

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahuje 57,8 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Biele až sivobiele podlhovasté mäkké kapsuly (približne 20 mm x 9 mm) s čiernym nápisom „ENZ“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xtandi je indikovaný na:

- liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (CRPC) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej depriváčnej terapie, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- liečbu metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu enzalutamidom majú začať a vykonávať dohľad nad ňou špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 160 mg enzalutamidu (štyri 40 mg mäkké kapsuly) podaná perorálne jedenkrát denne.

Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Ak pacient neužije Xtandi v obvyklom čase, predpísanú dávku má užiť podľa možnosti čo najskôr. Ak pacient vynechá dávku počas celého dňa, v liečbe má pokračovať nasledujúci deň užitím obvyklej dennej dávky.

Ak sa u pacienta vyskytne toxicita 3. stupňa alebo vyššia alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na stupeň 2 alebo nižší, potom sa má v liečbe pokračovať užívaním rovnakej alebo ak je to potrebné redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg).

Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP2C8

Ak je to možné, treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP2C8. Ak je pacientovi potrebné súbežne podávať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka enzalutamidu na 80 mg jedenkrát denne. Ak bolo podávanie silného inhibítora CYP2C8 ukončené, má sa dávka enzalutamidu upraviť na dávku používanú pred začatím podávania silného inhibítora CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughovej trieda A, B alebo C) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný predĺžený biologický polčas enzalutamidu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pri ochorení obličiek v koncovom štádiu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie enzalutamidu sa netýka detí a dospelých v indikácii, ktorou je liečba metastázujúceho CRPC u dospelých mužov.

Spôsob podávania

Xtandi je určený na perorálne použitie. Mäkké kapsuly sa nemajú žuvať, rozpúšťať alebo otvárať, ale sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko epileptického záchvatu

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Xtandi pacientom s anamnézou záchvatov alebo s inými predisponujúcimi faktormi, ktoré okrem iných, zahŕňajú existujúce poranenia mozgu, mŕtvicu, primárne nádory alebo mozgové metastázy alebo alkoholizmus. Okrem toho sa riziko epileptického záchvatu môže zvýšiť u pacientov, ktorí súbežne požívajú lieky znižujúce prah pre vznik záchvatov. Rozhodnutie či pokračovať v liečbe u pacientov, u ktorých došlo k vzniku záchvatov, sa má zväziť prípad od prípadu.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie

Zriedkavo boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES) u pacientov liečených Xtandi (pozri časť 4.8). PRES je zriedkavá reverzibilná neurologická porucha, ktorá sa môže prejaviť rýchlo sa rozvíjajúcimi príznakmi vrátane epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmätenosti, slepoty, iných vizuálnych porúch a neurologických porúch s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, prednostne magnetickou rezonanciou (MRI). U pacientov, u ktorých sa vyskytol PRES sa odporúča prerušenie liečby Xtandi.

Súbežné použitie s ďalšími liekmi

Enzalutamid je silný enzýmový induktor a môže spôsobiť stratu účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri príklady v časti 4.5). Preto sa majú pred začiatkom liečby enzalutamidom skontrolovať súbežne používané lieky. Obvykle je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu enzalutamidu s liekmi, ktoré sú senzitívnymi substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a ak nie je

možné urobiť jednoduchú zmenu dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Treba sa vyhýbať súbežnému podávaniu lieku s warfarínom a antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Xtandi podáva súbežne s antikoagulanciom metabolizovaným CYP2C9 (ako sú warfarín alebo acenokumarol), je potrebné dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť je potrebná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože enzalutamid nebol v tejto skupine pacientov skúmaný.

Ťažká porucha funkcie pečene

Predĺžený biologický polčas enzalutamidu bol pozorovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách. Klinický význam tohto pozorovania zostáva neznámy. Predpokladá sa ale predĺžený čas na dosiahnutie rovnovážneho stavu koncentrácií, a že sa môže predĺžiť čas maximálneho farmakologického účinku, rovnako ako čas nástupu a poklesu indukcie enzýmov (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne poruchy

Klinické štúdie 3. fázy nezahŕňali pacientov s nedávnym infarktom myokardu (počas posledných 6 mesiacov) alebo nestabilnou angínou (počas posledných 3 mesiacov), srdcovým zlyhávaním III. alebo IV. triedy podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) s výnimkou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) ≥ 45 %, bradykardiou alebo nekontrolovanou hypertenziou. To je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní Xtandi týmto pacientom.

Androgén - deprivačná liečba môže predlžovať QT interval.

Pred začiatkom liečby Xtandi má lekár zvážiť pomer prínosu a rizika, vrátane rizika Torsade de pointes, u pacientov s rizikovými faktormi na predĺženie QT intervalu v anamnéze a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.5).

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súbežného použitia Xtandi s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená. Súbežné podávanie enzalutamidu nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu (pozri časť 4.5), nemožno však vylúčiť zvýšenie výskytu neutropénie vyvolanej docetaxelom.

Pomocné látky

Xtandi obsahuje sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Reakcie precitlivosti

Pri enzalutamide boli pozorované reakcie precitlivosti prejavujúce sa príznakmi, ako napríklad opuch jazyka, opuch pery a opuch hltana (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Schopnosť iných liekov ovplyvniť expozície enzalutamidu

Inhibítory CYP2C8

CYP2C8 zohráva významnú úlohu v eliminácii enzalutamidu a v tvorbe jeho aktívneho metabolitu. Po perorálnom podaní silného inhibítora CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne) zdravým mužom sa AUC enzalutamidu zvýšila o 362 %, zatiaľ čo sa C_{max} enzalutamidu znížila o 18 %. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu sa AUC zvýšila o 77 %, zatiaľ čo C_{max} sa znížila o 19 %. Počas liečby enzalutamidom je potrebné vyhýbať sa použitiu silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil) alebo ich treba používať so zvýšenou opatrnosťou. Ak sa

pacientom musí súbežne podať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka enzalutamidu na 80 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Inhibítory CYP3A4

CYP3A4 zohráva v metabolizme enzalutamidu druhoradú úlohu. Po perorálnom podaní silného inhibítora CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jedenkrát denne) zdravým mužom sa zvýšila AUC enzalutamidu o 41 %, C_{max} zostala nezmenená. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu sa AUC zvýšila o 27 %, zatiaľ čo C_{max} zostala opäť nezmenená. Pri súbežnom podávaní Xtandi s inhibítormi CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

Po perorálnom podaní stredne silného induktora CYP2C8 a silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia, AUC súčtu enzalutamidu a aktívneho metabolitu sa znížila o 37 %, zatiaľ čo C_{max} zostala nezmenená. Pri súbežnom podávaní Xtandi s induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Schopnosť enzalutamidu ovplyvniť expozície iných liekov

Indukcia enzýmov

Enzalutamid je silný enzýmový induktor a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sú očakávané interakcie s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Môže dôjsť k značnému zníženiu plazmatických koncentrácií, a tým k strate alebo redukcii klinického účinku. Existuje tiež riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov. Enzýmy, ktoré môžu byť indukované zahŕňajú CYP3A v pečeni a čreve, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridín 5'-difosfoglukuronyltransferázu (UDP-glukuronid konjugujúce enzýmy). Môže tiež dôjsť k indukcii transportnej bielkoviny P-gp a pravdepodobne aj iných transportérov, napr. viacliekového rezistentného proteínu 2 (MRP2), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1).

