skupině s placebem. Třicet tři procent pacientů léčených enzalutamidem a 65 % pacientů léčených placebem obdrželo alespoň jednu následnou antineoplastickou léčbu, která může prodloužit celkové přežití.



Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresy PSA v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Medián doby do progresy PSA byl 37,2 měsíce (95% CI: 33,1; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,8; 4,0) v rameni s placebem.

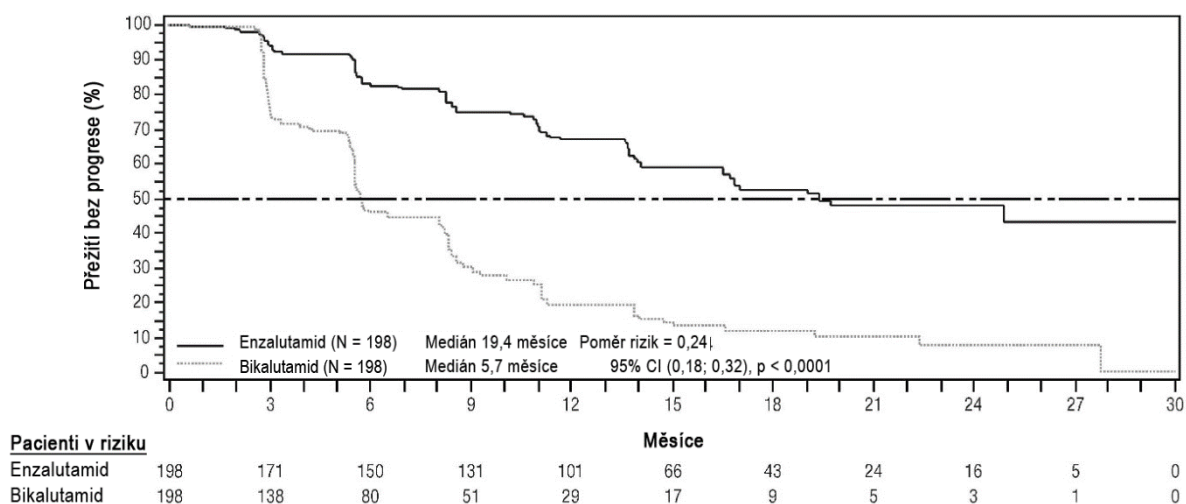
Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního užití nové antineoplastické terapie v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medián doby do prvního užití nové antineoplastické terapie byl 39,6 měsíců (95% CI: 37,7, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 17,7 měsíců (95% CI: 16,2; 19,7) v rameni s placebem.



Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního užití nové antineoplastické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastatickým/metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastatickým nebo metastatickým CRPC, kteří měli serologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen-deprivační terapii, kteří byli randomizováni k podávání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 198$), nebo bikalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ($n = 198$). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresy (PFS), které je definováno jako doba od randomizace do nejranějšího objektivního potvrzení radiografické progresy, progresy PSA nebo úmrtí během studie. Medián PFS byl 19,4 měsíce (95% CI: 16,5, nedosažen) u skupiny s enzalutamidem oproti 5,7 měsíce (95% CI: 5,6; 8,1) ve skupině s bikalutamidem [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Konzistentní benefit enzalutamidu nad bikalutamidem na PFS byl pozorován u všech předem specifikovaných podskupin pacientů. U nemetastatické podskupiny ($n = 139$) mělo celkem 19 ze 70 (27,1 %) pacientů léčených enzalutamidem a 49 z 69 (71,0 %) pacientů léčených bikalutamidem případ PFS (celkem 68 případů). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do případu PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bikalutamidem.



Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce ve studii STRIVE (analýza intent-to-treat)

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienti s metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie TERRAIN bylo celkem zařazeno 375 pacientů s metastatickým CRPC dříve neléčených ani chemoterapií ani antiandrogeny, kteří byli randomizováni buď k užívání enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (n = 184), nebo bikalutamidu v dávce 50 mg jednou denně (n = 191). Medián PFS byl 15,7 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem oproti 5,8 měsíce u pacientů na bikalutamidem [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Přežití bez progresce bylo definováno jako potvrzená radiografická progresse onemocnění podle nezávislého centrálního vyhodnocení, výskyt skeletální příhody, zahájení nové antineoplastické léčby nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho co nastane dříve. Konzistentní benefit pro PFS byl pozorován napříč všemi předem specifikovanými podskupinami pacientů.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti s metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Celkem bylo 1717 asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří neabsolvovali chemoterapii, randomizováno v poměru 1:1 k podávání buď enzalutamidu perorálně v dávce 160 mg jednou denně (n = 872) nebo placebo perorálně jednou denně (n = 845). Zařazení pacientů s viscerálním onemocněním, s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II), nebo užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo onemocněním, které by mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat, a pacienti se středně silnou nebo silnou bolestí způsobenou karcinomem prostaty. Studijní léčba pokračovala do progresse onemocnění (průkazu radiografické progresse, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresse) a iniciace podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozsah 42-93) a rasové rozdělení bylo 77 % bělochů, 10 % Asiatů, 2 % černochů a 11 % jiných nebo neznámých ras. Šedesát osm procent (68 %) pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 32 % pacientů mělo ECOG 1. Výchozí hodnocení bolesti bylo 0-1 (asymptomatický) u 67 % pacientů a 2-3 (mírně symptomatický) u 32 % pacientů, jak je definováno dle krátkého formuláře hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (nejhorší bolest za posledních 24 hodin na stupnici od 0 do 10). Přibližně 45 % pacientů mělo při vstupu do studie měřitelné onemocnění v měkkých tkáních a 12 % pacientů mělo viscerální metastázy (plíce a/nebo játra).

Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (radiographic progression-free survival, rPFS). Kromě společných primárních cílových parametrů se rovněž hodnotil přínos léčby prostřednictvím doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, nejlepší celkové léčebné odpovědi v měkkých tkáních, doby do první kostní příhody, PSA odpovědi (>50 % pokles vůči výchozímu stavu), doby do progresy PSA a doby do zhoršení celkového skóre dle FACT-P.

Radiografická progresy byla hodnocena pomocí sekvenčního zobrazovacího sledování, jak je definují kritéria pracovní skupiny Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (pro kostní léze) a/nebo kritéria hodnocení odpovědi na léčbu u solidních tumorů (RECIST v 1.1) (pro léze v měkkých tkáních). Při hodnocení rPFS bylo využito centrálního hodnocení.

V předem specifikované průběžné analýze celkového přežití, kde bylo zaznamenáno 540 úmrtí, bylo prokázáno při léčbě enzalutamidem statisticky významné zlepšení celkového přežití v porovnání s léčbou placebem se snížením rizika úmrtí o 29,4 % [HR = 0,706, (95% CI: 0,60; 0,84), p <0,0001]. Aktualizovaná analýza přežití byla provedena, když bylo zaznamenáno 784 úmrtí. Výsledky této analýzy byly shodné s výsledky průběžné analýzy (tabulka 3, obrázek 5). V aktualizované analýze dostávalo 52 % pacientů léčených enzalutamidem a 81 % pacientů léčených placebem následnou terapii pro metastatický CRPC, která může prodloužit celkové přežití.

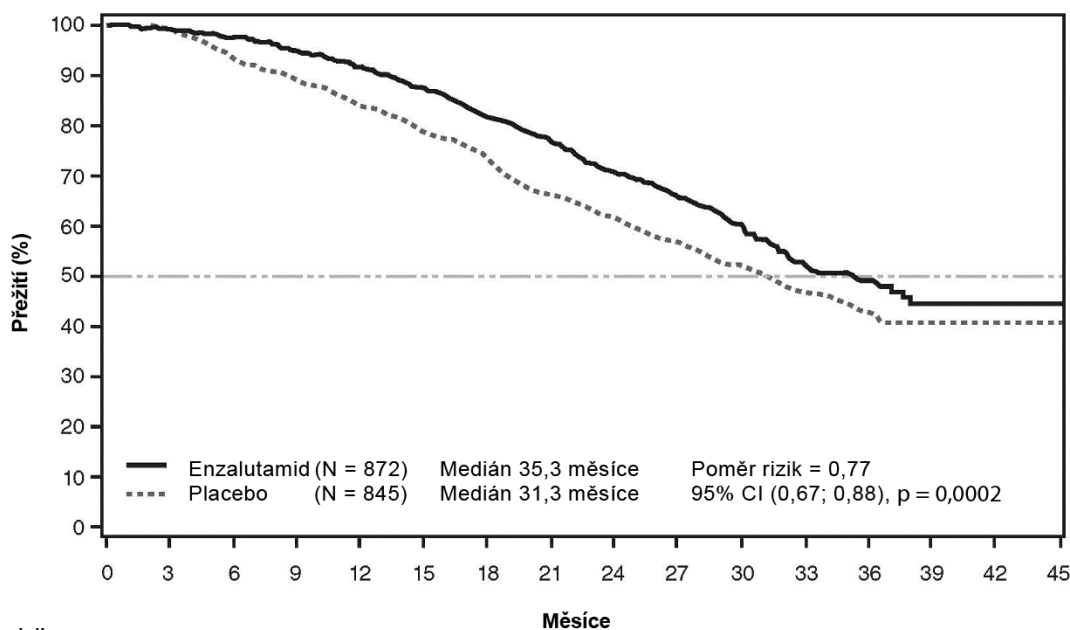
Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Plánovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-hodnota ¹	p <0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p hodnota ¹	p = 0,0002	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	

NR - nedosaženo

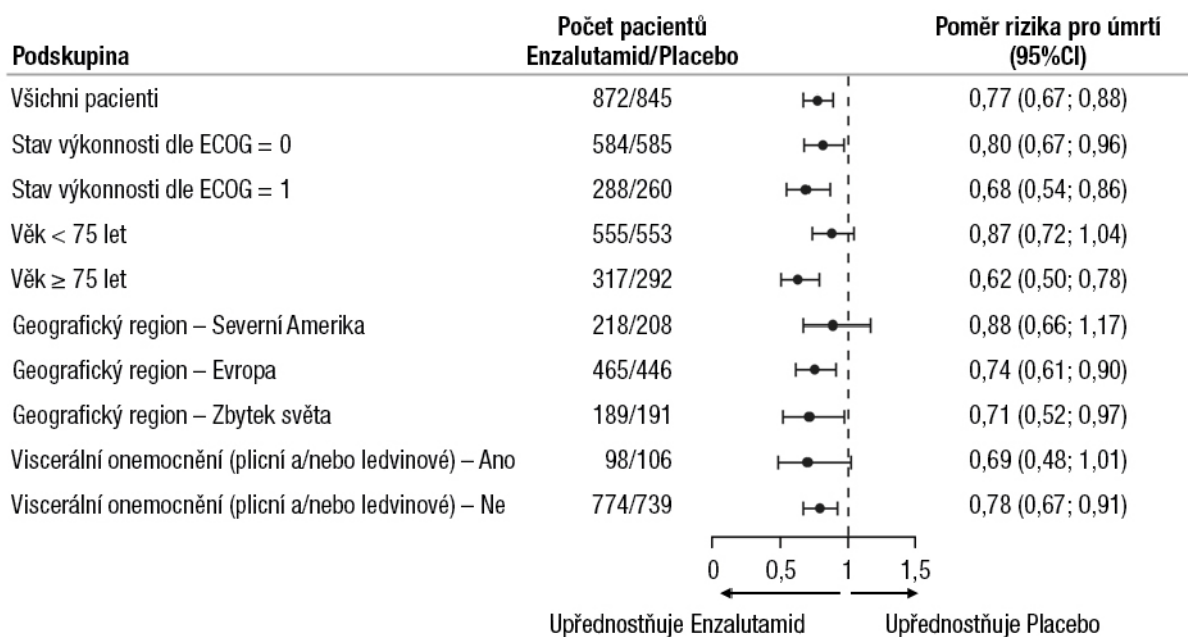
1. p hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu

2. Poměr rizik je odvozen z nestratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik <1 favorizuje enzalutamid.



Pacienti v riziku		Měsíce															
Enzalutamid	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0	
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0	

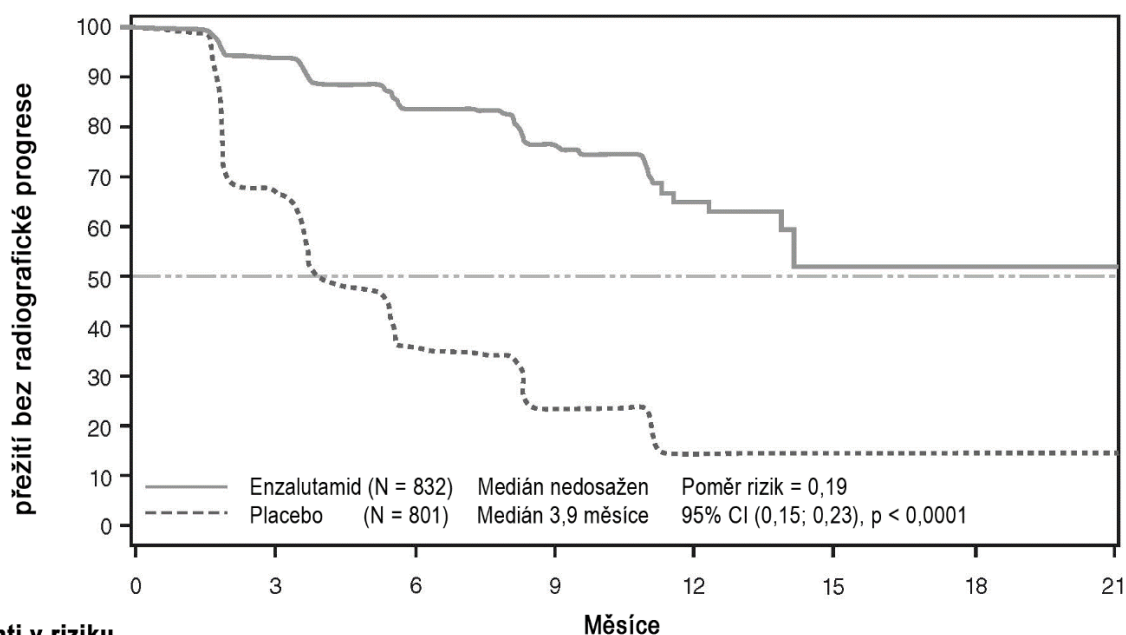
Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě aktualizované analýzy přežití ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)



Obrázek 6: Aktualizovaná analýza celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

V předem specifikované analýze rPFS byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi léčebnými skupinami se snížením rizika radiografické progresie nebo úmrtí o 81,4 % [HR = 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), $p < 0,0001$]. Jedno sto osmnáct (14 %) pacientů léčených enzalutamidem a 321 (40 %) pacientů léčených placebem mělo příhodu. Mediánu rPFS nebylo dosaženo (95% CI: 13,8; nedosaženo) ve skupině léčené enzalutamidem, ve skupině léčené placebem (obrázek 7) byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4). Konzistentní benefit pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonnostního

stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami s 69,3% snížením rizika radiografické progresy či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), p<0,0001]. Medián rPFS byl 19,7 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíců ve skupině s placebem.



Pacienti v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

V době primární analýzy bylo randomizováno 1633 pacientů.

Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

Kromě společných primárních cílových parametrů účinnosti byla rovněž prokázána statisticky významná zlepšení v následujících prospektivně definovaných cílových parametrech.

Střední doba do zahájení cytotoxické chemoterapie byla 28,0 měsíců u pacientů užívajících enzalutamid a 10,8 měsíců u pacientů dostávající placebo [HR = 0,35 (95% CI: 0,30, 0,40), p < 0,0001].

Podíl pacientů léčených enzalutamidem s měřitelným onemocněním při vstupu do studie, kteří měli objektivní léčebnou odpověď v měkkých tkáních, byl 58,8 % (95% CI: 53,8; 63,7) v porovnání s 5,0 % (95% CI: 3,0; 7,7) pacientů užívajících placebo. Absolutní rozdíl v objektivní odpovědi v měkkých tkáních mezi rameny s enzalutamidem a placebem byl [53,9 % (95% CI: 48,5; 59,1), p < 0,0001]. Kompletní léčebné odpovědi byly hlášeny u 19,7 % pacientů léčených enzalutamidem v porovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem a částečné odpovědi na léčbu byly hlášeny u 39,1 % pacientů léčených enzalutamidem versus 3,9 % pacientů léčených placebem.

Enzalutamid významně snížil riziko první skeletální příhody o 28 % [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo chirurgický výkon na kostech pro karcinom prostaty, patologická fraktura, komprese míchy nebo změna antineoplastické terapie pro léčbu kostní bolesti. Analýza zahrnovala 587 skeletálních příhod, z nichž 389 příhod (66,3 %) představovalo radiační léčbu, 79 příhod (13,5 %) kompresi míchy, 70 příhod (11,9 %) patologickou frakturu, 45 příhod (7,6 %) změnu antineoplastické terapie pro léčbu kostní bolesti a 22 příhod (3,7 %) chirurgický zákrok na kostech.

U pacientů léčených enzalutamidem byl prokázán významně vyšší celkový výskyt odpovědi PSA (definované jako $\geq 50\%$ snížení od výchozí hodnoty) v porovnání s pacienty užívajícími placebo, a to 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Medián dogrese PSA podle PCWG2 kritérií byl 11,2 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem a 2,8 měsíců pro pacienty, kteří užívali placebo [HR=0,17, (95% CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Při léčbě enzalutamidem došlo ke snížení rizika zhoršení celkového skóre FACT-P o 37,5 % v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Střední doba do zhoršení FACT-P skóre byla 11,3 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,6 měsíců ve skupině s placebem.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (pacienti s metastatickým CRPC, kteří již dříve podstoupili chemoterapii)

Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s metastatickým CRPC, kteří dostávali docetaxel, užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii, byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze 3. Celkem 1199 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k perorálnímu užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 800$), nebo placebo jednou denně ($n = 399$). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalent). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až dogrese onemocnění (definované jako potvrzená radiografická progresse nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové antineoplastické léčby, nepřijatelné toxicity, nebo odstoupení ze studie.

Následující demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly mezi léčenými skupinami vyrovnané. Medián věku byl 69 let (rozmezí 41 – 92) a rasové rozdělení bylo 93 % bělochů, 4 % černochů, 1 % Asiatů a 2 % ostatních. Hodnocení účinnosti podle ECOG skóre činilo 0 – 1 u 91,5 % pacientů a 2 u 8,5 % pacientů; 28 % mělo střední skóre bolesti pomocí stručných dotazníků bolesti (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (pacientem hlášená střední nejhorší bolest v průběhu předchozích 24 hodin počítaná po dobu sedm dní před randomizací). Většina (91 %) pacientů měla metastázy do kostí a 23 % mělo viscerální metastázy do plic a/nebo do jater. Při vstupu do studie mělo 41 % randomizovaných pacientů pouze PSA progresi, zatímco 59 % pacientů mělo radiografickou progresi. Padesát jedno procento (51 %) pacientů bylo na počátku studie léčeno bisfosfonáty.

Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se zdravotními potížemi, které je mohly predisponovat k epileptickým záchvatům (viz bod 4.8), a pacienti užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují práh pro vznik epileptických záchvatů, stejně jako pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako je nekontrolovaná hypertenze, nedávno prodělaný infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris, selhání srdce funkční třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (pokud ejekční frakce nebyla $\geq 45\%$), klinicky významné komorové arytmie nebo AV blok (bez permanentního kardiostimulátoru).

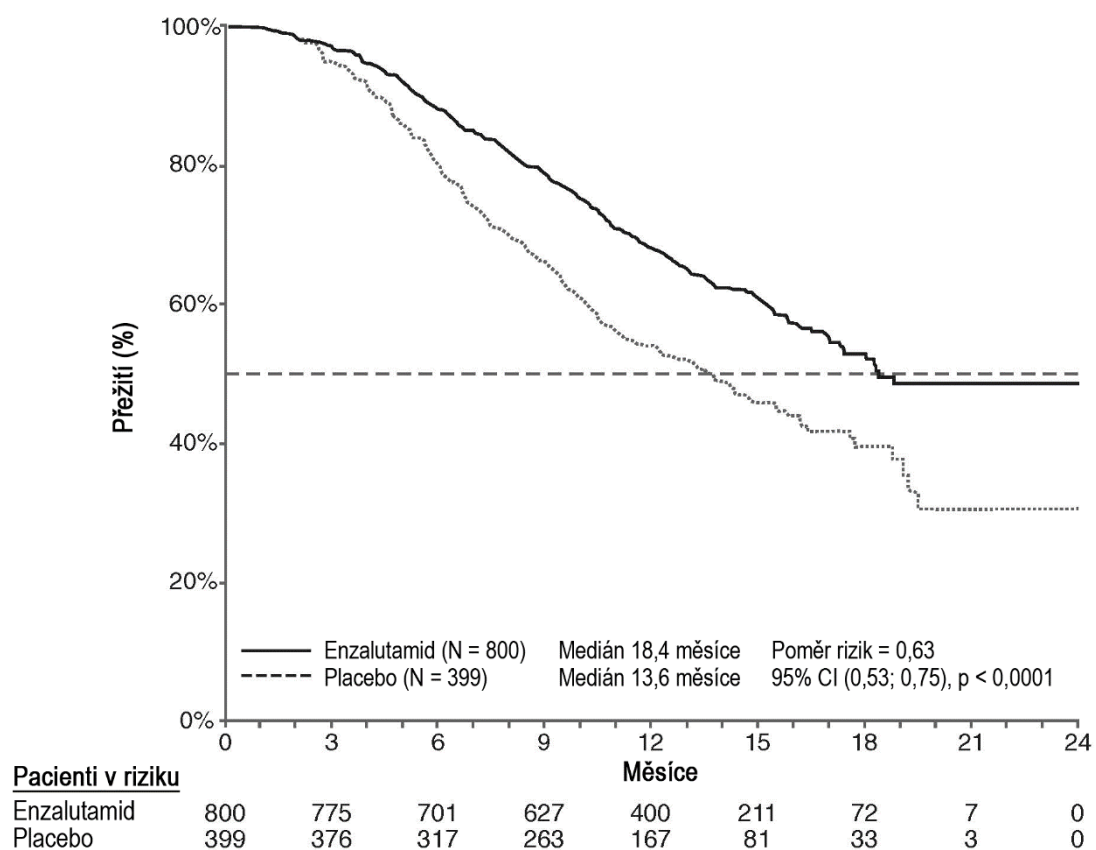
Protokolem předem specifikovaná předběžná analýza po 520 úmrtích ukázala statisticky významnou převahu v celkovém přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (tabulka 4 a obr. 8 a 9).

Tabulka 4: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)

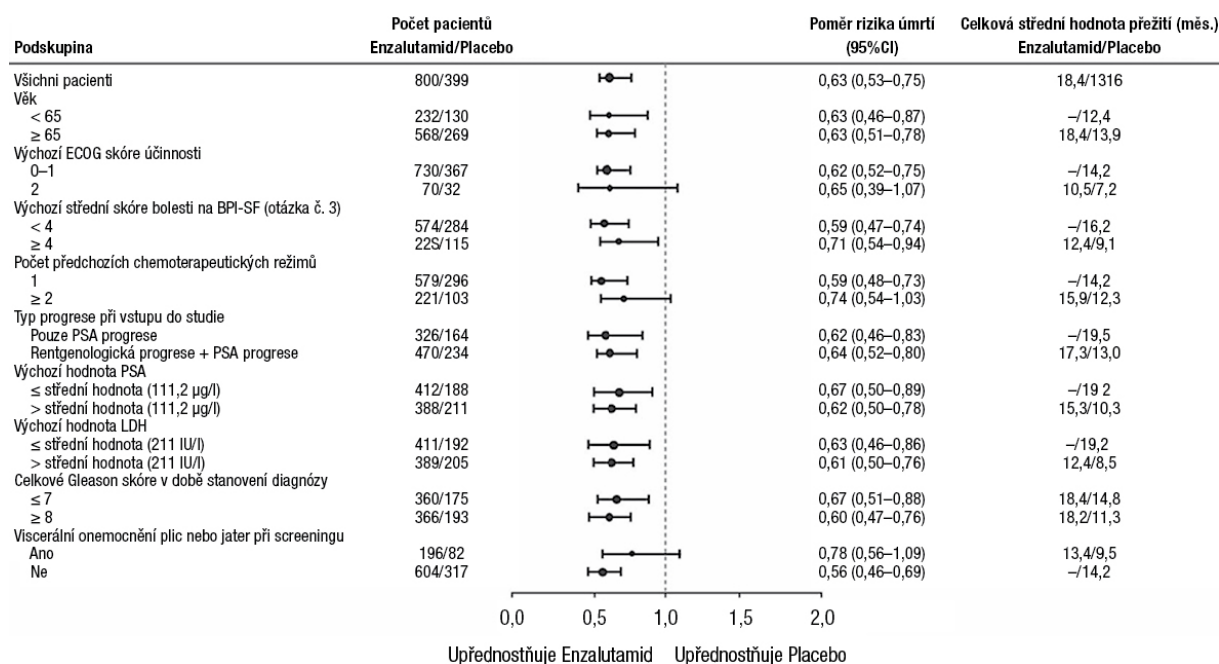
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtí (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosaženo.

1. p hodnota je odvozena od log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre výkonnosti (0 – 1 vs. 2) a středního skóre bolesti (< 4 vs. \geq 4)
2. Poměr rizik je odvozen od stratifikovaného proporcionálního modelu rizika. Poměr rizik <1 favorizuje enzalutamid



Obrázek 8: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii AFFIRM (analýza – intent-to-treat)



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

Obrázek 9: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti

Kromě pozorovaného zlepšení celkového přežití, upřednostnily klíčové sekundární cílové parametry (progrese PSA, přežití bez rentgenologické progresse a doba do první skeletální příhody) enzalutamid a byly statisticky významné po úpravě pro vícenásobné testování.

Přežití bez progresse podle rentgenologického hodnocení ze strany zkoušejícího pomocí RECIST v1.1 pro měkké tkáně a výskytu 2 nebo více kostních lézí na skenu kostí činilo 8,3 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 2,9 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,40 (95% CI: 0,35, 0,47), $p < 0,0001$]. Analýza zahrnovala 216 úmrtí bez zdokumentované progresse a 645 zdokumentovaných případů progresse, z nichž 303 (47 %) bylo v důsledku progresse do měkké tkáně, 268 (42 %) bylo v důsledku progresse kostních lézí a 74 (11 %) bylo v důsledku progresse do měkké tkáně i kostních lézí.

Potvrzený pokles PSA o 50 % nebo o 90 % byl 54,0 % resp. 24,8 % u pacientů léčených enzalutamidem a 1,5 % resp. 0,9 % u pacientů, kteří dostávali placebo ($p < 0,0001$). Střední doba do progresse PSA činila 8,3 měsíce u pacientů léčených enzalutamidem a 3,0 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,25 (95% CI: 0,20, 0,30), $p < 0,0001$].

Medián do první skeletální příhody činil 16,7 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 13,3 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57, 0,84), $p < 0,0001$]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo operace kostí, patologická fraktura kostí, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie k léčbě bolesti kostí. Analýza zahrnovala 448 skeletálních příhod, z nichž 277 příhod (62 %) bylo ozařování kostí, 95 příhod (21 %) byly komprese míchy, 47 příhod (10 %) byly patologické zlomeniny kostí, 36 příhod (8 %) byly změny v protinádorové terapii k léčbě bolesti kostí a 7 příhod (2 %) byly operace kostí.

Studie 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu u pacientů s metastatickým CRPC)

Jednoramenná studie s 214 pacienty s progredujícím metastatickým CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, dostávali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiografické progresse – primární cílový parametr studie) byl

8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako ≥ 50 % pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíců (95% CI: 5,5; 10,8). Odpověď PSA byla 23,2% (95% CI: 13,9; 34,9). U 145 pacientů, kteří dříve nedostávali chemoterapii, byl medián rPFS 8,1 měsíce (95% CI: 5,7; 8,3). Odpověď PSA byla 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Ačkoliv byla odpověď u některých pacientů léčených enzalutamidem po abirateronu limitovaná, důvod tohoto zjištění není v současné době znám. Design studie nemohl ani identifikovat pacienty, kteří mohou pravděpodobně profitovat, ani pořadí, v kterém by měly být enzalutamid a abirateron optimálně podávány.

Starší pacienti

Z 3179 pacientů v kontrolovaných klinických studiích, kteří dostávali enzalutamid, bylo 2518 pacientů (79 %) ve věku 65 let a vyšším a 1162 pacientů (37 %) bylo ve věku 75 let a vyšším. U těchto starších pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s mladšími pacienty.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s enzalutamidem u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu prostaty (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je špatně rozpustný ve vodě. Rozpustnost enzalutamidu je zvyšována emulgátorem/detergentem glyceromakrogol-oktanodekanoátem. V preklinických studiích byla absorpce enzalutamidu zvyšována rozpuštěním v glyceromakrogol-oktanodekanoátu.

Farmakokinetika enzalutamidu byla hodnocena u pacientů s karcinomem prostaty a u zdravých mužských subjektů. Průměrný terminální poločas ($t_{1/2}$) u enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 5,8 dne (v rozmezí od 2,8 do 10,2 dnů) a ustáleného stavu je dosaženo přibližně za jeden měsíc. Při každodenním perorálním podání se enzalutamid akumuluje přibližně 8,3násobně v porovnání s jednou dávkou. Denní kolísání plazmatických koncentrací jsou nízká (poměr minimálních a maximálních hodnot – peak-to-trough – je 1,25). Ke clearance enzalutamidu dochází hlavně prostřednictvím metabolismu v játrech, přičemž vzniká aktivní metabolit, který je srovnatelně aktivní jako enzalutamid a cirkuluje přibližně ve stejných plazmatických koncentracích jako enzalutamid.

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) enzalutamidu u pacientů jsou pozorovány 1 až 2 hodiny po podání. Na základě balanční studie celkového příjmu a výdeje u člověka se perorální absorpce enzalutamidu odhaduje nejméně na 84,2 %. Enzalutamid není substrátem efluxních transportérů P-gp nebo BCRP. V ustáleném stavu jsou průměrné hodnoty C_{max} pro enzalutamid a jeho aktivní metabolity 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % variační koeficient [CV]) resp. 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV).

Jídlo nemá klinicky významný účinek na míru absorpce. V klinických studiích byl přípravek Xtandi podáván bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V/F) enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 110 l (29 % CV). Distribuční objem enzalutamidu je větší než objem celkové tělesné tekutiny, což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci. Studie u hlodavců naznačují, že enzalutamid a jeho aktivní metabolit mohou překonat hematoencefalickou bariéru.

Enzalutamid se z 97 % až 98 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin. Aktivní metabolit je z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Nedošlo k vytěsňování proteinové vazby mezi

enzalutamidem a dalšími vysoce vázanými léčivými přípravky (warfarin, ibuprofen a kyselina salicylová) *in vitro*.

Biotransformace

Enzalutamid je rozsáhle metabolizován. V lidské plazmě existují dva hlavní metabolity: N-desmethyl enzalutamid (aktivní) a derivát kyseliny karboxylové (neaktivní). Enzalutamid je metabolizován cytochromem CYP2C8 a v menším rozsahu CYP3A4/5 (viz bod 4.5), které oba hrají roli v tvorbě aktivního metabolitu. *In vitro* se N-desmethyl enzalutamid metabolizuje na metabolit karboxylové kyseliny pomocí karboxylesterázy 1, která rovněž hraje menší úlohu v metabolismu enzalutamidu na metabolit karboxylové kyseliny. N-desmethyl enzalutamid nebyl metabolizován CYP *in vitro*.

Za podmínek klinického použití je enzalutamid silný induktor cytochromu CYP3A4, středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19, a nemá žádný klinicky významný účinek na CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (CL/F) enzalutamidu u pacientů se pohybuje mezi 0,520 a 0,564 l/h.

Po perorálním podání ¹⁴C-enzalutamidu je 84,6 % radioaktivity vyloučeno do 77 dní po dávce: 71,0 % je vyloučeno močí (převážně v podobě neaktivního metabolitu se stopovým množstvím enzalutamidu a aktivního metabolitu), a 13,6 % je vyloučeno stolicí (0,39 % dávky jako nezměněný enzalutamid).

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, nebo OCT1 a N-desmethyl enzalutamid není substrátem pro P-gp nebo BCRP.

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid a jeho hlavní metabolity neinhibují následující transportéry v klinicky relevantních koncentracích: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 nebo OAT1.

Linearita

Při dávkách v rozmezí od 40 do 160 mg nebyly pozorovány žádné závažné odchylky od proporcionality dávky. V ustáleném stavu C_{min} hodnoty enzalutamidu a aktivního metabolitu zůstaly konstantní u jednotlivých pacientů po dobu více než jednoho roku chronické terapie, což prokazuje časově lineární farmakokinetiku, jakmile je jednou dosaženo ustáleného stavu.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální studie enzalutamidu při poruše funkce ledvin. Pacienti s hladinou sérového kreatininu $>177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) byli z klinických studií vyloučeni. Na základě populační farmakokinetické analýzy není nutná úprava dávky u pacientů s vypočítanými hodnotami clearance kreatininu ($CL_{Cr} \geq 30 \text{ ml/min}$ (odhadnutými podle vzorce Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin a při léčbě těchto pacientů se doporučuje opatrnost. Je nepravděpodobné, že by enzalutamid byl významně eliminován při intermitentní hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater nemá výrazný vliv na celkovou expozici enzalutamidu nebo jeho aktivních metabolitů. Nicméně poločas enzalutamidu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty zdvojnásoben (10,4 dnů v porovnání k 4,7 dnům), pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních.

Farmakokinetika enzalutamidu byla zkoumána u subjektů s výchozí lehkou ($n = 6$), středně těžkou ($n = 8$) nebo těžkou ($n=8$) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A, B, resp. C) a u 22 odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí jater. V porovnání se zdravými kontrolními subjekty se po jednorázové perorální dávce 160 mg enzalutamidu u subjektů s lehkou poruchou jater hodnota AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} o 24 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 9 %, resp. C_{max} klesla o 11 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} klesla o 41 %. V součtu nevázaného enzalutamidu a nevázaného aktivního metabolitu se u subjektů s lehkou poruchou jater zvýšila AUC

o 14 % a C_{max} o 19 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC zvýšila o 14 %, resp. C_{max} klesla o 17 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 34 % a C_{max} klesla o 27 % v porovnání se zdravými kontrolními subjekty.

Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích (>77 %) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u japonských a čínských pacientů s karcinomem prostaty nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi populacemi. K vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice enzalutamidu u jiných ras není dostatek údajů.

Starší pacienti

Ve farmakokinetické analýze starší populace nebyl shledán žádný klinicky relevantní vliv věku na farmakokinetiku enzalutamidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Léčba enzalutamidem u březích myší vedla ke zvýšené incidenci úmrtí embryí a plodů a k externím a skeletálním změnám. Studie fertility s enzalutamidem nebyly prováděny, ale ve studiích u potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly zjištěny atrofie, aspermie/hypospermie a hypertrofie/hyperplazie reprodukčních orgánů, v souladu s farmakologickou aktivitou enzalutamidu. Při studiích u myší (4 týdny), potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů), byly ve spojení s enzalutamidem pozorovány změny u reprodukčních orgánů, a to pokles hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlete. Hypertrofie Leydingových buněk a/nebo hyperplazie byly pozorovány u myší (4 týdny) a psů (39 týdnů). Další změny reprodukčních tkání zahrnovaly hypertrofii/hyperplazii hypofýzy a atrofii semenných váčků u potkanů a testikulární hypospermii a degeneraci semenných tubulů u psů. Rozdíly mezi pohlavími byly zaznamenány u prsních žláz potkanů (atrofie u samců a lobulární hyperplazie u samic). Změny u reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou enzalutamidu a k jejich odeznění nebo částečné úpravě došlo po 8týdenním období zotavení. Ani u jednoho z těchto druhů zvířat nebyly žádné další významné změny v klinické patologii nebo histopatologii v jakémkoliv dalším orgánovém systému, včetně jater.

Studie u březích potkanů ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity přestupují do plodu. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu potkanům ve 14. dni březosti v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita u plodu dosažena za 4 hodiny po podání a byla nižší než v plazmě matky s poměrem koncentrací tkáň/plazma 0,27. Radioaktivita u plodu se snížila na 0,08násobek maximální koncentrace za 72 hodin po podání.

Studie u laktujících potkanů ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu laktujícím potkanům v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita v mateřském mléce dosažena za 4 hodiny po podání a byla 3,54krát vyšší než v plazmě. Výsledky studie také ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou transferovány do tkání mláďat potkanů mateřským mlékem a následně eliminovány.

Enzalutamid nebyl genotoxický ve standardním souboru testů *in vitro* a *in vivo*. V 6měsíční studii u transgenních myší rasH2 neprokázal enzalutamid kancerogenní potenciál (absence neoplastických nálezů) při dávkách až 20 mg/kg denně (AUC_{24h} ~317 $\mu g \cdot h/ml$), které měly za následek plazmatickou expozici podobnou klinické expozici (AUC_{24h} ~322 $\mu g \cdot h/ml$) u pacientů s mCRPC dostávajících 160 mg denně.

Každodenní podávání enzalutamidu potkanům po dobu dvou let vedlo ke zvýšenému výskytu neoplastických nálezů. Mezi ně patřil benigní thymom, fibroadenom v mléčných žlázách, benigní nádory Leydigových buněk ve varlatech a uroteliový papilom a karcinom močového měchýře u samců; benigní nádor granulárních buněk ve vaječnících u samic a adenom v pars distalis hypofýzy u obou pohlaví. Nelze vyloučit možnost vzniku thymomu, adenomu hypofýzy, fibroadenomu mléčné žlázy, a ani uroteliového papilomu a karcinomu močového měchýře pro člověka.

Enzalutamid nebyl fototoxický *in vitro*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

glyceromakrogol-oktanodekanoát
butylhydroxyanisol (E 320)
butylhydroxytoluen (E 321)

Tobolka

želatina
dehydratovaný sorbitol
glycerol
oxid titaničitý (E 171)
čištěná voda

Černý inkoust

černý oxid železitý (E 172)
poly(vinyl-acetát)-ftalát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kartonové pouzdro obsahující PVC/PCTFE/Al blistry obsahující 28 měkkých tobolek. Jedna krabička obsahuje 4 pouzdra (112 měkkých tobolek).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S přípravkem Xtandi nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé, zejména s ním nesmí manipulovat ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět. Měkké tobolky se nesmí rozpouštět ani otvírat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/846/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2021.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xtandi - 40 mg potahované tablety

Xtandi - 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Xtandi - 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg.

Xtandi - 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 80 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Xtandi - 40 mg potahované tablety

Žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem E 40.

Xtandi - 80 mg potahované tablety

Žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem E 80.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xtandi je indikován k:

- léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastrocně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) (viz bod 5.1)
- léčbě dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1)
- léčbě dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba enzalutamidem musí být zahájena a dohlížena specializovaným lékařem se zkušenostmi s léčbou karcinomu prostaty.

Dávkování

Doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg potahované tablety nebo dvě 80mg potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka.

U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pokud pacient zapomene užít Xtandi v obvyklou dobu, má užít předepsanou dávku co nejbližší k obvyklé době. Jestliže pacient vynechá dávku celý den, má léčba pokračovat následující den obvyklou dávkou.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita \geq stupeň 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek má být přípravek vysazen po dobu jednoho týdne nebo dokud se nezlepší příznaky na stupeň 2 nebo nižší, pak lze pokračovat se stejnou nebo pokud je třeba nižší dávkou (120 mg nebo 80 mg).

Současné užívání se silnými inhibitory CYP2C8

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP2C8. Jestliže pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. Jestliže dojde k přerušení současného podávání silného inhibitoru CYP2C8, měla by se dávka enzalutamidu vrátit na tu, která byla podávána před zahájením užívání silného inhibitoru CYP2C8 (viz bod 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, B resp. C) není nutná žádná úprava dávky. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití enzalutamidu u pediatrické populace při indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC.

Způsob podání

Xtandi je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se nesmí dělit, drtit nebo žvýkat, ale musí se polykat celé, zapít vodou a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.6 a 6.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko epileptického záchvatu

Užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem (viz bod 4.8). Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušení léčby přípravkem Xtandi.

Druhé primární malignity

V klinických studiích se vyskytly druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami ve studiích fáze 3 se u pacientů léčených enzalutamidem, kterých bylo

více než u placeba, objevily: rakovina močového měchýře (0,3%), adenokarcinom tlustého střeva (0,2%), karcinom přechodných buněk (0,2%) a karcinom přechodných buněk močového měchýře (0,1%).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení.

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodu 4.5). Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5) se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace.

Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR) (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů (viz bod 4.5) může být zvýšena.

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *Torsade de pointes*, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Použití s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (viz bod 4.5), zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na expozici enzalutamidu

Inhibitory CYP2C8

CYP2C8 hraje důležitou úlohu při eliminaci enzalutamidu a při tvorbě jeho aktivního metabolitu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC u enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota C_{\max} enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota C_{\max} se snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8, nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

CYP3A4 hraje nevýznamnou úlohu při metabolismu enzalutamidu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC enzalutamidu o 41 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala beze změny. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 27 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala opět beze změny. Při podávání Xtandi současně s inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

Po perorálním podání středně silného induktoru CYP2C8 a silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům, se hodnota AUC pro enzalutamid včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota C_{\max} zůstala beze změny. Při podávání Xtandi současně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků

Indukce enzymů

Enzalutamid je silný induktor enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto je očekávaná interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a vede ke ztrátě nebo snížení klinické účinnosti. Je zde také riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. Mezi enzymy, které mohou být indukované, patří CYP3A v játrech a střevech CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT – glukuronid-konjugující enzymy). Může být indukován také transportní protein P-gp a pravděpodobně i jiné transportéry, např. multirezistentní protein 2 (MRP2), protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Současné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles hodnoty AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9) a 70% pokles hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). UGT1A1 mohla být indukována také. V klinické studii u pacientů s metastatickým CRPC neměl přípravek Xtandi (160 mg jednou denně) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (75 mg/m² infuzí každé 3 týdny). AUC docetaxelu poklesl o 12 % [poměr geometrického průměru (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco C_{\max} poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Jsou očekávané interakce s určitými léčivými přípravky, které jsou vylučovány metabolismem nebo aktivním transportem. Pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace, je třeba se těmito léčivými přípravky vyhnout nebo je používat s opatrností. Existuje podezření vyššího rizika poškození jater po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory enzymů.

Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněny, zahrnují mimo jiné:

- analgetika (např. fentanyl, tramadol)
- antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin)
- cytostatika (např. kabazitaxel)
- antiepileptika (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- antipsychotika (např. haloperidol)
- betablokátory (např. bisoprolol, propranolol)
- antikoagulancia (např. acenokumarol, warfarin, klopidogrel)
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srdeční glykosidy (např. digoxin)
- kortikosteroidy (např. dexamethason, prednisolon)
- antivirotika proti viru HIV (např. indinavir, ritonavir)
- hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresiva (např. takrolimus)
- inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)
- statiny metabolizované CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin)
- léky na onemocnění štítné žlázy (např. levothyroxin).

Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby, kdy bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace enzalutamidu, ačkoli některé účinky indukce mohou být patrné dříve. U pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, nebo UGT1A1 má být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků (nebo zvýšení účinků v případech, kdy dochází k tvorbě aktivních metabolitů) během prvního měsíce léčby enzalutamidem, a měla by se zvážít vhodná úprava dávky. S ohledem na dlouhý poločas rozpadu enzalutamidu (5,8 dne, viz bod 5.2) mohou účinky na enzymy přetrvávat po dobu jednoho měsíce nebo déle po ukončení užívání enzalutamidu. Při ukončení léčby enzalutamidem může být nezbytné postupné snižování dávky současně podávaných léčivých přípravků.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednou denně) nezpůsobil klinicky významné změny v AUC nebo C_{\max} kofeinu (substrát CYP1A2) nebo pioglitazonu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazonu se zvýšila o 20 %, zatímco hodnota C_{\max} se snížila o 18 %. Hodnota AUC kofeinu se snížila o 11 % a C_{\max} o 4 %. Při současném podávání substrátu CYP1A2 nebo CYP2C8 s přípravkem Xtandi není indikována žádná úprava dávky.

Substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že enzalutamid může být inhibitorem efluxního transportéru P-gp. Účinek enzalutamidu na substráty P-gp nebyl hodnocen *in vivo*; avšak za podmínek klinického použití může být enzalutamid induktorem P-gp prostřednictvím aktivace nukleárního pregnanového receptoru (PXR). Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin) by při současném podávání Xtandi měly být používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

Substráty BCRP, MRP2, OAT3 a OCT1

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici proteinu BCRP a MRP2 (ve střevě), stejně jako inhibici organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a organického kationového transportéru 1 (OCT1) (systémovou inhibici). Teoreticky je možná indukce i těchto transportérů, celkový efekt není v současné době znám.