In vivo štúdie ukázali, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a stredne silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Súčasné podávanie enzalutamidu (160 mg jedenkrát denne) s jednorazovými perorálnymi dávkami senzitivných CYP substrátov u pacientov s karcinómom prostaty viedlo k 86 % zníženiu AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56 % zníženiu AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9) a 70 % zníženiu AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). Podobne mohla byť indukovaná aj UDP1A1. V klinickej štúdiu u pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu nemal Xtandi (160 mg jedenkrát denne) klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu (75 mg/m² infúziou každé 3 týždne). Hodnota AUC docetaxelu sa znížila o 12 % [geometrický priemer (GMR) = 0,882 (90 % IS: 0,767; 1,02)] zatiaľ čo hodnota C_{max} sa znížila o 4 % [GMR = 0,963 (90 % IS: 0,834; 1,11)].

Očakávané sú interakcie s niektorými liekmi, ktoré sú eliminované cez metabolizmus alebo aktívny transport. Ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a nie sú možné jednoduché zmeny dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií, takéto lieky sa nemajú používať alebo sa majú používať s opatrnosťou. Riziko poškodenia pečene po podaní paracetamol sa očakáva, že bude vyššie u pacientov, ktorí sú súbežne liečení induktormi enzýmov.

Skupiny liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené (avšak nie sú obmedzené iba na tieto skupiny), zahŕňajú:

- analgetiká (napr. fentanyl, tramadol),
- antibiotiká (napr. klaritromycín, doxycyklín),
- protinádorové lieky (napr. kabazitaxel),
- antikoagulanciá (napr. acenokumarol, warfarín),
- antiepileptiká (napr. karbamazepín, klonazepam, fenytoín, primidon, kyselina valproová),
- antipsychotiká (napr. haloperidol),
- betablokátory (napr. bisoprolol, propranolol),
- blokátory kalciového kanála (napr. diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil),

- srdcové glykozidy (napr. digoxín),
- kortikosteroidy (napr. dexametazón, prednizolón),
- HIV antivirotiká (napr. indinavir, ritonavir),
- hypnotiká (napr. diazepam, midazolam, zolpidem),
- statíny metabolizované CYP3A4 (napr. atorvastatín, simvastatín),
- hormóny štítnej žľazy (napr. levotyroxín).

Celkové indukčné schopnosti enzalutamidu sa nemusia prejaviť skôr ako približne 1 mesiac od začatia liečby, kedy sa dosiahnu stabilné plazmatické koncentrácie enzalutamidu, hoci niektoré indukčné účinky sa môžu prejaviť aj skôr. U pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1 sa má zhodnotiť možná strata farmakologických účinkov (alebo zosilnenie účinkov v prípadoch, kedy sa tvoria aktívne metabolity) počas prvého mesiaca liečby enzalutamidom a ak je to potrebné, má sa zvážiť úprava dávkovania. Vzhľadom na dlhý polčas enzalutamidu (5,8 dní, pozri časť 5.2) môžu po prerušení užívania enzalutamidu jeho účinky na enzýmy pretrvávať mesiac alebo aj dlhšie. Pri ukončení liečby enzalutamidom môže byť potrebné postupné znižovanie dávky súčasne podávaného lieku.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jedenkrát denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu AUC alebo C_{max} kofeínu (substrát CYP1A2) alebo pioglitazónu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazónu sa zvýšila o 20 %, kým C_{max} sa znížila o 18 %. Hodnota AUC kofeínu sa znížila o 11 % a C_{max} sa znížila o 4 %. Pri súbežnom podávaní substrátu CYP1A2 alebo CYP2C8 s liekom Xtandi nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Substráty P-gp

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid môže byť inhibítorom efluxového transportéra P-gp. Účinok enzalutamidu na substráty P-gp nebol hodnotený *in vivo*; avšak v podmienkach klinického použitia môže byť enzalutamid induktorom P-gp cez aktiváciu pregnánového nukleárneho receptora (PXR). Lieky s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín) sa majú pri súbežnom podávaní s liekom Xtandi používať opatrne a pre zachovanie optimálnych plazmatických koncentrácií môže byť potrebná úprava dávkovania.

Substráty BCRP, MRP2, OAT3 a OCT1

Na základe *in vitro* údajov nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP a MRP2 (v čreve), rovnako ako aj inhibíciu transportéra organického aniónu 3 (OAT3) a transportéra organického kationu 1 (OCT1) (systémovo). Teoreticky je možná indukcia aj týchto transportérov, ale výsledný efekt je v súčasnosti neznámy.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Kvôli súvislosti androgén–deprivačnej liečby s predĺžením QT intervalu sa má dôkladne zvážiť súbežné používanie Xtandi s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a liečba liekmi, ktoré môžu vyvolať Torsade de pointes, ako antiarytmiká triedy I A (napr. chinidín, dizopyramid), triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacín, antipsychotiká a ďalšie (pozri časť 4.4.).

Vplyv jedla na expozíciu enzalutamidu

Jedlo nemá žiadny klinicky významný vplyv na rozsah účinku enzalutamidu. V klinických skúšaníach bol liek Xtandi podávaný bez ohľadu na príjem potravy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nie sú k dispozícii údaje o použití Xtandi počas gravidity a tento liek nie je určený na použitie u žien vo fertilnom veku. Tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu alebo aj prípadný potrat, ak ho užívajú ženy, ktoré sú gravidné (pozri časť 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či sú enzalutamid alebo jeho metabolity prítomné v sperme. Počas liečby enzalutamidom a 3 mesiace po nej je potrebné pri pohlavnom styku pacienta s gravidnou ženou používať kondóm. Ak má pacient pohlavný styk so ženou vo fertilnom veku, musí počas liečby a 3 mesiace po nej používať kondóm a ďalšiu formu antikoncepcie. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Enzalutamid nie je určený na použitie u žien. Enzalutamid je kontraindikovaný u žien, ktoré sú alebo môžu byť gravidné (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Enzalutamid nie je určený na použitie u žien. Nie je známe, či je enzalutamid prítomný v ľudskom mlieku. Enzalutamid a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že enzalutamid ovplyvnil reprodukčný systém u samcov potkanov a psov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enzalutamid má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože boli hlásené psychické a neurologické príhody, vrátane epileptického záchvatu (pozri časť 4.8). Pacienti s anamnézou záchvatov alebo s inými predisponujúcimi faktormi (pozri časť 4.4) majú byť poučení o riziku pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Nevykonali sa žiadne štúdie preukazujúce účinky enzalutamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú asténia/únava, návaly tepla, bolesť hlavy a hypertenzia. Medzi ďalšie významné nežiaduce reakcie patria pády, nepatologické zlomeniny, poruchy kognitívnych funkcií a neutropénia.

Epileptický záchvat sa vyskytol u 0,5 % pacientov liečených enzalutamidom, 0,1 % pacientov užívajúcich placebo a 0,3 % pacientov liečených bikalutamidom.

Boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie u pacientov liečených enzalutamidom (pozri časť 4.4).

Prehľad nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú zoradené podľa frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v kontrolovaných klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: leukopénia, neutropénia neznáme*: trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Neznáme*: opuch jazyka, opuch pery, opuch hltana
Psychické poruchy	Časté: úzkosť menej časté: zrakové halucinácie
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy časté: zhoršenie pamäti, amnézia, poruchy pozornosti, syndróm nepokojných nôh menej časté: poruchy kognitívnych funkcií, epileptický záchvat neznáme*: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	neznáme*: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Veľmi časté: návaly tepla, hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme *: nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: suchá koža, svrbenie neznáme*: vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: zlomeniny** neznáme*: myalgia, svalové spazmy, svalová slabosť, bolesť chrbta
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté: gynekomastia
Celkové poruchy	Veľmi časté: asténia/únava
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: pády

*Spontánne hlásenia z praxe po uvedení lieku na trh

**Zahŕňa všetky zlomeniny s výnimkou patologických zlomenín

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytol epileptický záchvat u 11 pacientov (0,5 %) z 2 051 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, zatiaľ čo epileptický záchvat sa vyskytol u jedného pacienta (< 0,1 %) dostávajúceho placebo a jedného pacienta (0,3 %) dostávajúceho bikalutamid. Dávka sa zdá byť dôležitým prediktorom rizika záchvatu, čo vyplýva z predklinických údajov a údajov zo štúdie s eskaláciou dávky. Pacienti s predchádzajúcim epileptickým záchvatom alebo rizikovými faktormi záchvatu boli vylúčení z kontrolovaných klinických štúdií.