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Xtandi s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a léčba přípravky, které mohou vyvolat *Torsade de pointes*, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

Vliv jídla na expozice enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na rozsah expozice enzalutamidu. V klinických studiích byl Xtandi podáván bez ohledu na jídlo.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku Xtandi v těhotenství a tento léčivý přípravek není určen k použití u žen ve fertilním věku. Jestliže je tento lék užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou enzalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. V průběhu léčby enzalutamidem a 3 měsíce po léčbě pacient musí používat kondom, pokud je sexuálně aktivní s těhotnou ženou. Pokud má pacient pohlavní styk s ženou ve fertilním věku, musí používat kondom a další formu antikoncepce v průběhu léčby a 3 měsíce po jejím skončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Enzalutamid není určen k použití u žen. Enzalutamid je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

Kojení

Enzalutamid není určen k použití u žen. Není známo, zda je enzalutamid vylučován do lidského mateřského mléka. Enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly, že enzalutamid měl vliv na reprodukční systém u samců potkanů a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Xtandi může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože byly hlášeny psychiatrické a neurologické příhody včetně epileptického záchvatu (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni o možném riziku výskytu psychiatrické nebo neurologické příhody při řízení nebo obsluhování strojů. Nebyly ale provedeny žádné studie, které by stanovily vliv enzalutamidu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou kognitivní porucha a neutropenie.

K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem.

Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až

< 1/10); méně časté ($\geq 1/1000$ až < 1/100); vzácné ($\geq 1/10000$ až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie Není známo*: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost Méně časté: zrakové halucinace
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklidných nohou Méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat [¥] Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční [†] Není známo*: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: nauzea, zvracení, průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: suchá kůže, svědění Není známo*: vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté: zlomeniny [‡] Není známo*: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

* Spontánní hlášení po uvedení na trh

¥ Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahrnují záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, komplexní parciální záchvaty, parciální záchvaty a status epilepticus. Toto zahrnuje i vzácné případy záchvatu s komplikacemi vedoucími k úmrtí.

† Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „jiná ischemická choroba srdeční“ zahrnují následující preferované termíny pozorované nejméně u dvou pacientů v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a arterioskleróza koronární tepny.

‡ Zahrnuje všechny preferované termíny se slovem „zlomenina“ kostí.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 22 pacientů (0,5 %) z 4168 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u tří pacientů (<0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců.

Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu.

Ischemická choroba srdeční

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,7 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,5 % pacientů léčených placebem plus ADT. Patnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem a 2 (0,1%) pacienti placebem měli případ ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Enzalutamid nemá žádné antidotum. V případě předávkování má být léčba enzalutamidem přerušena a mají být zahájena obecná podpůrná opatření beroucí v úvahu poločas 5,8 dní. U pacientů po předávkování může být zvýšené riziko epileptických záchvatů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzná léčiva, antiandrogeny, ATC kód: L02BB04.

Mechanismus účinku

O karcinomu prostaty je známo, že je citlivý na androgeny a reaguje na inhibici signálních drah androgenních receptorů. I přes nízké nebo dokonce nedetekovatelné hladiny androgenu v séru signální dráhy androgenních receptorů i nadále podporují progresi onemocnění. Stimulace růstu nádorových buněk prostřednictvím androgenního receptoru vyžaduje jeho translokaci do jádra buňky a vazbu na DNA. Enzalutamid je silný inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Enzalutamid kompetitivně inhibuje vazbu androgenu na androgenní receptory a následně inhibuje translokaci aktivovaných receptorů do jádra a inhibuje spojení aktivovaného androgenního receptoru s DNA dokonce i v případě nadměrné exprese androgenních receptorů a v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Léčba enzalutamidem snižuje růst buněk karcinomu prostaty a umí vyvolat zánik rakovinných buněk a regresi nádoru. V preklinických studiích enzalutamidu nebyla prokázána aktivita agonisty androgenního receptoru.

Farmakodynamické účinky

Ve fázi 3 klinické studie (AFFIRM) z pacientů, u nichž došlo k progresi po předchozí chemoterapii docetaxelem, vykázalo 54 % pacientů léčených enzalutamidem nejméně 50% pokles hladiny PSA oproti výchozímu stavu oproti 1,5 % pacientů, kteří dostávali placebo.

V jiné klinické studii fáze 3 (PREVAIL) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$

pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %; $p < 0,0001$).

V klinické studii fáze 2 (TERRAIN) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 82,1 % versus 20,9 % (rozdíl = 61,2 %; $p < 0,0001$).

V jednoramenné studii (9785-CL-0410) u pacientů, kteří byli v minulosti alespoň po dobu 24 týdnů léčeni abirateronem (plus prednisonem), mělo 22,4 % pacientů $\geq 50\%$ pokles hladiny PSA oproti výchozí hodnotě. Podle předchozí chemoterapie v anamnéze byl výsledný poměr pacientů s $\geq 50\%$ poklesem PSA 22,1 % ve skupině bez předchozí chemoterapie a 23,2 % s předchozí chemoterapií.

V klinické studii MDV3100-09 (STRIVE) u pacientů s nemetastatickým a metastatickým CRPC byla u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 81,3 % versus 31,3 % (rozdíl = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V klinické studii MDV3100-14 (PROSPER) u pacientů s nemetastatickým CRPC byla u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 76,3 % versus 2,4 % (rozdíl = 73,9 %, $p < 0,0001$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost enzalutamidu byla zjišťována ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientů s progredujícím karcinomem prostaty, u nichž došlo k selhání androgen deprivace terapie [analog LHRH nebo po bilaterální orchiektomii]. Do studie PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastatickým CRPC, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, zatímco pacienti s metastatickým CRPC zařazení do studie AFFIRM již předtím byli léčeni docetaxelem, do studie PROSPER byli zařazení pacienti s nemetastatickým CRPC. Všichni pacienti pokračovali v užívání analogu LHRH nebo podstoupili bilaterální orchiektomii. V ramenu s aktivní léčbou byl perorálně podáván přípravek Xtandi v dávce 160 mg denně. Ve všech třech klinických studiích pacienti dostávali placebo v kontrolním rameni a pacienti měli povoleno, ale nevyžadovalo se, aby užívali prednison (maximální povolená denní dávka byla 10 mg prednisonu nebo ekvivalent).

Změny v sérových koncentracích PSA nezávisle nepředikují vždy klinický přínos. Proto bylo ve všech třech studiích doporučeno, aby pacienti pokračovali ve studijní léčbě, dokud nebudou splněna kritéria pro vysazení, jak je dále pro každou studii uvedeno.

Studie MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastatickým CRPC)

Do studie PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC, kteří pokračovali s androgen-deprivací (ADT; definované jako analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie). Bylo požadováno, aby doba pro zdvojnásobení PSA u pacientů byla ≤ 10 měsíců, PSA ≥ 2 ng/ml a potvrzení nemetastatického onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR).

Zařazení pacientů s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II) a pacientů užívajících léčivé přípravky spojené se snížením práhu záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou záchvatu nebo s onemocněním, které by je mohlo k záchvatu predisponovat, nebo pacienti, kteří dříve podstoupili určitou léčbu karcinomu prostaty (tj. chemoterapii, léčbu ketokonazolem, abirateron-acetátem, aminoglutethimidem a/nebo enzalutamidem).

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (n = 933), nebo placebo (n = 468). Pacienti byli stratifikováni podle doby zdvojnásobení prostatického specifického antigenu (PSA, resp. PSADT) (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců) a podle užívání *na kostní tkáň cílených léků* (ano nebo ne).

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny dobře vyváženy. Medián věku při randomizaci byl 74 let v rameni s enzalutamidem a 73 let v rameni s placebem. Většina pacientů (přibližně 71 %) ve studii byli běloši; 16 % bylo Asiátů a 2 % černocho. 81 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 19 % mělo stav ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené ve studii byly doba do progresy PSA, doba do prvního užití nové antineoplastické terapie (TTA), celkové přežití (OS). Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Viz níže uvedené výsledky (tabulka 2).

Enzalutamid prokázal statisticky významné 71% snížení relativního rizika radiografické progresy nebo úmrtí v porovnání s placebem [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35), p <0,0001]. Medián MFS byl 36,6 měsíce (95% CI: 33,1, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 14,7 měsíce (95% CI: 14,2, 15,0) v rameni s placebem. Konzistentní výsledky MFS byly rovněž pozorovány u všech předem specifikovaných podskupin pacientů zahrnujících PSADT (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců), demografické oblasti (Severní Amerika, Evropa, zbytek světa), věk (<75 nebo ≥75), dřívější užívání *na kostní tkáň cílených léků* (ano nebo ne).

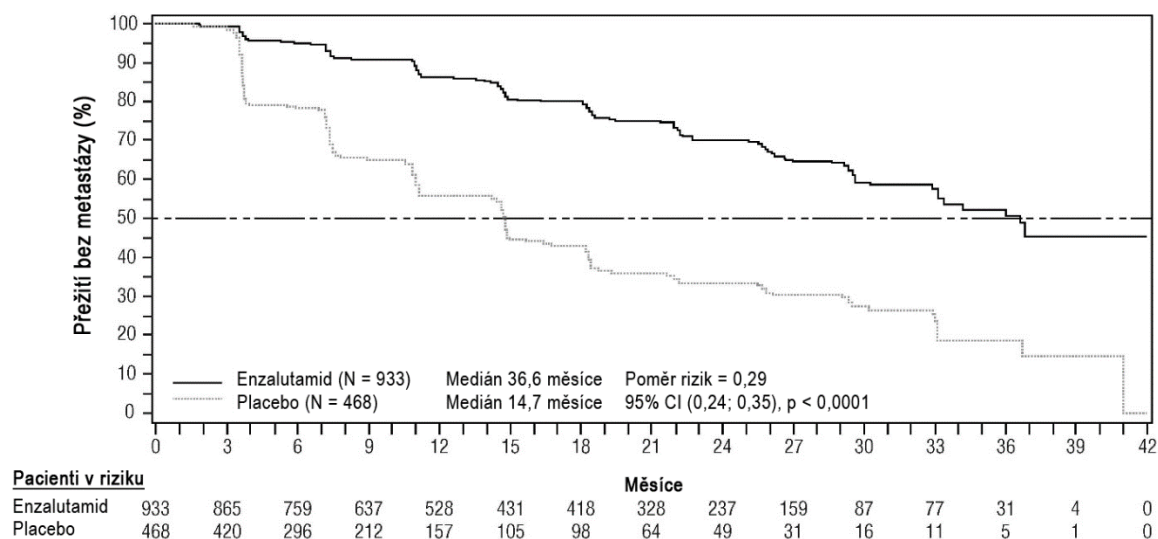
Tabulka 2: Souhrn výsledků účinnosti ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid n = 933	Placebo n = 468
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota ³	p <0,0001	
Celkové přežití⁴		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,48; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota ³	p <0,0011	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Doba do progresy PSA		
Počet příhod (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota ³	p <0,0001	
Doba do prvního užití nové antineoplastické terapie		
Počet příhod (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota ³	p <0,0001	

NR = nedosaženo.

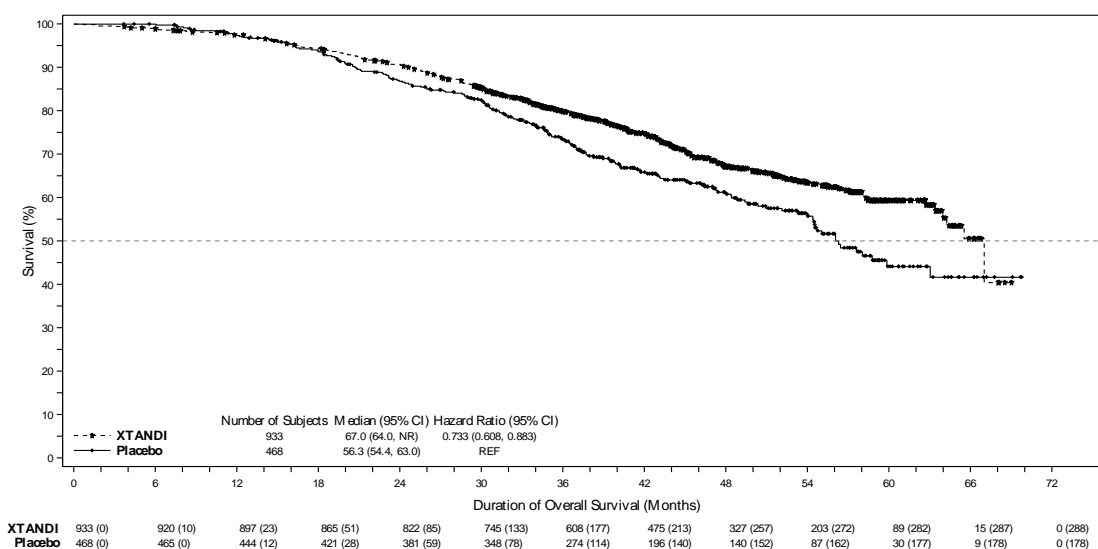
1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou proměnnou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání *na kostní tkáň cílených léků*. Poměr rizik v porovnání s placebem <1 favorizuje enzalutamid.

3. P-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (<6 měsíců, ≥6 měsíců) a dřívějšího užívání na kostní tkáň cílených léků.(ano, ne).
4. Na základě předem specifikované interim analýzy dat s cutoff k 15.10.2019.



Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez metastázy ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

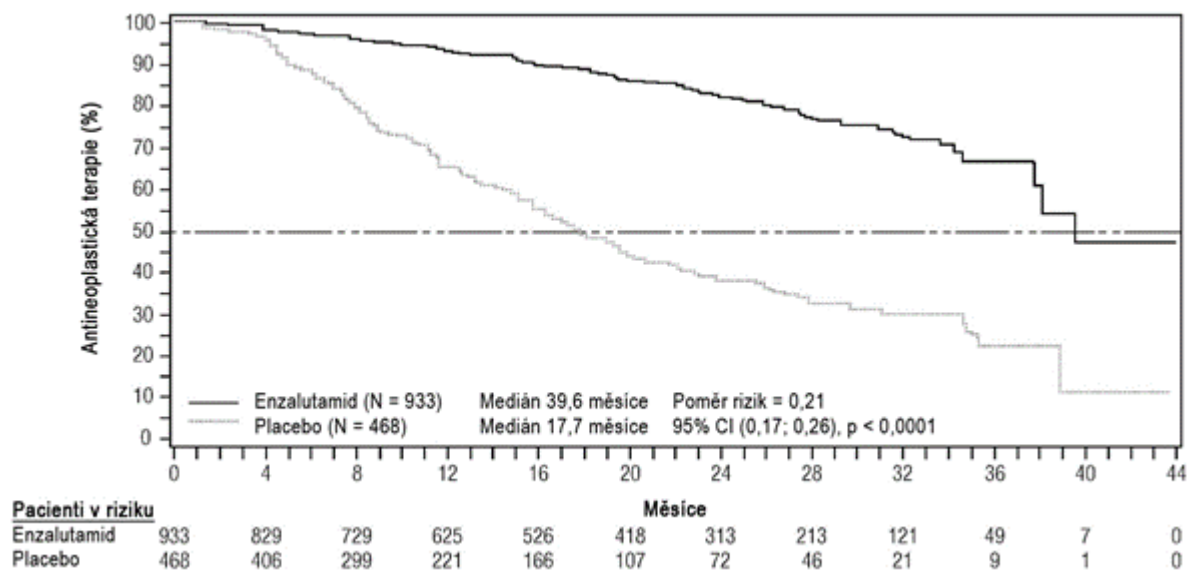
Při závěrečné analýze celkového přežití provedené u 466 úmrtí bylo statisticky významné zlepšení celkového přežití prokázáno u pacientů randomizovaných k léčbě enzalutamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě placebem, a to snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizika (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011]. Medián doby sledování činil 48,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 47,2 měsíce ve skupině s placebem. Třicet tři procent pacientů léčených enzalutamidem a 65 % pacientů léčených placebem obdrželo alespoň jednu následnou antineoplastickou léčbu, která může prodloužit celkové přežití.



Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresy PSA v porovnání s placebem [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Medián doby do progresy PSA byl 37,2 měsíce (95% CI: 33,1; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,8; 4,0) v rameni s placebem.

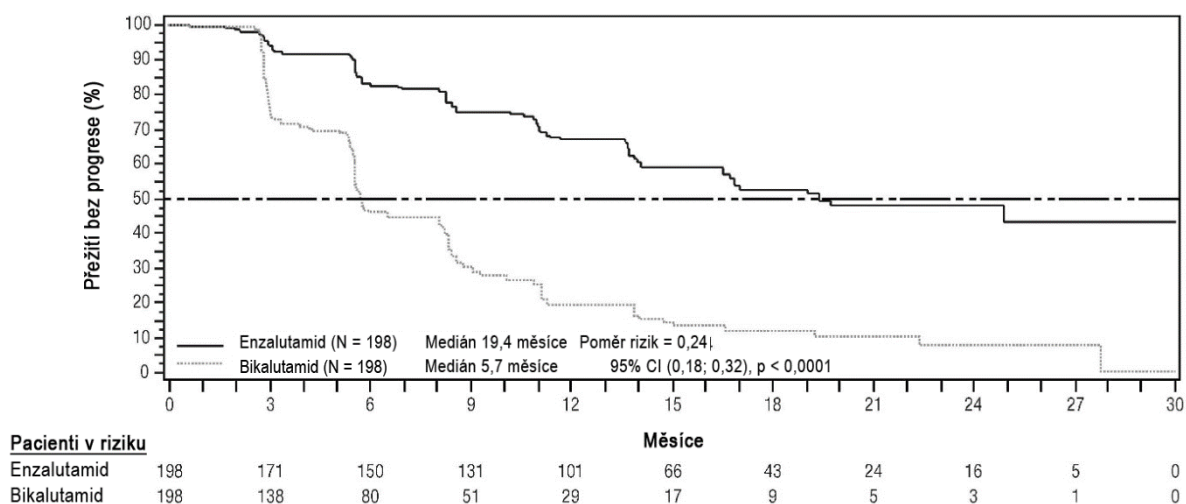
Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního užití nové antineoplastické terapie v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medián doby do prvního užití nové antineoplastické terapie byl 39,6 měsíců (95% CI: 37,7, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 17,7 měsíců (95% CI: 16,2; 19,7) v rameni s placebem.



Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního užití nové antineoplastické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastatickým/metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastatickým nebo metastatickým CRPC, kteří měli serologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen-deprivační terapii, kteří byli randomizováni k podávání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 198$), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ($n = 198$). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresy (PFS), které je definováno jako doba od randomizace do nejranějšího objektivního potvrzení radiografické progresy, progresy PSA nebo úmrtí během studie. Medián PFS byl 19,4 měsíce (95% CI: 16,5, nedosažen) u skupiny s enzalutamidem oproti 5,7 měsíce (95% CI: 5,6; 8,1) ve skupině s bicalutamidem [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Konzistentní benefit enzalutamidu nad bicalutamidem na PFS byl pozorován u všech předem specifikovaných podskupin pacientů. U nemetastatické podskupiny ($n = 139$) mělo celkem 19 ze 70 (27,1 %) pacientů léčených enzalutamidem a 49 z 69 (71,0 %) pacientů léčených bicalutamidem případ PFS (celkem 68 případů). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do případu PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bicalutamidem.



Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce ve studii STRIVE (analýza intent-to-treat)

Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienti s metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie TERRAIN bylo celkem zařazeno 375 pacientů s metastatickým CRPC dříve neléčených ani chemoterapií ani antiandrogeny, kteří byli randomizováni buď k užívání enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (n = 184), nebo bikalutamidu v dávce 50 mg jednou denně (n = 191). Medián PFS byl 15,7 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem oproti 5,8 měsíce u pacientů na bikalutamidem [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Přežití bez progresce bylo definováno jako potvrzená radiografická progresse onemocnění podle nezávislého centrálního vyhodnocení, výskyt skeletální příhody, zahájení nové antineoplastické léčby nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho co nastane dříve. Konzistentní benefit pro PFS byl pozorován napříč všemi předem specifikovanými podskupinami pacientů.

Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti s metastatickým CRPC bez předchozí chemoterapie)

Celkem bylo 1717 asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří neabsolvovali chemoterapii, randomizováno v poměru 1:1 k podávání buď enzalutamidu perorálně v dávce 160 mg jednou denně (n = 872) nebo placebo perorálně jednou denně (n = 845). Zařazení pacientů s viscerálním onemocněním, s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II), nebo užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo onemocněním, které by mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat a pacienti se středně silnou nebo silnou bolestí způsobenou karcinomem prostaty. Studijní léčba pokračovala do progresse onemocnění (průkazu radiografické progresse, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresse) a iniciace podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozsah 42-93) a rasové rozdělení bylo 77 % bělochů, 10 % Asiatů, 2 % černochů a 11 % jiných nebo neznámých ras. Šedesát osm procent (68 %) pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 32 % pacientů mělo ECOG 1. Výchozí hodnocení bolesti bylo 0–1 (asymptomatický) u 67 % pacientů a 2–3 (mírně symptomatický) u 32 % pacientů, jak je definováno dle krátkého formuláře hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (nejhorší bolest za posledních 24 hodin na stupnici od 0 do 10). Přibližně 45 % pacientů mělo při vstupu do studie měřitelné onemocnění v měkkých tkáních a 12 % pacientů mělo viscerální metastázy (plíce a/nebo játra).

Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (radiographic progression-free survival, rPFS). Kromě společných primárních cílových parametrů se rovněž hodnotil přínos léčby prostřednictvím doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, nejlepší celkové léčebné odpovědi v měkkých tkáních, doby do první kostní příhody, PSA odpovědi (>50 % pokles vůči výchozímu stavu), doby do progresy PSA a doby do zhoršení celkového skóre dle FACT-P.

Radiografická progresy byla hodnocena pomocí sekvenčního zobrazovacího sledování, jak je definují kritéria pracovní skupiny Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (pro kostní léze) a/nebo kritéria hodnocení odpovědi na léčbu u solidních tumorů (RECIST v 1.1) (pro léze v měkkých tkáních). Při hodnocení rPFS bylo využito centrálního hodnocení.

V předem specifikované průběžné analýze celkového přežití, kde bylo zaznamenáno 540 úmrtí, bylo prokázáno při léčbě enzalutamidem statisticky významné zlepšení celkového přežití v porovnání s léčbou placebem se snížením rizika úmrtí o 29,4 % [HR = 0,706; (95% CI: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Aktualizovaná analýza přežití byla provedena, když bylo zaznamenáno 784 úmrtí. Výsledky této analýzy byly shodné s výsledky průběžné analýzy (tabulka 3, obrázek 5). V aktualizované analýze dostávalo 52 % pacientů léčených enzalutamidem a 81 % pacientů léčených placebem následnou terapii pro metastatický CRPC, která může prodloužit celkové přežití.

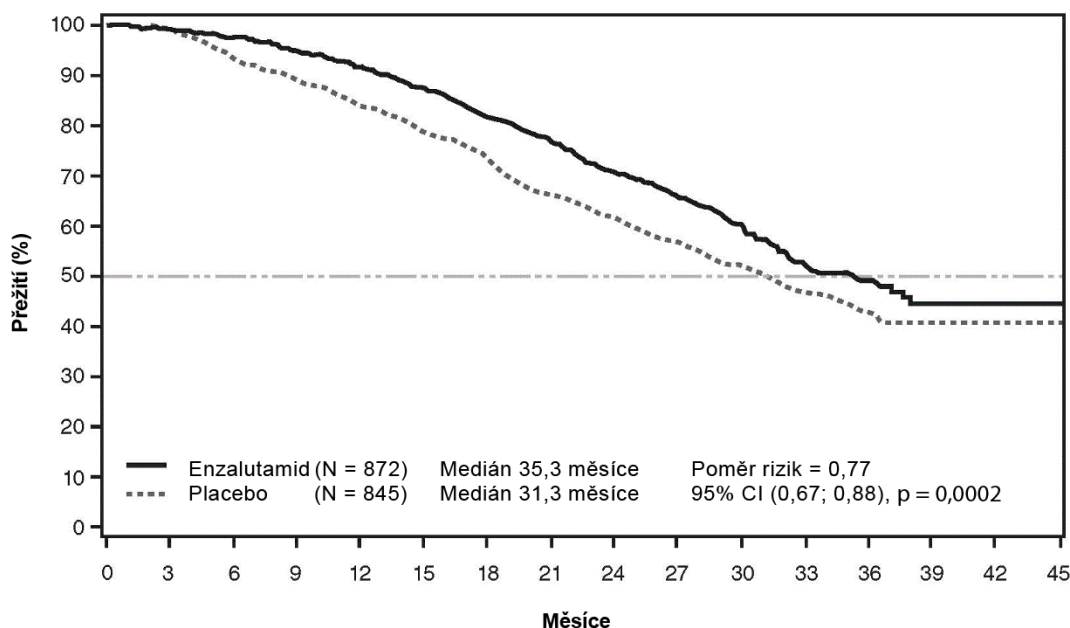
Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Plánovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-hodnota ¹	$p = 0,0002$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	

NR – nedosaženo

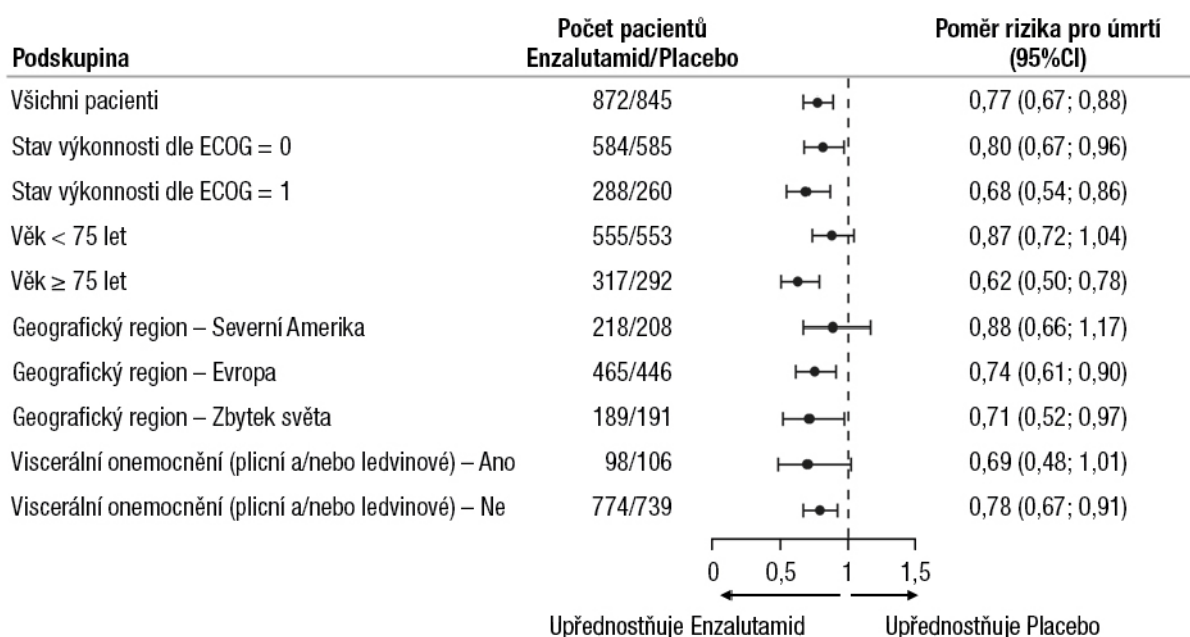
1. p-hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu

2. Poměr rizik je odvozen z nestratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid..



Pacienti v riziku	Měsíce															
Enzalutamid	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

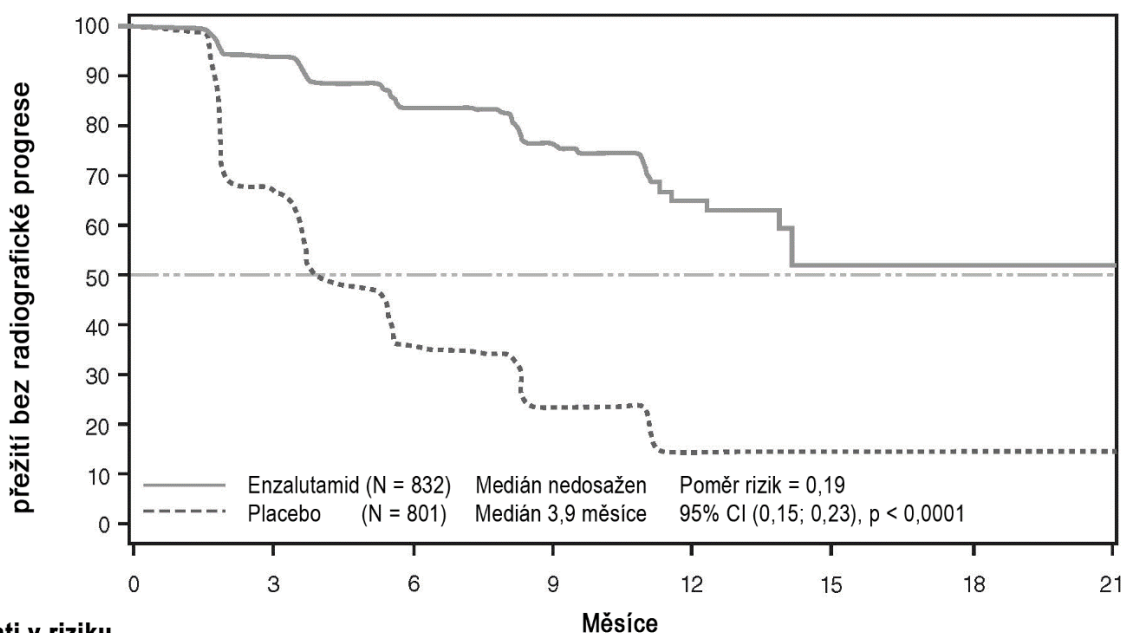
Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě aktualizované analýzy přežití ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)



Obrázek 6: Aktualizovaná analýza celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

V předem specifikované analýze rPFS byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi léčebnými skupinami se snížením rizika radiografické progresse nebo úmrtí o 81,4 % [HR = 0,19 (95% CI: 0,15 0,23), p < 0,0001]. Jedno sto osmnáct (14 %) pacientů léčených enzalutamidem a 321 (40 %) pacientů léčených placebem mělo příhodu. Mediánu rPFS nebylo dosaženo (95% CI: 13,8; nedosaženo) ve skupině léčené enzalutamidem, ve skupině léčené placebem (obrázek 7) byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4). Konzistentní benefit pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán

v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonostního stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami s 69,3% snížením rizika radiografické progresy či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. Medián rPFS byl 19,7 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíců ve skupině s placebem.