V klinickom skúšaní AFFIRM sa epileptické záchvaty vyskytli u siedmich pacientov (0,9 %) z 800 pacientov po chemoterapii liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, u pacientov užívajúcich placebo sa nevyskytli žiadne epileptické záchvaty. U niektorých z týchto pacientov sa vyskytovali faktory potenciálne prispievajúce k vzniku záchvatu, ktoré u nich mohli nezávisle toto riziko zvyšovať. V klinickom skúšaní PREVAIL sa epileptický záchvat vyskytol u jedného (0,1 %) z 871 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, a vyskytol sa u jedného pacienta (0,1 %) užívajúceho placebo. V klinickom skúšaní kontrolovanom bikalutamidom, mali epileptický záchvat 3 pacienti (0,8 %) liečení enzalutamidom

z 380 pacientov predtým neliečených chemoterapiou a 1 pacient (0,3 %) z 387, ktorý dostával bikalutamid.

V klinickom skúšaní s jednou skupinou na posúdenie výskytu záchvatov u pacientov s predisponujúcimi faktormi záchvatov (z ktorých 1,6% malo záchvaty v anamnéze) sa u 8 z 366 (2,2%) pacientov liečených enzalutamidom vyskytli záchvaty. Medián trvania liečby bol 9,3 mesiaca.

Mechanizmus, akým enzalutamid môže znižovať prah pre vznik záchvatu nie je známy, ale mohol by súvisieť s údajmi z *in vitro* štúdií, ktoré ukázali, že enzalutamid a jeho aktívny metabolit sa viažu na aktivitu GABA-chloridového kanála a môžu ju inhibovať.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pre enzalutamid neexistuje antidotum. V prípade predávkovania sa má liečba enzalutamidom prerušiť a začať so všeobecnými podpornými opatreniami, pričom treba brať do úvahy jeho polčas 5,8 dňa. U pacientov môže byť po predávkovaní zvýšené riziko vzniku epileptických záchvatov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, antiandrogény, ATC kód: L02BB04

Mechanizmus účinku

Je známe, že karcinóm prostaty je citlivý na androgény a odpovedá na inhibíciu signalizácie androgénneho receptora. Napriek nízkym alebo dokonca nedetekovateľným hladinám sérového androgénu, signalizácia androgénneho receptora ďalej podporuje progresiu ochorenia. Na stimuláciu rastu nádorových buniek cez androgénny receptor je potrebný transport do jadra a väzba na DNA. Enzalutamid je účinný inhibítor signalizácie androgénneho receptora, ktorý blokuje niekoľko krokov v signálnej dráhe androgénneho receptora.

Enzalutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na androgénne receptory, inhibuje translokáciu aktivovaných receptorov do jadra a inhibuje spojenie aktivovaného androgénneho receptora s DNA dokonca aj v prostredí nadmernej expície androgénneho receptora a u buniek karcinómu prostaty rezistentných na antiandrogény. Liečba enzalutamidom spomaľuje rast buniek karcinómu prostaty a môže indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. V predklinických štúdiách enzalutamid nepreukázal aktivitu agonistu androgénneho receptora.

Farmakodynamické účinky

V klinickom skúšaní 3. fázy (AFFIRM) u pacientov so zlyhaním predchádzajúcej chemoterapie docetaxelom došlo k najmenej 50 % poklesu východiskových hladín PSA u 54 % pacientov liečených enzalutamidom oproti 1,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

V inom klinickom skúšaní 3. fázy (PREVAIL) u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, pacienti liečení enzalutamidom preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, 78,0 % oproti 3,5 % (rozdiel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

V klinickom skúšaní 2. fázy (TERRAIN) u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, pacienti dostávajúci enzalutamid preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako

≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi bikalutamid, 82,1 % oproti 20,9 % (rozdiel = 61,2 %, $p < 0,0001$).

V štúdií s jednou skupinou (9785-CL-0410) pacientov, ktorí boli predtým liečení aspoň 24 týždňov abiraterónom (plus prednizón), 22,4 % malo ≥ 50 % pokles PSA oproti východiskovej hodnote. Podľa predchádzajúcej chemoterapie v anamnéze bol výsledný pomer pacientov s ≥ 50 % poklesom PSA 22,1 % v skupine bez predchádzajúcej chemoterapie a 23,2 % s predchádzajúcou chemoterapiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť enzalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách 3. fázy [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientov s progresívnym metastázujúcim karcinómom prostaty, u ktorých zlyhala androgénna depriváčna terapia [analog LHRH alebo po obojstrannej orchiektómii]. Do štúdie PREVAIL boli zahrnutí pacienti, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, zatiaľ čo do štúdie AFFIRM boli zahrnutí pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. Všetci pacienti pokračovali v liečbe analogom LHRH alebo predtým podstúpili obojstrannú orchiektómiu. V skupine s aktívnou liečbou bol Xtandi podávaný perorálne v dávke 160 mg denne. V oboch klinických skúšaniach užívali pacienti v kontrolnej skupine placebo a pacienti v skúšaní mohli, ale nemuseli užívať prednizón (maximálna povolená denná dávka bola 10 mg prednizónu alebo jej ekvivalent).

Zmeny sérových koncentrácií PSA samy o sebe, nie vždy predpovedajú klinický prínos. Preto sa v oboch štúdiách pacientom odporúčalo pokračovať v skúšanej liečbe až do dosiahnutia kritérií na ukončenie liečby, ktoré sú pre každé skúšanie uvedené nižšie.

Štúdia MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti bez predchádzajúcej chemoterapie)

Celkom 1 717 asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, bolo randomizovaných v pomere 1:1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 872) alebo placebo jedenkrát denne (N = 845). V klinickej štúdií bola povolená účasť pacientov s viscerálnym ochorením, pacientov s ľahkým až stredne ťažkým srdcovým zlyhávaním (triedy 1 alebo 2 podľa NYHA) v anamnéze a pacientov užívajúcich lieky znižujúce prah pre vznik epileptických záchvatov. Pacienti s výskytom epileptických záchvatov v anamnéze alebo pacienti s ochorením, ktoré by u nich mohlo zvýšiť náchylnosť na epileptické záchvaty a pacienti so stredne ťažkou až ťažkou bolesťou spôsobenou karcinómom prostaty boli zo skúšania vylúčení. Skúšaná liečba pokračovala až do progresie ochorenia (rádiologický dôkaz progresie, výskyt kostnej príhody alebo klinická progresia) a začiatku buď cytotoxickej chemoterapie alebo liečby iným skúmaným liekom alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Demografické údaje pacientov a základné charakteristiky ochorenia boli rovnovážne rozložené medzi liečebnými skupinami. Medián veku bol 71 rokov (rozsah 42-93) a rasová príslušnosť bola 77 % belošká, 10 % ázijská, 2 % černošká a 11 % iná alebo neznáma rasa. Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0 a 32 % pacientov malo výkonnostný stav ECOG 1. Východiskové hodnotenie bolesti bolo u 67 % pacientov 0-1 (asymptomatickí pacienti) a u 32 % pacientov 2-3 (mierne symptomatickí pacienti), podľa krátkeho inventáru bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (najsilnejšia bolesť za posledných 24 hodín na stupnici od 1 do 10). Približne 45 % pacientov malo merateľné ochorenie mäkkých tkanív pri vstupe do štúdie a 12 % pacientov malo viscerálne (pľúcne a/alebo pečenevé) metastázy.