Pacienti v riziku		Měsíce						
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

V době primární analýzy bylo randomizováno 1633 pacientů.

Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

Kromě společných primárních cílových parametrů účinnosti byla rovněž prokázána statisticky významná zlepšení v následujících prospektivně definovaných cílových parametrech.

Střední doba do zahájení cytotoxické chemoterapie byla 28,0 měsíců u pacientů užívajících enzalutamid a 10,8 měsíců u pacientů dostávající placebo [HR = 0,35 (95% CI: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Podíl pacientů léčených enzalutamidem s měřitelným onemocněním při vstupu do studie, kteří měli objektivní léčebnou odpověď v měkkých tkáních, byl 58,8 % (95% CI: 53,8; 63,7) v porovnání s 5,0 % (95% CI: 3,0; 7,7) pacientů užívajících placebo. Absolutní rozdíl v objektivní odpovědi v měkkých tkáních mezi rameny s enzalutamidem a placebem byl [53,9 % (95% CI: 48,5 %, 59,1 %), p < 0,0001]. Kompletní léčebné odpovědi byly hlášeny u 19,7 % pacientů léčených enzalutamidem v porovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem a částečné odpovědi na léčbu byly hlášeny u 39,1 % pacientů léčených enzalutamidem versus 3,9 % pacientů léčených placebem.

Enzalutamid významně snížil riziko první skeletální příhody o 28 % [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo chirurgický výkon na kostech pro karcinom prostaty, patologická fraktura, komprese míchy nebo změna antineoplastické terapie pro léčbu kostní bolesti. Analýza zahrnovala 587 skeletálních příhod, z nichž 389 příhod (66,3 %) představovalo radiační léčbu, 79 příhod (13,5 %) kompresi míchy, 70 příhod (11,9 %) patologickou frakturu, 45 příhod (7,6 %) změnu antineoplastické terapie pro léčbu kostní bolesti a 22 příhod (3,7 %) chirurgický zákrok na kostech.

U pacientů léčených enzalutamidem byl prokázán významně vyšší celkový výskyt odpovědi PSA (definované jako $\geq 50\%$ snížení od výchozí hodnoty) v porovnání s pacienty užívajícími placebo, a to 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Medián dogrese PSA podle PCWG2 kritérií byl 11,2 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem a 2,8 měsíců pro pacienty, kteří užívali placebo [HR = 0,17 (95% CI: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Při léčbě enzalutamidem došlo ke snížení rizika zhoršení celkového skóre FACT-P o 37,5 % v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Střední doba do zhoršení FACT-P skóre byla 11,3 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,6 měsíců ve skupině s placebem.

Studie CRPC2 (AFFIRM) (pacienti s metastatickým CRPC, kteří již dříve podstoupili chemoterapii)

Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s metastatickým CRPC, kteří dostávali docetaxel, užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii, byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze 3. Celkem 1199 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k perorálnímu užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ($n = 800$), nebo placebo jednou denně ($n = 399$). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalent). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až dogrese onemocnění (definované jako potvrzená radiografickágrese nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové antineoplastické léčby, nepřijatelné toxicity, nebo odstoupení ze studie.

Následující demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly mezi léčenými skupinami vyrovnané. Medián věku byl 69 let (rozmezí 41–92) a rasové rozdělení bylo 93 % bělochů, 4 % černochů, 1 % Asiatů a 2 % ostatních. Hodnocení účinnosti podle ECOG skóre činilo 0–1 u 91,5 % pacientů a 2 u 8,5 % pacientů; 28 % mělo střední skóre bolesti pomocí stručných dotazníků bolesti (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (pacientem hlášená střední nejhorší bolest v průběhu předchozích 24 hodin počítaná po dobu sedm dní před randomizací). Většina (91 %) pacientů měla metastázy do kostí a 23 % mělo viscerální metastázy do plic a/nebo do jater. Při vstupu do studie mělo 41 % randomizovaných pacientů pouze PSA progresi, zatímco 59 % pacientů mělo radiografickou progresi. Padesát jedno procento (51 %) pacientů bylo na počátku léčby léčeno bisfosfonáty.

Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se zdravotními potížemi, které je mohly predisponovat k epileptickým záchvatům (viz bod 4.8), a pacienti užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují práh pro vznik epileptických záchvatů, stejně jako pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako je nekontrolovaná hypertenze, nedávno prodělaný infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris, selhání srdce funkční třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (pokud ejekční frakce nebyla $\geq 45\%$), klinicky významné komorové arytmie nebo AV blok (bez permanentního kardiostimulátoru).

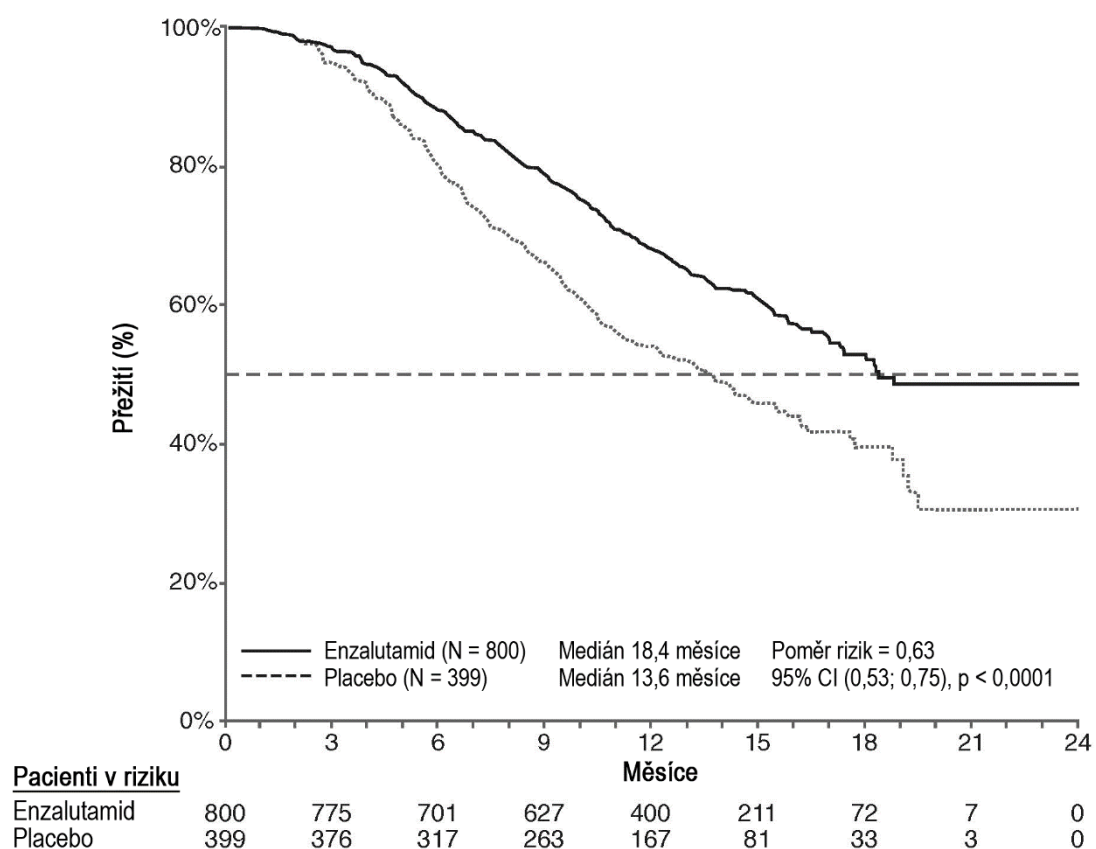
Protokolem předem specifikovaná předběžná analýza po 520 úmrtích ukázala statisticky významnou převahu v celkovém přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (tabulka 4 a obr. 8 a 9).

Tabulka 4: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)

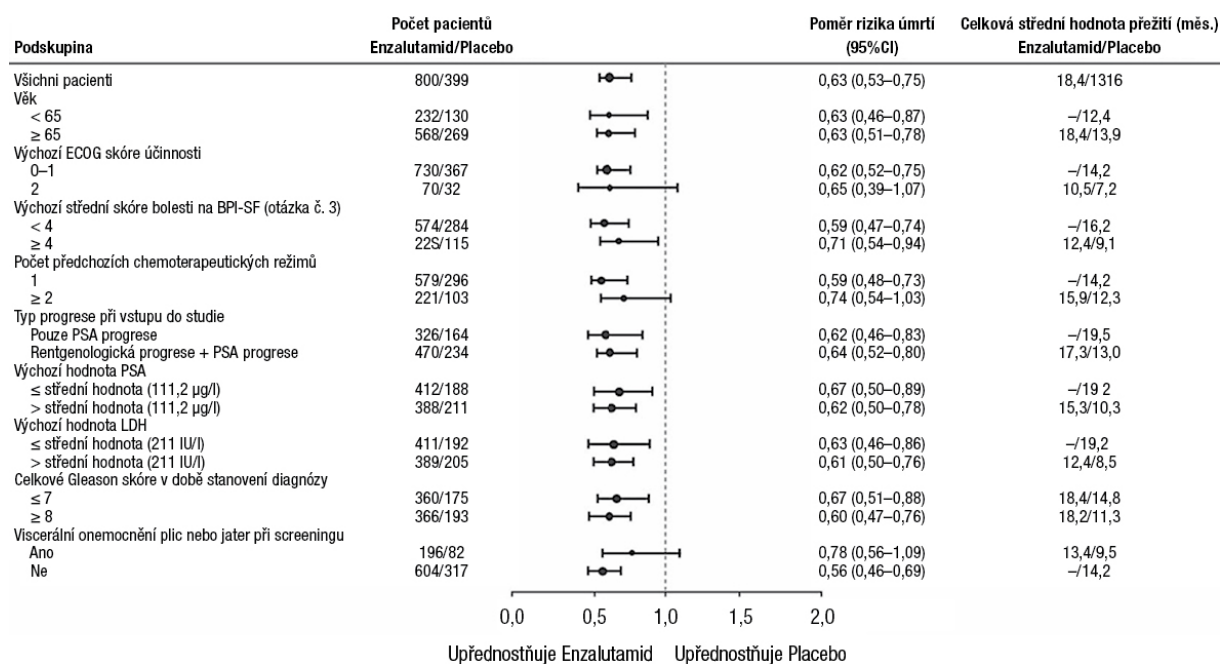
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtí (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosaženo.

1. -hodnota je odvozena od log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre výkonnosti (0–1 vs. 2) a středního skóre bolesti (<4 vs. ≥4)
2. Poměr rizik je odvozen od stratifikovaného proporcionálního modelu rizika. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid



Obrázek 8: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95 % interval spolehlivosti (CI – confidence interval)



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

Obrázek 9: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti

Kromě pozorovaného zlepšení celkového přežití, upřednostnily klíčové sekundární cílové parametry (progrese PSA, přežití bez rentgenologické progresse a doba do první skeletální příhody) enzalutamid a byly statisticky významné po úpravě pro vícenásobné testování.

Přežití bez progresse podle rentgenologického hodnocení ze strany zkoušejícího pomocí RECIST v 1.1 pro měkké tkáně a výskytu 2 nebo více kostních lézí na skenu kostí činilo 8,3 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 2,9 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,40 (95% CI: 0,35; 0,47), p < 0,0001]. Analýza zahrnovala 216 úmrtí bez zdokumentované progresse a 645 zdokumentovaných případů progresse, z nichž 303 (47 %) bylo v důsledku progresse do měkké tkáně, 268 (42 %) bylo v důsledku progresse kostních lézí a 74 (11 %) bylo v důsledku progresse do měkké tkáně i kostních lézí.

Potvrzený pokles PSA o 50 % nebo o 90 % byl 54,0 % resp. 24,8 % u pacientů léčených enzalutamidem a 1,5 % resp 0,9 % u pacientů, kteří dostávali placebo (p < 0,0001). Střední doba do progresse PSA činila 8,3 měsíce u pacientů léčených enzalutamidem a 3,0 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,25 (95% CI: 0,20, 0,30), p < 0,0001].

Medián do první skeletální příhody činil 16,7 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 13,3 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57, 0,84), p < 0,0001]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo operace kostí, patologická fraktura kostí, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie k léčbě bolesti kostí. Analýza zahrnovala 448 skeletálních příhod, z nichž 277 příhod (62 %) bylo ozařování kostí, 95 příhod (21 %) byly komprese míchy, 47 příhod (10 %) byly patologické zlomeniny kostí, 36 příhod (8 %) byly změny v protinádorové terapii k léčbě bolesti kostí a 7 příhod (2 %) byly operace kostí.

Studie 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu u pacientů s metastatickým CRPC)

Jednoramenná studie s 214 pacienty s progredujícím metastatickým CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, dostávali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiografické progresse – primární cílový parametr studie) byl 8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako ≥ 50 %

pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíců (95% CI: 5,5; 10,8). Odpověď PSA byla 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9). U 145 pacientů, kteří dříve nedostávali chemoterapii, byl medián rPFS 8,1 měsíce (95% CI: 5,7; 8,3). Odpověď PSA byla 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Ačkoliv byla odpověď u některých pacientů léčených enzalutamidem po abirateronu limitovaná, důvod tohoto zjištění není v současné době znám. Design studie nemohl ani identifikovat pacienty, kteří mohou pravděpodobně profitovat, ani pořadí, v kterém by měly být enzalutamid a abirateron optimálně podávány.

Starší pacienti

Z 3179 pacientů v kontrolovaných klinických studiích fáze 3, kteří dostávali enzalutamid, bylo 2518 pacientů (79 %) ve věku 65 let a vyšším a 1162 pacientů (37 %) bylo ve věku 75 let a vyšším. U těchto starších pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s mladšími pacienty.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s enzalutamidem u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu prostaty (informace o použití u pediatrické populace - viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je špatně rozpustný ve vodě. Rozpustnost enzalutamidu je zvyšována emulgátorem/detergentem glyceromakrogol-oktanodekanoátem. V preklinických studiích byla absorpce enzalutamidu zvyšována rozpuštěním v glyceromakrogol-oktanodekanoátu.

Farmakokinetika enzalutamidu byla hodnocena u pacientů s karcinomem prostaty a u zdravých mužských subjektů. Průměrný terminální poločas rozpadu ($t_{1/2}$) u enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 5,8 dne (v rozmezí od 2,8 do 10,2 dnů) a ustáleného stavu je dosaženo přibližně za jeden měsíc. Při každodenním perorálním podání se enzalutamid akumuluje přibližně 8,3násobně v porovnání s jednou dávkou. Denní kolísání plazmatických koncentrací jsou nízká (poměr minimálních a maximálních hodnot – peak-to-trough, - je 1,25). Ke clearance enzalutamidu dochází hlavně prostřednictvím metabolismu v játrech, přičemž vzniká aktivní metabolit, který je srovnatelně aktivní jako enzalutamid a cirkuluje přibližně ve stejných plazmatických koncentracích jako enzalutamid.