Spoločné primárne ciele účinnosti boli celkové prežívanie a prežívanie bez rádiologickej progresie (radiographic progression-free survival, rPFS). Okrem primárnych spoločných cieľov bol prínos tiež hodnotený pomocou času do začatia cytotoxickej chemoterapie, najlepšej celkovej odpovede mäkkých tkanív, času do prvého výskytu kostnej príhody, odpovede PSA (≥ 50% zníženie oproti východiskovej hodnote), času do progresie PSA a času do zhoršenia celkového skóre FACT-P.

Rádiologická progresia bola hodnotená pomocou skúmaní sekvenčného zobrazovania podľa kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) (pre kostné lézie) a/alebo podľa kritérií

RECIST v 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (pre mäkké tkanivá). V analýze rPFS bolo použité centrálné schválené hodnotenie rádiologickej progresie.

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze celkového prežívania, keď bolo zaznamenaných 540 úmrtí, sa pri liečbe enzalutamidom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s užívaním placeba, s 29,4 % znížením rizika úmrtia [pomer rizík (HR) = 0,706, (95 % CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Aktualizovaná analýza prežívania bola vykonaná, keď bolo zaznamenaných 784 úmrtí. Výsledky z tejto analýzy boli v súlade s výsledkami predbežnej analýzy (Tabuľka 2, Obrázok 1). V aktualizovanej analýze 52 % pacientov liečených enzalutamidom a 81 % pacientov užívajúcich placebo dostalo následnú liečbu na metastázujúci karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (CRPC), ktorá môže predĺžiť celkové prežívanie.

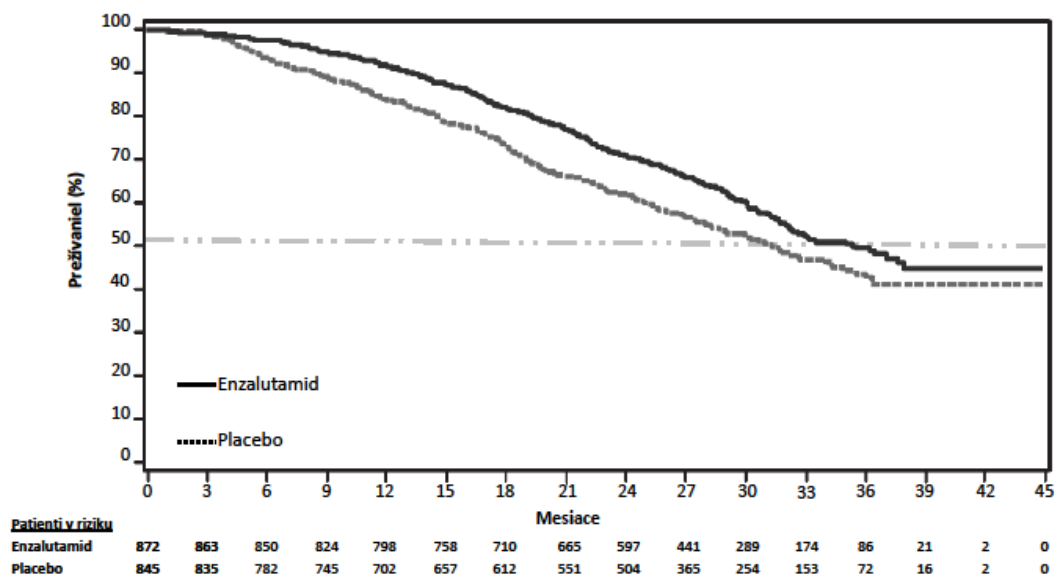
Tabuľka 2: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo užívajúcich placebo v štúdiu PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vopred špecifikovaná predbežná analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-hodnota ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza prežívania		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
P-hodnota ^a	0,0002	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

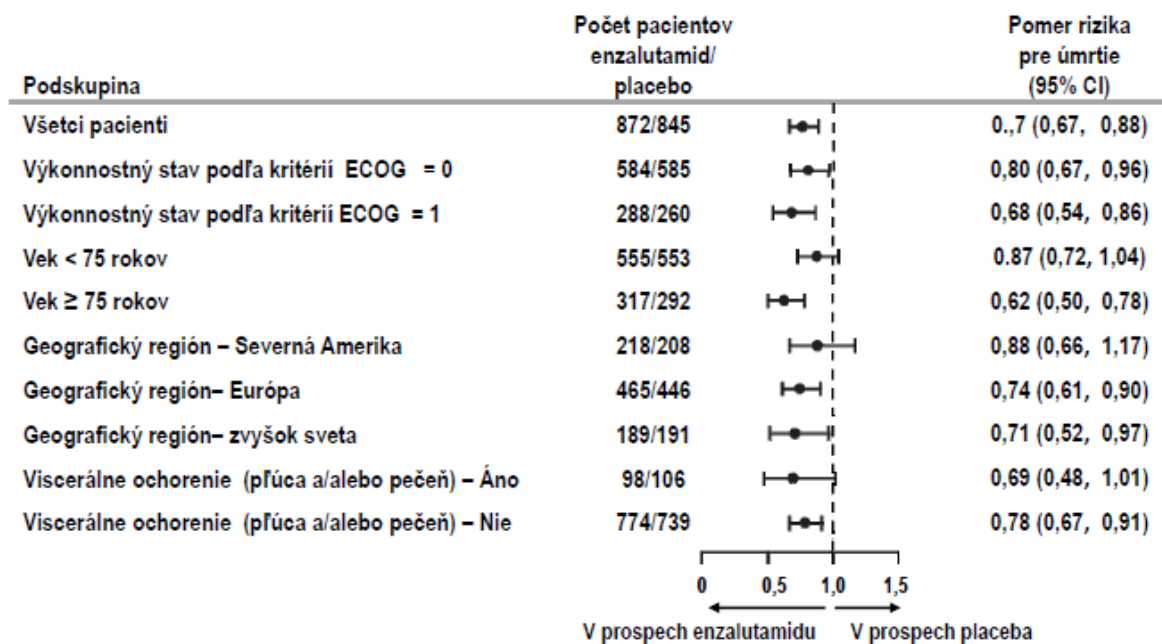
^a P-hodnota p odvodená z nestratifikovaného log-rank testu

^b Pomer rizík odvodený z nestratifikovaného modelu proporčných rizík. Pomer rizík < 1 v prospech enzalutamidu. NR, nedosiahnuté.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania na základe aktualizovanej analýzy prežívania v štúdiu PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)



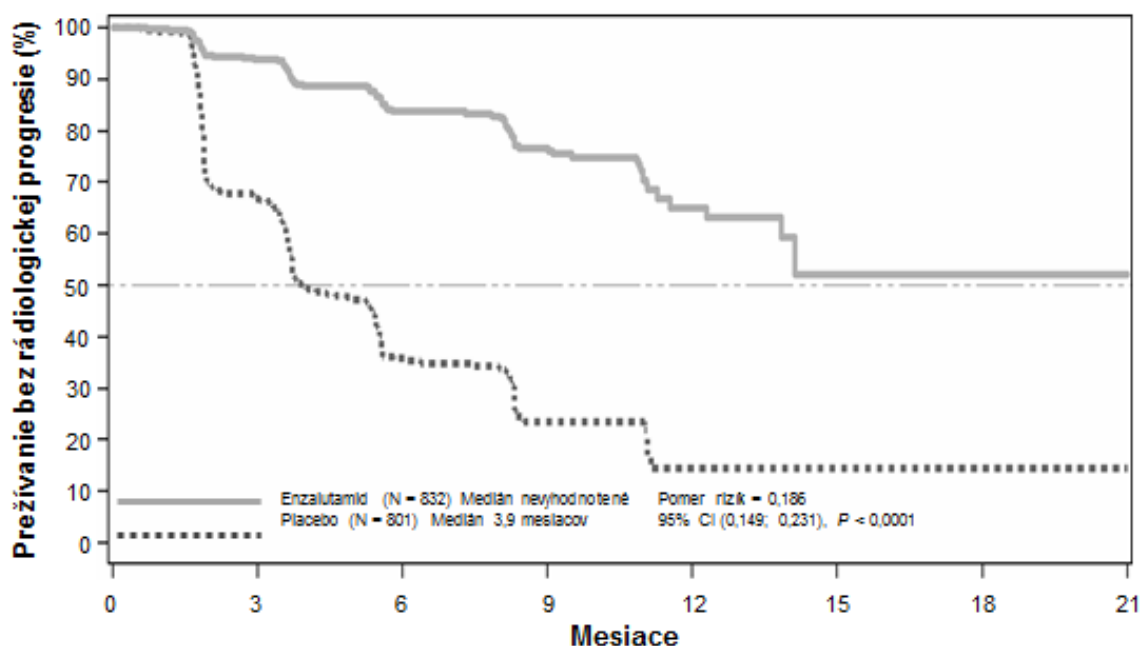
Obrázok 2: Aktualizovaná analýza celkového prežívania podľa podskupín: Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti v štúdiu PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)



Vo vopred špecifikovanej analýze rPFS bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 81,4 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0,186 (95 % CI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. U 118 (14 %) pacientov liečených enzalutamidom a 321 (40 %)

pacientov užívajúcich placebo sa vyskytla príhoda. Medián hodnoty rPFS nebol dosiahnutý (95 % CI: 13,8; nedosiahnuté) v skupine liečenej enzalutamidom a bol 3,9 mesiacov (95 % CI: 3,7; 5,4) v skupine užívajúcej placebo (Obrázok 3). Konzistentný prínos v rPFS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov (napr. vek, východiskový výkonnostný stav ECOG, východiskové hladiny PSA a LDH, Gleasonovo skóre pri diagnóze a viscerálne ochorenie pri skríningu). Vopred špecifikovaná analýza sledovania rPFS založená na hodnotení rádiologickej progresie skúšajúcim preukázala štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 69,3 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0.307 (95 % CI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Medián hodnoty rPFS bol 19,7 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,4 mesiacov v skupine s placebom.

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiologickej progresie v štúdiu PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)



Pacienti v riziku

Enzalutamid	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

V čase primárnej analýzy bolo randomizovaných 1 633 pacientov.

Okrem primárnych spoločných cieľov bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie aj nasledujúcich prospektívne definovaných cieľov.

Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 28,0 mesiacov pre pacientov liečených enzalutamidom a 10,8 mesiacov pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,350, 95 % CI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Podiel pacientov liečených enzalutamidom s merateľným ochorením na začiatku liečby, u ktorých sa zaznamenala objektivná odpoveď mäkkých tkanív, bol 58,8 % (95 % CI: 53,8; 63,7) v porovnaní s 5,0 % (95 % CI: 3,0; 7,7) u pacientov, ktorí užívali placebo. Absolútny rozdiel v objektivnej odpovedi mäkkých tkanív medzi skupinami s enzalutamidom a placebom bol 53,9 % (95 % CI: 48,5 %, 59,1 %, $p < 0,0001$). Kompletne odpovede sa hlásili u 19,7 % pacientov liečených enzalutamidom v porovnaní s 1,0 % pacientov, ktorí užívali placebo, a čiastočné odpovede boli hlásené u 39,1 % pacientov liečených enzalutamidom oproti 3,9 % pacientov užívajúcich placebo.

Enzalutamid výrazne znížil riziko výskytu prvej skeletálnej udalosti o 28 % [HR = 0,718 (95 % CI: 0,610; 0,844) p -hodnota $< 0,0001$]. Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach z dôvodu karcinómu prostaty, patologická fraktúra kostí,

kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu bolesti kostí. Analýza zahŕňala 578 skeletálnych udalostí, z toho v 389 prípadoch (66,3 %) išlo o rádioterapiu kostí, v 79 prípadoch (13,5 %) o kompresiu miechy, v 70 prípadoch (11,9 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 45 prípadoch (7,6 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 22 prípadoch (3,7 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

Pacienti liečení enzalutamidom preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, 78,0 % oproti 3,5 % (rozdiel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Medián času do progresie PSA podľa kritérií PCWG2 bol 11,2 mesiacov u pacientov liečených enzalutamidom a 2,8 mesiacov u pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,169, (95 % CI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Liečba enzalutamidom znížila riziko zhoršenia FACT-P skóre o 37,5 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Medián času do zhoršenia FACT-P bol 11,3 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,6 mesiacov v skupine s placebom.

785-CL-0222 (TERRAIN) štúdia (pacienti, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou)

Do štúdie TERRAIN bolo zaradených 375 pacientov predtým neliečených chemoterapiou a ani antiandrogénnou liečbou, ktorí boli randomizovaní buď na enzalutamid v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 184) alebo bikalutamid v dávke 50 mg jedenkrát denne (N = 191). Medián PFS bol 15,7 mesiaca u pacientov liečených enzalutamidom oproti 5,8 mesiaca u pacientov užívajúcich bikalutamid [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Prežívanie bez progresie bolo definované ako objektívny dôkaz progresie ochorenia podľa nezávislého centrálného röntgenologického hodnotenia, skeletárna príhoda, iniciácia novej protinádorovej liečby alebo smrť z akejkoľvek príčiny podľa toho, čo nastalo skôr.

Konzistentný prínos v PFS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov.

Štúdia CRPC2 (AFFIRM) (pacienti, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou)

Účinnosť a bezpečnosť enzalutamidu u pacientov s metastázujúcim CRPC, ktorí dostávali docetaxel a užívali analóg LHRH alebo podstúpili orchiektómiu, boli hodnotené v randomizovanom, placebom kontrolovanom multicentrickom klinickom skúšaní fázy 3. Celkovo bolo randomizovaných 1 199 pacientov v pomere 2:1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne ($n = 800$) alebo na placebo jedenkrát denne ($n = 399$). Pacienti mohli, ale nemuseli užívať prednizón (maximálna povolená denná dávka bola 10 mg prednizónu alebo jej ekvivalent). Pacienti randomizovaní do niektorej zo skupín pokračovali v liečbe až do vzniku progresie ochorenia (definovaného ako rádiologicky potvrdená progresia alebo výskyt kostnej príhody) a začiatku novej systémovej protinádorovej liečby, pri neakceptovateľnej toxicite alebo nutnosti prerušenia liečby.

Nasledujúce demografické údaje pacientov a základné charakteristiky ochorenia boli rovnovážne rozložené medzi liečebnými skupinami. Medián veku bol 69 rokov (rozsah 41-92) a rasová príslušnosť bola 93 % belošská, 4 % černošská, 1 % ázijská a 2 % iná. ECOG skóre výkonnostného stavu bolo 0-1 u 91,5 % pacientov a 2 u 8,5 % pacientov; 28 % malo priemerné skóre bolesti (Brief Pain Inventory Score) ≥ 4 (priemer najhoršej pacientmi uvádzanej bolesti počas predchádzajúcich 24 hodín vypočítaný za obdobie siedmich dní pred randomizáciou). Väčšina (91 %) pacientov mala metastázy do kostí a 23 % pacientov malo viscerálne pľúcne a/alebo pečenné postihnutie. Pri vstupe do štúdie malo 41 % randomizovaných pacientov len progresiu PSA, kým 59 % pacientov malo rádiologickú progresiu. Na začiatku bolo päťdesiatjeden percent (51 %) pacientov liečených bisfosfonátmi.

Zo štúdie AFFIRM boli vylúčení pacienti s ochoreniami, ktoré ich predisponovali k vzniku epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) a užívajúci lieky, ktoré znižujú prah citlivosti pre vznik epileptického záchvatu, ako aj pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením ako nekontrolovaná hypertenzia, infarkt myokardu v nedávnej anamnéze alebo nestabilná angína, zlyhanie srdca triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (ak nebola ejekčná frakcia $\geq 45\%$),

klinicky signifikantné ventrikulárne arytmie alebo atrioventrikulárnu blokádu (bez permanentného kardiostimulátora).