Absorpce

Perorální absorpce potahovaných tablet enzalutamidu byla hodnocena u zdravých mužských dobrovolníků po jedné dávce 160 mg potahovaných tablet Xtandi, a k predikci farmakokinetického profilu v ustáleném stavu byly použity farmakokinetické modelování a simulace. Na základě těchto predikcí a dalších podpůrných dat bylo stanoveno, že medián do dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) enzalutamidu činí 2 hodiny (rozpětí od 0,5 do 6 hodin) a že farmakokinetické profily enzalutamidu a jeho aktivních metabolitů v ustáleném stavu jsou u potahovaných tablet a měkkých tobolek Xtandi podobné. Po perorálním podání měkké tobolky (Xtandi 160 mg denně) u pacientů s metastatickým CRPC jsou v ustáleném stavu průměrné hodnoty C_{max} v plazmě pro enzalutamid 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % variační koeficient [CV]) a pro jeho aktivní metabolit 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV).

Na základě balanční studie celkového příjmu a výdeje u člověka se perorální absorpce enzalutamidu odhaduje nejméně na 84,2 %. Enzalutamid není substrátem efluxních transportérů P-gp nebo BCRP.

Jídlo nemá klinicky významný účinek na míru absorpce. V klinických studiích byl přípravek Xtandi podáván bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V/F) enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 110 l (29 % CV). Distribuční objem enzalutamidu je větší než objem celkové tělesné tekutiny, což svědčí o rozsáhlé extravaskulární distribuci. Studie u hlodavců naznačují, že enzalutamid a jeho aktivní metabolit mohou překonat hematoencefalickou bariéru.

Enzalutamid se z 97 % až 98 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin. Aktivní metabolit je z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Nedošlo k vytěsňování proteinové vazby mezi enzalutamidem a dalšími vysocce vázanými léčivými přípravky (warfarin, ibuprofen a kyselina salicylová) *in vitro*.

Biotransformace

Enzalutamid je rozsáhle metabolizován. V lidské plazmě existují dva hlavní metabolity: N-desmethyl enzalutamid (aktivní) a derivát kyseliny karboxylové (neaktivní). Enzalutamid je metabolizován cytochromem CYP2C8 a v menším rozsahu CYP3A4/5 (viz bod 4.5), které oba hrají roli v tvorbě aktivního metabolitu. *In vitro* se N-desmethyl enzalutamid metabolizuje na metabolit karboxylové kyseliny pomocí karboxylesterázy 1, která rovněž hraje menší úlohu v metabolismu enzalutamidu na metabolit karboxylové kyseliny. N-desmethyl enzalutamid nebyl metabolizován CYP *in vitro*.

Za podmínek klinického použití je enzalutamid silný induktor cytochromu CYP3A4, středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19, a nemá žádný klinicky významný účinek na CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (CL/F) enzalutamidu u pacientů se pohybuje mezi 0,520 a 0,564 l/h.

Po perorálním podání ¹⁴C-enzalutamidu je 84,6 % radioaktivity vyloučeno do 77 dní po dávce: 71,0 % je vyloučeno močí (převážně v podobě neaktivního metabolitu se stopovým množstvím enzalutamidu a aktivního metabolitu), a 13,6 % je vyloučeno stolicí (0,39 % dávky jako nezměněný enzalutamid).

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, nebo OCT1 a N-desmethyl enzalutamid není substrátem pro P-gp nebo BCRP.

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid a jeho hlavní metabolity neinhibují následující transportéry v klinicky relevantních koncentracích: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 nebo OAT1.

Linearita

Při dávkách v rozmezí od 40 do 160 mg nebyly pozorovány žádné závažné odchylky od proporcionality dávky. V ustáleném stavu C_{min} hodnoty enzalutamidu a aktivního metabolitu zůstaly konstantní u jednotlivých pacientů po dobu více než jednoho roku chronické terapie, což prokazuje časově lineární farmakokinetiku, jakmile je jednou dosaženo ustáleného stavu.

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální studie enzalutamidu při poruše funkce ledvin. Pacienti s hladinou sérového kreatininu > 177 μmol/l (2 mg/dl) byli z klinických studií vyloučeni. Na základě populační farmakokinetické analýzy není nutná úprava dávky u pacientů s vypočítanými hodnotami clearance kreatininu (CL_{Cr}) ≥ 30 ml/min (odhadnutými podle vzorce Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{Cr} < 30 ml/min) nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin a při léčbě těchto pacientů se doporučuje opatrnost. Je nepravděpodobné, že by enzalutamid byl významně eliminován při intermitentní hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater nemá výrazný vliv na celkovou expozici enzalutamidu nebo jeho aktivních metabolitů. Nicméně poločas enzalutamidu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty zdvojnásoben (10,4 dnů v porovnání k 4,7 dnům), pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních.

Farmakokinetika enzalutamidu byla zkoumána u subjektů s výchozí lehkou ($n = 6$), středně těžkou ($n = 8$) nebo těžkou ($n = 8$) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A, B, resp. C) a u 22 odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí jater. V porovnání se zdravými kontrolními subjekty se po jednorázové perorální dávce 160 mg enzalutamidu u subjektů s lehkou poruchou jater hodnota AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{\max} o 24 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 29 %, resp. C_{\max} klesla o 11 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{\max} klesla o 41 %. V součtu nevázaného enzalutamidu a nevázaného aktivního metabolitu se u subjektů s mírnou poruchou jater zvýšila AUC o 14 % a C_{\max} o 19 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC zvýšila o 14 %, resp. C_{\max} klesla o 17 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 34 % a C_{\max} klesla o 27 % v porovnání se zdravými kontrolními subjekty.

Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích (>77 %) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u japonských a čínských pacientů s karcinomem prostaty nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi populacemi. K vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice enzalutamidu u jiných ras není dostatek údajů.

Starší pacienti

Ve farmakokinetické analýze starší populace nebyl shledán žádný klinicky relevantní vliv věku na farmakokinetiku enzalutamidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Léčba enzalutamidem u březích myší vedla ke zvýšené incidenci úmrtí embryí a plodů a k externím a skeletálním změnám. Studie fertility s enzalutamidem nebyly prováděny, ale ve studiích u potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly zjištěny atrofie, aspermie/hypospermie a hypertrofie/hyperplazie reprodukčních orgánů, v souladu s farmakologickou aktivitou enzalutamidu. Při studiích u myší (4 týdny), potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů), byly ve spojení s enzalutamidem pozorovány změny u reprodukčních orgánů, a to pokles hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlete. Hypertrofie Leydingových buněk a/nebo hyperplazie byly pozorovány u myší (4 týdny) a psů (39 týdnů). Další změny reprodukčních tkání zahrnovaly hypertrofii/hyperplazii hypofýzy a atrofií semenných váčků u potkanů a testikulární hypospermii a degeneraci semenných tubulů u psů. Rozdíly mezi pohlavími byly zaznamenány u prsních žláz potkanů (atrofie u samců a lobulární hyperplazie u samic). Změny u reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou enzalutamidu a k jejich odeznění nebo částečné úpravě došlo po 8týdenním období zotavení. Ani u jednoho z těchto druhů zvířat nebyly žádné další významné změny v klinické patologii nebo histopatologii v jakémkoliv dalším orgánovém systému, včetně jater.

Studie u březích potkanů ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity přestupují do plodu. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu potkanům ve 14. dni březosti v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita u plodu dosažena za 4 hodiny po podání a byla nižší než v plazmě matky s poměrem koncentrací tkáň/plazma 0,27. Radioaktivita u plodu se snížila na 0,08násobek maximální koncentrace za 72 hodin po podání.

Studie u laktujících potkanů ukázaly, že enzalutamid nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů. Po perorálním podání radioaktivně značeného ^{14}C enzalutamidu laktujícím potkanům v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita v mateřském mléce dosažena za 4 hodiny po podání a byla 3,54krát vyšší než v plazmě. Výsledky studie také ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou transferovány do tkání mláďat potkanů mateřským mlékem a následně eliminovány.

Enzalutamid nebyl genotoxický ve standardním souboru testů *in vitro* a *in vivo*. V 6měsíční studii u transgenických myší rasH2 neprokázal enzalutamid kancerogenní potenciál (absence neoplastických nálezů) při dávkách až 20 mg/kg denně ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$), které měly za následek plazmatickou expozici podobnou klinické expozici ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$) u pacientů s mCRPC dostávajících 160 mg denně.

Každodenní podávání enzalutamidu potkanům po dobu dvou let vedlo ke zvýšenému výskytu neoplastických nálezů. Mezi ně patřil benigní thymom, fibroadenom v mléčných žlázách, benigní nádory Leydigových buněk ve varlatech a uroteliový papilom a karcinom močového měchýře u samců; benigní nádor granulárních buněk ve vaječnících u samic a adenom v pars distalis hypofýzy u obou pohlaví. Nelze vyloučit možnost vzniku thymomu, adenomu hypofýzy, fibroadenomu mléčné žlázy, a ani uroteliového papilomu a karcinomu močového měchýře pro člověka.

Enzalutamid nebyl fototoxický *in vitro*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

acetátosukcinát hypromelosa
mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sodná sůl kroskarmelosa
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa
mastek
makrogol 8000
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

40 mg potahované tablety

Kartonové pouzdro obsahující PVC/PCTFE/Al blistry obsahující 28 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 112 potahovaných tablet (4 pouzdra).

80 mg potahované tablety

Kartonové pouzdro obsahující PVC/PCTFE/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 56 potahovaných tablet (4 pouzdra).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S přípravkem Xtandi nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé, zejména s ním nesmí manipulovat ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět. Potahované tablety se nesmí dělit ani drtit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/846/002 (potahované tablety 40 mg)
EU/1/13/846/003 (potahované tablety 80 mg)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakýchkoli pozdějších aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA S BLUE BOXEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xtandi 40 mg měkké tobolky
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje enzalutamidum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

112 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/846/001 112 měkkých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**POUZDRO BEZ BLUE BOXU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xtandi 40 mg měkké tobolky
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje enzalutamidum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sorbitol (E 420).
Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

pondělí
úterý
středa
čtvrtek
pátek
sobota
neděle

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 40 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA S BLUE BOXEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xtandi 40 mg potahované tablety
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

112 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/846/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 40 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 80 mg potahované tablety
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/846/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 80 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 40 mg potahované tablety
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

pondělí
úterý
středa
čtvrtek
pátek
sobota
neděle

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 40 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – OKEM ČITELNÁ DATA

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 80 mg potahované tablety
enzalutamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

pondělí
úterý
středa
čtvrtek
pátek
sobota
neděle

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xtandi 80 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – OKEM ČITELNÁ DATA

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 40 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xtandi 80 mg

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xtandi 40 mg měkké tobolky enzalutamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Xtandi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xtandi užívat
3. Jak se Xtandi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xtandi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Xtandi a k čemu se používá

Xtandi obsahuje léčivou látku enzalutamid. Xtandi se používá k léčbě dospělých mužů s rakovinou prostaty, která už více neodpovídá na androgen deprivativní léčbu.

Jak Xtandi účinkuje

Xtandi je lék, který způsobuje zablokování aktivity hormonů nazývaných androgeny (např. testosteron). Blokováním androgenů enzalutamid zastavuje růst a dělení rakovinných buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xtandi užívat

Neužívejte Xtandi:

- jestliže jste alergický na enzalutamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět (viz „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Upozornění a opatření

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny asi u 5 z 1000 osob užívajících Xtandi a u méně než jedné z 1000 osob užívajících placebo (viz „Další léčivé přípravky a Xtandi“ níže a v bodu 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Pokud užíváte léky, které mohou vyvolat epileptické záchvaty nebo které mohou zvýšit náchylnost k epileptickým záchvatům (viz „Další léčivé přípravky a Xtandi“ níže)

Pokud máte epileptický záchvat během léčby.

Co nejdříve navštivte svého lékaře. Váš lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Xtandi.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Xtandi k hlášení PRES, což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost,

oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. (Viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Riziko výskytu nových nádorových onemocnění (druhých primárních malignit)

U pacientů léčených přípravkem Xtandi byl hlášen výskyt nových (druhých) nádorových onemocnění, včetně rakoviny močového měchýře a tlustého střeva.

Pokud při užívání přípravku Xtandi zaznamenáte známky gastrointestinálního krvácení, krve v moči nebo často pociťujete naléhavou potřebu močit, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Před užitím Xtandi se poradte se svým lékařem

- pokud užíváte nějaké léky k prevenci vzniku krevních sraženin (např. warfarin, acenokumarol, klopidogrel)
- pokud užíváte chemoterapii jako docetaxel
- pokud máte onemocnění jater
- pokud máte onemocnění ledvin.

Informujte prosím svého lékaře, pokud máte cokoli z následujícího:

Jakékoli srdeční či cévní onemocnění, včetně poruch srdečního rytmu (arytmie), nebo se léčíte jakýmkoli lékem k léčbě těchto onemocnění. Při užívání přípravku Xtandi může být zvýšeno riziko poruch srdečního rytmu.

Pokud jste alergický na enzalutamid, může to vést k vyrážce nebo otoku tváře, jazyka, rtů nebo hrdla. Pokud jste alergický na enzalutamid nebo jiné složky tohoto léčivého přípravku, Xtandi neužívejte.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo pokud si nejste jistý, poradte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro podávání dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a Xtandi

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je třeba, abyste znal názvy léků, které užíváte. Mějte u sebe jejich seznam a ukažte jej svému lékaři, pokud Vám předepisuje nový lék. Nezačínejte nebo nepřestávejte užívat žádný lék dříve, než se poradíte s lékařem, který Vám předepsal Xtandi.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Při současném užívání s přípravkem Xtandi mohou tyto léky zvyšovat riziko epileptického záchvatu:

- některé léky používané k léčbě astmatu nebo dalších onemocnění dýchacích cest (např. aminofylin, theofylin)
- léky používané k léčbě některých duševních poruch, jako jsou deprese a schizofrenie (např. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin).
- některé léky k léčbě bolesti (např. pethidin).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Tyto léky mohou ovlivnit účinek přípravku Xtandi, nebo Xtandi může ovlivnit účinek těchto léků:

Jsou to některé z léků, které se používají k:

- snižování hladiny cholesterolu (např. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- léčbě bolesti (např. fentanyl, tramadol)
- léčbě rakoviny (např. kabazitaxel)
- léčbě epilepsie (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- léčbě určitých psychiatrických poruch, jako jsou těžké stavy úzkosti nebo schizofrenie (např.

- diazepam, midazolam, haloperidol)
- léčbě poruch spánku (např. zolpidem)
- léčbě srdečních onemocnění nebo ke snížení krevního tlaku (např. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- léčbě závažných onemocnění souvisejících se zánětem (např. dexamethason, prednisolon)
- léčbě infekce HIV (např. indinavir, ritonavir)
- léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, doxycyklin)
- léčbě poruch štítné žlázy (např. levothyroxin)
- léčbě dny (např. kolchicin)
- léčbě zažívacích potíží (např. omeprazol)
- prevenci srdečních onemocnění nebo cévních mozkových příhod (dabigatran-etexilát)
- prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu (např. takrolimus).