Protokolom vopred špecifikovaná predbežná analýza po 520 úmrtiach ukázala štatisticky významnú superioritu v celkovom prežívaní u pacientov liečených enzalutamidom oproti placebo (Tabuľka 3 a Obrázky 4 a 5).

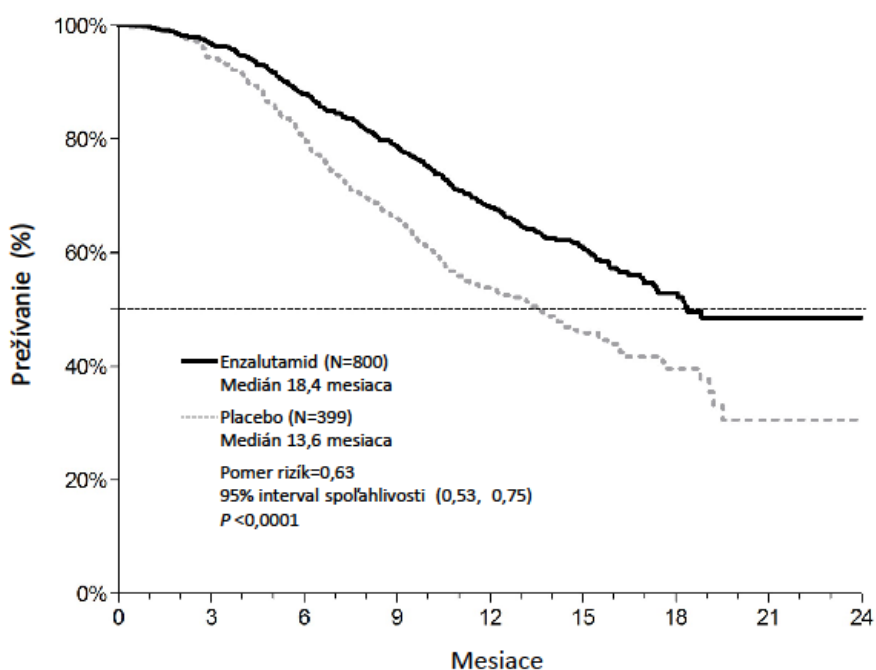
Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo placebo v štúdiu AFFIRM (Intent –to-Treat analýza)

	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % CI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P-hodnota ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,631 (0,529 - 0,752)	

^a P-hodnota vychádza z log-rank testu stratifikovaného podľa ECOG skóre výkonnostného stavu (0-1 vs. 2) a priemerného skóre bolesti (< 4 vs. ≥ 4)

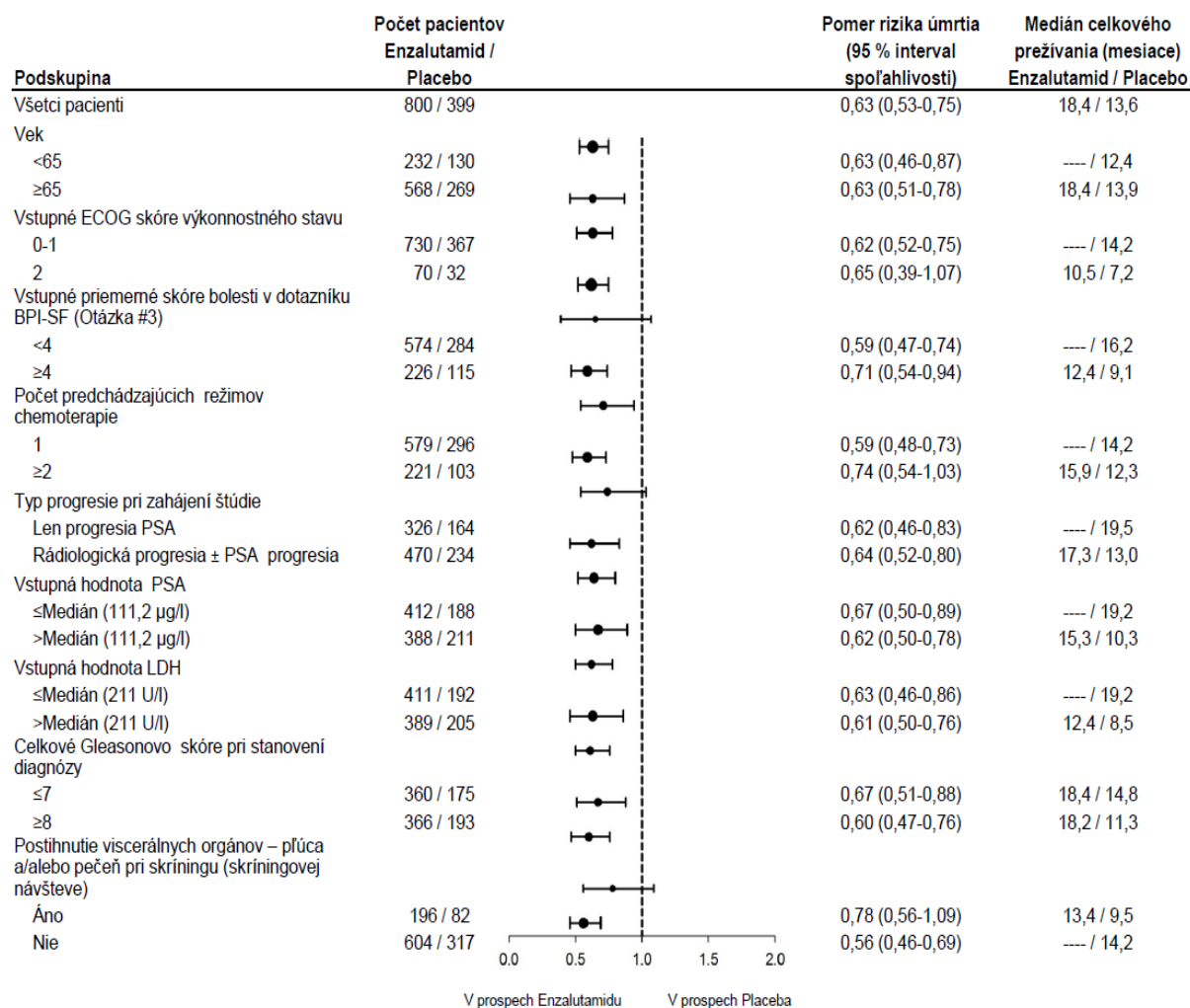
^b Pomer rizík (Hazard Ratio) vychádza zo stratifikovaného modelu proporčných rizík. Pomer rizík < 1 znamená lepší efekt enzalutamidu
NR, nedosiahnuté

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdiu AFFIRM (ITT analýza)



Enzalutamid	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Obrázok 5: Celkové prežívanie podľa podskupín v štúdií AFFIRM – Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



ECOG: Východná spolupracujúca onkologická skupina; BPI-SF: krátka forma dotazníka bolesti;
PSA: prostatický špecifický antigén

Okrem pozorovaného zlepšenia celkového prežívania aj hlavné sekundárne ciele (progresia PSA, prežívanie bez rádiologickej progresie a čas do prvej kostnej príhody) preferovali enzalutamid a boli štatisticky významné po úprave pre viacnásobné testovanie.

Prežívanie bez rádiologickej progresie hodnotené skúšajúcim podľa kritérií RECIST v 1.1 pre mäkké tkanivá a podľa výskytu 2 alebo viacerých kostných lézií na snímku kostí bolo 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 2,9 mesiaca pre pacientov, ktorí užívali placebo (HR = 0,404; 95 % CI: [0,350 – 0,466]; p < 0,0001). Analýza zahŕňala 216 úmrtí bez potvrdenej progresie a 645 potvrdených príhod progresie, z ktorých v 303 prípadoch (47 %) išlo o progresiu do mäkkých tkanív, v 268 prípadoch (42 %) o kostnú progresiu a v 74 prípadoch (11 %) išlo súčasne o lézie v mäkkých tkanivách aj v kostiach.