Xtandi a některé souběžně užívané přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) se mohou navzájem ovlivňovat. Xtandi může zvyšovat riziko poruch srdečního rytmu, pokud je užíván s některými dalšími léčivými přípravky (např. methadon (užívaný k úlevě od bolesti nebo jako část odvykací terapie), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika užívaná k léčbě závažných duševních poruch).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z výše uvedených léků. Možná bude nutné změnit dávku přípravku Xtandi nebo jiných léků, které užíváte.

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Xtandi není určen k použití u žen.** Tento přípravek může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství, pokud jej užívají těhotné ženy. Nesmí jej užívat ženy, které jsou těhotné, mohou otěhotnět, nebo kojí.
- Tento léčivý přípravek by mohl mít vliv na mužskou plodnost.
- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a další účinnou antikoncepční metodu v průběhu léčby tímto přípravkem a 3 měsíce po jejím ukončení. Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte kondom k ochraně nenarozeného dítěte.
- Ženy pečující o pacienta - viz bod 3. Jak se Xtandi užívá

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xtandi může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Xtandi byly hlášeny epileptické záchvaty.

Pokud je u Vás zvýšené riziko epileptických záchvatů, poraďte se se svým lékařem.

Xtandi obsahuje sorbitol

Tento přípravek obsahuje 57,8 mg sorbitolu (typ cukru) v měkké tobolce. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, informujte svého lékaře, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Xtandi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem.

Obvyklá dávka přípravku je 160 mg (čtyři měkké tobolky), užívaná najednou jednou denně.

Užívání přípravku Xtandi

- Měkké tobolky polykejte celé a zapíjejte je vodou.
- Před spolknutím měkké tobolky nežvýkejte, nerozpouštějte ani neotvírejte.
- Xtandi může být užíván s jídlem nebo bez jídla.
- S přípravkem Xtandi nesmí zacházet jiné osoby, než pacient a jeho pečovatelé, zejména s ním nesmí manipulovat ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět.

Během užívání přípravku Xtandi Vám může lékař také předepsat jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Xtandi, než jste měl

Jestliže jste užil více měkkých tobolek, než je předepsáno, přestaňte Xtandi užívat a kontaktujte svého lékaře. Můžete mít zvýšené riziko epileptického záchvatu nebo jiných nežádoucích účinků.

Jestliže jste zapomněl užít Xtandi

- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi v obvyklou dobu, vezměte si obvyklou dávku, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi celý den, vezměte si obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi déle než jeden den, ihned to sdělte svému lékaři.
- **Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal užívat Xtandi

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny u 5 z 1000 osob užívajících Xtandi a u méně než jedné z 1000 osob užívajících placebo.

Epileptické záchvaty jsou pravděpodobnější, pokud užijete větší než doporučenou dávku tohoto přípravku, pokud užíváte určité jiné léky, nebo je-li u Vás vyšší než obvyklé riziko záchvatů.

Pokud máte epileptický záchvat, co nejdříve navštivte svého lékaře. Váš lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Xtandi.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Xtandi k hlášení PRES (může postihnout až 1 z 1000 osob), což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte prosím co nejdříve svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

Únava, pád, zlomeniny kostí, návaly horka, vysoký krevní tlak.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Bolest hlavy, pocity úzkosti, suchá kůže, svědění, potíže se zapamatováním, zúžení/uzávěr koronárních tepen (ischemická choroba srdeční), zvětšení prsů u mužů (gynekomastie), příznaky syndromu neklidných nohou (nekontrolovatelné nutkání pohybovat částí těla, obvykle nohou), snížená koncentrace, zapomětlivost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

Halucinace, potíže s jasným uvažováním, nízkých počet bílých krvinek.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest svalů, svalové křeče, svalová slabost, bolest zad, EKG změny (prodloužení QT intervalu), podrážděný žaludek s pocitem na zvracení (nauzea), vyrážka, zvracení, otok tváře,

rtů, jazyka a/nebo hrdla, snížení počtu krevních destiček (což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin), průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xtandi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na kartonovém pouzdru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Neužívejte žádnou měkkou tobolku, která prosakuje, je poškozená nebo vykazuje známky porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xtandi obsahuje

- Léčivou látkou je enzalutamidum. Jedna měkká tobolka obsahuje enzalutamidum 40 mg.
- Dalšími složkami měkké tobolky jsou glyceromakrogol-oktanodekanoát, butylhydroxyanisol (E 320) a butylhydroxytoluen (E 321).
- Složkami měkké tobolky jsou želatina, dehydratovaný sorbitol (viz bod 2), glycerol, oxid titaničitý (E 171) a čištěná voda.
- Složkami barvy jsou: černý oxid železitý (E 172) a poly(vinyl-acetát)-ftalát.

Jak Xtandi vypadá a co obsahuje toto balení

- Měkké tobolky Xtandi jsou bílé až téměř bílé podlouhlé měkké tobolky (přibližně 20 mm × 9 mm) s vytištěným „ENZ“ na jedné straně.
- Jedna krabička obsahuje 112 měkkých tobolek ve 4 blistrových pouzdrech po 28 měkkých tobolekách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OU
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 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
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 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0)203 379 8700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 01/2021.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xtandi 40 mg potahované tablety **Xtandi 80 mg potahované tablety** enzalutamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Xtandi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xtandi užívat
3. Jak se Xtandi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xtandi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Xtandi a k čemu se používá

Xtandi obsahuje léčivou látku enzalutamid. Xtandi se používá k léčbě dospělých mužů s rakovinou prostaty, která už více neodpovídá na androgen deprivativní léčbu.

Jak Xtandi účinkuje

Xtandi je lék, který způsobuje zablokování aktivity hormonů nazývaných androgeny (např. testosteron). Blokováním androgenů enzalutamid zastavuje růst a dělení rakovinných buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xtandi užívat

Neužívejte Xtandi:

- jestliže jste alergický na enzalutamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo můžete otěhotnět (viz „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Upozornění a opatření

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny asi u 5 z 1000 osob užívajících Xtandi a u méně než jednoho z 1000 osob užívajících placebo (viz také „Další léčivé přípravky a Xtandi“ níže a v bodu 4, „Možné nežádoucí účinky“).

Pokud užíváte léky, které mohou vyvolat epileptické záchvaty nebo které mohou zvýšit náchylnost k epileptickým záchvatům (viz „Další léčivé přípravky a Xtandi“ níže)

Pokud máte epileptický záchvat během léčby:

Co nejdříve navštivte svého lékaře. Váš lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Xtandi.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Xtandi k hlášení PRES, což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. (Viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Riziko výskytu nových nádorových onemocnění (druhých primárních malignit)

U pacientů léčených přípravkem Xtandi byl hlášen výskyt nových (druhých) nádorových onemocnění, včetně rakoviny močového měchýře a tlustého střeva.

Pokud při užívání přípravku Xtandi zaznamenáte známky gastrointestinálního krvácení, krve v moči nebo často pociťujete naléhavou potřebu močit, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Před užitím Xtandi se poradte se svým lékařem

- pokud užíváte nějaké léky k prevenci vzniku krevních sraženin (např. warfarin, acenokumarol, klopidogrel)
- pokud užíváte chemoterapii jako docetaxel
- pokud máte onemocnění jater
- pokud máte onemocnění ledvin.

Informujte prosím svého lékaře, pokud máte cokoli z následujících:

Jakékoli srdeční či cévní onemocnění, včetně poruch srdečního rytmu (arytmie), nebo se léčíte jakýmkoli lékem k léčbě těchto onemocnění. Při užívání přípravku Xtandi může být zvýšeno riziko poruch srdečního rytmu.

Pokud jste alergický na enzalutamid, může to vést k vyrážce nebo otoku tváře, jazyka, rtů nebo hrdla. Pokud jste alergický na enzalutamid nebo jiné složky tohoto přípravku, Xtandi neužívejte.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo pokud si nejste jistý, poradte se před užitím přípravku se svým lékařem.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro podávání dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a Xtandi

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je třeba, abyste znal názvy léků, které užíváte. Mějte u sebe jejich seznam a ukažte jej svému lékaři, pokud Vám předepisuje nový lék. Nezačínajte nebo nepřestávejte užívat žádný lék dříve, než se poradíte s lékařem, který Vám předepsal Xtandi.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Při současném užívání s přípravkem Xtandi mohou tyto léky zvyšovat riziko epileptického záchvatu:

- některé léky používané k léčbě astmatu nebo dalších onemocnění dýchacích cest (např. aminofylin, theofylin)
- léky používané k léčbě některých duševních poruch, jako jsou deprese a schizofrenie (např. klozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, bupropion, lithium, chlorpromazin, mesoridazin, thioridazin, amitriptylin, desipramin, doxepin, imipramin, maprotilin, mirtazapin)
- některé léky k léčbě bolesti (např. pethidin).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků. Tyto léky mohou ovlivnit účinek přípravku Xtandi, nebo Xtandi může ovlivnit účinek těchto léků:

Jsou to některé z léků, které se používají k:

- snižování hladiny cholesterolu (např. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- léčbě bolesti (např. fentanyl, tramadol)

- léčbě rakoviny (např. kabazitaxel)
- léčbě epilepsie (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- léčbě určitých psychiatrických poruch, jako jsou těžké stavy úzkosti nebo schizofrenie (např. diazepam, midazolam, haloperidol)
- léčbě poruch spánku (např. zolpidem)
- léčbě srdečních onemocnění nebo k snížení krevního tlaku (např. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, propranolol, verapamil)
- léčbě závažných onemocnění souvisejících se zánětem (např. dexamethason, prednisolon)
- léčbě infekce HIV (např. indinavir, ritonavir)
- léčbě bakteriálních infekcí (např. klarithromycin, doxycyklin)
- léčbě poruch štítné žlázy (např. levothyroxin)
- léčbě dny (např. kolchicin)
- léčbě zažívacích potíží (např. omeprazol)
- prevenci srdečních onemocnění nebo cévních mozkových příhod (dabigatran-etexilát)
- prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu (např. takrolimus).

Xtandi a některé souběžně užívané přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) se mohou navzájem ovlivňovat. Xtandi může zvyšovat riziko poruch srdečního rytmu, pokud je užíván s některými dalšími léčivými přípravky (např. methadon (užívaný k úlevě od bolesti nebo jako část odvykací terapie), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika užívaná k léčbě závažných duševních poruch).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z výše uvedených léků. Možná bude nutné změnit dávku přípravku Xtandi nebo jiných léků, které užíváte.

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Xtandi není určen k použití u žen.** Tento přípravek může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství, pokud jej užívají těhotné ženy. Nesmí jej užívat ženy, které jsou těhotné, mohou otěhotnět, nebo kojí.
- Tento přípravek by mohl mít vliv na mužskou plodnost.
- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte kondom a další účinnou antikoncepční metodu v průběhu léčby tímto přípravkem a 3 měsíce po jejím ukončení. Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte kondom k ochraně nenarozeného dítěte.
- Ženy pečující o pacienta - viz bod 3. Jak se Xtandi užívá

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xtandi může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Xtandi byly hlášeny epileptické záchvaty.

Pokud je u Vás zvýšené riziko epileptických záchvatů, porad'te se se svým lékařem.

3. Jak se Xtandi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, porad'te se se svým lékařem.

Obvyklá dávka přípravku je 160 mg (čtyři 40mg potahované tablety nebo dvě 80mg potahované tablety), užívaná najednou jednou denně.

Užívání přípravku Xtandi

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou.
- Před spolknutím tablety nedělte, nedr'te ani nežvýkejte.
- Xtandi může být užíván s jídlem nebo bez jídla..
- S přípravkem Xtandi nesmí zacházet jiné osoby, než pacient a jeho pečovatelé, zejména s ním nesmí manipulovat ženy, které jsou těhotné nebo by mohly otěhotnět.

Během užívání přípravku Xtandi Vám může lékař také předepsat jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Xtandi, než jste měl

Jestliže jste užil více tablet, než je předepsáno, přestaňte Xtandi užívat a kontaktujte svého lékaře. Můžete mít zvýšené riziko epileptického záchvatu nebo jiných nežádoucích účinků.

Jestliže jste zapomněl užít Xtandi

- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi v obvyklou dobu, vezměte si obvyklou dávku, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi celý den, vezměte si obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užít Xtandi déle než jeden den, ihned to sdělte svému lékaři.
- **Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal užívat Xtandi

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny u 5 z 1000 osob užívajících Xtandi a u méně než jednoho z 1000 osob užívajících placebo.

Epileptické záchvaty jsou pravděpodobnější, pokud užijete větší než doporučenou dávku tohoto přípravku, pokud užíváte určité jiné léky, nebo je-li u Vás vyšší než obvyklé riziko záchvatů.

Pokud máte epileptický záchvat, co nejdříve navštivte svého lékaře. Váš lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Xtandi.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Xtandi k hlášení PRES (může postihnout až 1 z 1000 osob), což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte prosím co nejdříve svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

Únava, pád, zlomeniny kostí, bolest hlavy, návaly horka, vysoký krevní tlak.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Bolest hlavy, pocity úzkosti, suchá kůže, svědění, potíže se zapamatováním, zúžení/uzávěr koronárních tepen (ischemická choroba srdeční), zvětšení prsů u mužů (gynekomastie), příznaky syndromu neklidných nohou (nekontrolovatelné nutkání pohybovat částí těla, obvykle nohou), snížená koncentrace, zapomětlivost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

Halucinace, potíže s jasným uvažováním, nízkých počet bílých krvinek.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest svalů, svalové křeče, svalová slabost, bolest zad, EKG změny (prodloužení QT intervalu), podrážděný žaludek s pocitem na zvracení (nauzea), vyrážka, zvracení, otok tváře,

rtů, jazyka a/nebo hrdla, snížení počtu krevních destiček (což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin), průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Xtandi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na kartonovém pouzdru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Xtandi obsahuje

Léčivou látkou je enzalutamidum.

Jedna potahovaná tableta Xtandi 40 mg obsahuje enzalutamidum 40 mg.

Jedna potahovaná tableta Xtandi 80 mg obsahuje enzalutamidum 80 mg.

Dalšími složkami potahovaných tablet jsou:

- **Jádro tablety:** acetátosukcinát hypromelosity, mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelosity, magnesium-stearát.
- **Potah tablety:** hypromelosa, mastek, makrogol 8000, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (méně než 23 mg) v potahované tabletě, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Jak Xtandi vypadá a co obsahuje toto balení

Xtandi 40 mg potahované tablety jsou žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem E 40. Jedna krabička obsahuje 112 tablet ve 4 blistrových pouzdrech po 28 tabletách.

Xtandi 80 mg potahované tablety jsou žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem E 80. Jedna krabička obsahuje 56 tablet ve 4 blistrových pouzdrech po 14 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel.: +420 236 080300

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

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

Eesti
Biocodex OÜ
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 02 921381

Lietuva
Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

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

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

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Biocodex SIA

Tel: +371 67 619365

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 01/2021.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.