Potvrdený 50 % alebo 90 % pokles PSA bol prítomný u 54,0 % a 24,8 % pacientov, ktorí užívali enzalutamid a 1,5 % a 0,9 % pacientov užívajúcich placebo (p < 0,0001). Medián času do progresie PSA bol 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 3,0 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,248, 95 % CI: [0,204 – 0,303]; p < 0,0001).

Medián času do prvej skeletálnej udalosti bol 16,7 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 13,3 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,688, 95 % CI: [0,566 – 0,835]; p < 0,0001). Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach, patologická fraktúra kostí, kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu

bolesti kostí. Analýza zahŕňala 448 skeletálnych udalostí, z toho v 227 prípadoch (62 %) išlo o rádioterapiu kostí, v 95 prípadoch (21 %) o kompresiu miechy, v 47 prípadoch (10 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 36 prípadoch (8 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 7 prípadoch (2 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

Štúdia 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateróne u pacientov s metastatickým CRPC)

Išlo o štúdiu u 214 pacientov s progredujúcim metastatickým CRPC v jednej skupine, ktorí po liečbe abiraterón acetátom a prednizónom, ktorá trvala najmenej 24 týždňov, dostávali enzalutamid (160 mg raz denne). Medián rPFS (prežitie bez rádiologickej progresie, hlavný cieľ štúdie) bol 8,1 mesiaca (95 % CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebol dosiahnutý. PSA odpoveď (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote) bola 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6.).

U 145 pacientov, ktorí predtým dostávali chemoterapiu, bol medián rPFS 7,9 mesiaca (95 % CI: 5,5, 10,8). PSA odpoveď bola 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9).

U 69 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie bol medián rPFS 8,1 mesiaca (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA odpoveď bola 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Hoci u niektorých pacientov bola odpoveď na liečbu enzalutamidom po abirateróne obmedzená, dôvod tohto zistenia nie je v súčasnosti známy. Dizajn štúdie nemôže ani identifikovať pacientov, u ktorých je pravdepodobný prínos, a ani poradie, v ktorom má byť optimálne sekvenčne podávaný enzalutamid a abiraterón.

Starší ľudia

Z 1 671 pacientov v klinickom skúšaní fázy 3 užívajúcich enzalutamid malo 1 261 (75 %) viac ako 65 rokov a 516 pacientov (31 %) malo viac ako 75 rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi týmito staršími a mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre enzalutamid vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pri karcinóme prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je málo rozpustný vo vode. Rozpustnosť enzalutamidu sa zvyšuje pomocou kaprylokaproyl makrogolglyceridov ako emulgátorov/surfaktantov. V predklinických štúdiách absorpcia enzalutamidu stúpla, keď bol rozpustený v kaprylokaproyl makrogolglyceridoch.

Farmakokinetika enzalutamidu bola hodnotená u pacientov s karcinómom prostaty a u zdravých mužov. Priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) enzalutamidu u pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky je 5,8 dní (rozsah 2,8 až 10,2 dní) a rovnovážny stav sa dosiahne približne za jeden mesiac. Pri dennom perorálnom podávaní dôjde k nahromadeniu enzalutamidu na úroveň približne 8,3-násobku jednorazovej dávky. Výkyvy v plazmatických koncentráciách počas dňa sú nízke (pomer najvyššej a najnižšej hodnoty je 1,25). Klírens enzalutamidu sa uskutočňuje primárne cez pečenný metabolizmus, pričom dochádza k vytvoreniu aktívneho metabolitu, ktorý je rovnako aktívny ako enzalutamid a cirkuluje približne v rovnakej plazmatickej koncentrácii.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) enzalutamidu boli u pacientov pozorované za 1 až 2 hodiny po podaní. Na základe bilančnej štúdie celkového príjmu a výdaja u ľudí sa odhaduje absorpcia enzalutamidu po perorálnom podaní na úrovni najmenej 84,2 %. Enzalutamid nie je substrátom efluxových transportérov P-gp alebo BCRP. V rovnovážnom stave sú priemerné hodnoty C_{max} pre enzalutamid 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % variačný koeficient [CV]) a 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV) pre jeho aktívny metabolit.

Jedlo nemá žiadny klinicky významný účinok na mieru absorpcie. V klinických skúšaní bolo Xtandi podávané bez ohľadu na príjem potravy.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem (V/F) enzalutamidu u pacientov po jednorazovej perorálnej dávke je 110 litrov (29 % CV). Distribučný objem enzalutamidu je väčší než objem celkovej telesnej vody, čo poukazuje na jeho extenzívnu extravaskulárnu distribúciu. Štúdie na hlodavcoch ukazujú, že enzalutamid a jeho aktívny metabolit môžu prestupovať cez hematoencefalickú bariéru.

Enzalutamid je z 97 % až 98 % viazaný na plazmatické proteíny, primárne albumín. Aktívny metabolit je z 95 % viazaný na plazmatické proteíny. *In vitro* nedošlo k žiadnemu vytesneniu z väzby na proteín medzi enzalutamidom a inými vysoko viazanými liekmi (warfarín, ibuprofen a kyselina salicylová).

Biotransformácia

Enzalutamid sa metabolizuje extenzívne. V ľudskej plazme sú prítomné dva hlavné metabolity: N-dezmetyl enzalutamid (aktívny) a derivát kyseliny karboxylovej (neaktívny). Enzalutamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4/5 (pozri časť 4.5), obidva enzýmy majú svoju úlohu v tvorbe aktívneho metabolitu. *In vitro* sa N-dezmetyl enzalutamid metabolizuje na metabolit kyseliny karboxylovej prostredníctvom karboxylesterázy 1, ktorá tiež hrá menšiu úlohu v metabolizme enzalutamidu na metabolit kyseliny karboxylovej. N-dezmetyl enzalutamid sa *in vitro* nemetabolizoval prostredníctvom enzýmov CYP.

V podmienkach klinického používania je enzalutamid silným induktorom CYP3A4, stredne silným induktorom CYP2C9 a CYP2C19 a nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Priemerný klírens (CL/F) enzalutamidu u pacientov sa pohybuje od 0,520 do 0,564 litra/hodinu.

Po perorálnom podaní ¹⁴C-enzalutamidu sa do 77 dní po užití zachytilo 84,6 % rádioaktivity: 71,0 % sa zachytilo v moči (primárne ako inaktívny metabolit so stopovými množstvami enzalutamidu a aktívneho metabolitu) a 13,6 % sa zachytilo v stolici (0,39 % dávky ako nezmenený enzalutamid).

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid nie je substrátom pre OATP1B1, OATP1B3 alebo OCT1 a N-dezmetyl enzalutamid nie je substrátom pre P-gp alebo BCRP.

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid a jeho hlavné metabolity neinhibujú nasledujúce transportéry pri klinicky relevantných koncentráciách: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 alebo OAT1.

Linearita

Nie sú pozorované žiadne významné odchýlky proporcionality dávky mimo rozsahu dávok 40 až 160 mg. Rovnovážne C_{min} hodnoty enzalutamidu a aktívneho metabolitu u jednotlivých pacientov zostávali konštantné počas viac než jedného roka chronickej liečby, čo po dosiahnutí rovnovážneho stavu preukazuje časovo lineárnu farmakokinetiku.

Porucha funkcie obličiek

Formálne neboli pre enzalutamid uskutočnené žiadne štúdie pri poruche funkcie obličiek. Pacienti so sérovým kreatinínom > 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) boli z klinického skúšania vyradení. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s vypočítanými hodnotami klírensu kreatinínu (CrCL) ≥ 30 ml/min (stanovené vzorcom podľa Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebol hodnotený u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) alebo ochorením obličiek v koncovom štádiu a pri liečbe týchto pacientov sa odporúča opatrnosť. Je nepravdepodobné, že by bol enzalutamid signifikantne odstránený použitím intermitentnej hemodialýzy alebo kontinuálnou ambulatnou peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene nemala výrazný vplyv na celkovú expozíciu enzalutamidu alebo jeho aktívneho metabolitu. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene bol biologický polčas

enzalutamidu v porovnaní so zdravou kontrolou dvojnásobný (10,4 dňa v porovnaní s 4,7 dňami), čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách. Farmakokinetika enzalutamidu bola skúmaná u subjektov so vstupným ľahkou ($n = 6$), stredne ťažkou ($n = 8$) alebo ťažkou ($n = 8$) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughovej trieda A, B alebo C) a u 22 porovnateľných subjektov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednorazovej perorálnej 160 mg dávky enzalutamidu pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene sa AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} sa zvýšila o 24 % a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC enzalutamidu zvýšila o 29 % a C_{max} sa znížila o 11 % a AUC enzalutamidu u subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 5 % a C_{max} sa znížila o 41 % v porovnaní so zdravými subjektmi v kontrolnej skupine. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 14 % a C_{max} sa zvýšila o 19 %, u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 14 % a C_{max} sa znížila o 17 % a u subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 34 % a C_{max} sa znížila o 27 % v porovnaní so zdravými subjektmi v kontrolnej skupine.

Rasa

Väčšina pacientov v klinických skúšaní (> 84 %) patrila k beloške rase. Na základe farmakokinetických údajov zo štúdie u japonských pacientov s karcinómom prostaty nebol nájdený žiaden klinicky významný rozdiel v expozícii medzi Japoncami a belochmi. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov na vyhodnotenie možných rozdielov vo farmakokinetike u iných rás.

Starší ľudia

V populačnej farmakokinetickej analýze nebol pozorovaný žiadny klinicky relevantný vplyv veku na farmakokinetiku enzalutamidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie enzalutamidu gravidným myšiam viedlo k zvýšenému výskytu embryofetálnych úmrtí, vonkajších a kostrových zmien. Neboli uskutočnené štúdie reprodukčnej toxicity enzalutamidu, ale v štúdiách na potkanoch (4 a 26 týždňov) a psoch (4, 13 a 39 týždňov) boli zaznamenané atrofia, aspermia/hypospermia a hypertrofia/hyperplázia v reprodukčnom systéme, čo je v súlade s farmakologickým účinkom enzalutamidu. V štúdiách na myšiach (4 týždne), potkanoch (4 a 26 týždňov) a psoch (4, 13 a 39 týždňov) boli prítomné zmeny na reprodukčných orgánoch spojené s podávaním enzalutamidu ako zníženie hmotnosti orgánov s atrofiou prostaty a nadsemenníka. Hypertrofia a/alebo hyperplázia Leydigových buniek boli pozorované u myší (4 týždne) a psov (39 týždňov). Ďalšie zmeny na reprodukčných tkanivách zahŕňali hypertrofiu/hyperpláziu hypofýzy a atrofiu semenných mechúrikov u potkanov a testikulárnu hypospermiu a degeneráciu semenotvorných tubulov u psov. Rozdiely medzi pohlaviami boli zaznamenané pri prsných žľazách potkanov (atrofia u samcov a lobulárna hyperplázia u samíc). Zmeny na reprodukčných orgánoch oboch druhov boli v súlade s farmakologickými účinkami enzalutamidu a úplne alebo čiastočne vymizli po 8-týždňovom období zotavovania. Ani u jedného druhu neboli prítomné žiadne významné zmeny v klinickej patológii alebo histopatológii žiadneho iného orgánového systému, vrátane pečene.

Štúdie na gravidných potkanoch ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity sú prenášané na plody. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného ^{14}C -enzalutamidu potkanom v 14. deň tehotenstva v dávke 30 mg/kg (~1,9 násobok maximálnej dávky indikovanej u ľudí) bola maximálna rádioaktivita v plode dosiahnutá 4 hodiny po podaní a bola nižšia ako rádioaktivita v plazme matky v pomere tkanivo/plazma 0,27. Rádioaktivita v plode klesla na 0,08 násobok maximálnej koncentrácie za 72 hodín po podaní.

Štúdie na dojčiacich potkanoch ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity sú vylučované do mlieka potkanov. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného ^{14}C -enzalutamidu dojčiacim potkanom v dávke 30 mg/kg (~1,9 násobok maximálnej dávky indikovanej u ľudí) bola maximálna rádioaktivita v mlieku dosiahnutá 4 hodiny po podaní a bola vyššia až do 3,54 násobku rádioaktivity v plazme matky. Výsledky štúdie tiež ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity prechádzajú cez mlieko do tkanív dojčených potkanov a následne sú eliminované.

Enzalutamid nevyvolával mutácie v teste mikrobiálnej mutagenézy (Ames) a nebol klastogénny ani v *in vitro* cytogenetickom teste s lymfómovými bunkami myší ani v *in vivo* mikronukleárnom teste u myší. Neboli uskutočnené dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu enzalutamidu. Enzalutamid nebol *in vitro* fototoxický.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kaprylokaproyl-makrogol-8-glyceridy
butylhydroxyanizol (E320)
butylhydroxytoluén (E321)

Obal kapsuly

želatína
sorbitol - roztok sorbitolu
glycerol
oxid titaničitý (E171)
čistená voda

Potlačová farba

čierny oxid železa (E172)
polyvinylacetátftalát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierový rozkladací obal s polyvinylchlorid (PVC) / polychlórtrifluóretylén (PCTFE)/ hliníkovým blistrom po 28 mäkkých kapsúl. Každé balenie obsahuje 4 puzdrá (112 mäkkých kapsúl).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/846/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety

Žlté okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným označením E 40.

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením E 80.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xtandi je indikovaný na:

- liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (CRPC) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej deprivatívnej terapie, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- liečbu metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu enzalutamidom majú začať a vykonávať dohľad špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny prostaty.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 160 mg enzalutamidu (štyri 40 mg filmom obalené tablety alebo dve 80 mg filmom obalené tablety) podaná perorálne jedenkrát denne.

Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Ak pacient neužije Xtandi v obvyklom čase, predpísanú dávku má užiť podľa možnosti čo najskôr. Ak pacient vynechá dávku počas celého dňa, v liečbe má pokračovať nasledujúci deň užitím obvyklej dennej dávky.

Ak sa u pacienta vyskytne toxicita 3. stupňa alebo vyššia alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na 2. stupeň alebo nižší, potom sa má v liečbe pokračovať užívaním rovnakej alebo ak je to potrebné redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg).

Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP2C8

Ak je to možné, treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP2C8. Ak je pacientovi potrebné súbežne podávať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka enzalutamidu na 80 mg jedenkrát denne. Ak bolo podávanie silného inhibítora CYP2C8 ukončené, má sa dávka enzalutamidu upraviť na dávku používanú pred začatím podávania silného inhibítora CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughovej trieda A, B alebo C) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný predĺžený biologický polčas enzalutamidu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pri ochorení obličiek v koncovom štádiu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie enzalutamidu sa netýka detí a dospievajúcich v indikácii, ktorou je liečba metastázujúceho CRPC u dospelých mužov.

Spôsob podávania

Xtandi je určený na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa nemajú žuvať alebo rozpúšťať, ale sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu potenciálne otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko epileptického záchvatu

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Xtandi pacientom s anamnézou záchvatov alebo s inými predisponujúcimi faktormi, ktoré okrem iných, zahŕňajú existujúce poranenia mozgu, mŕtvicu, primárne nádory alebo mozgové metastázy alebo alkoholizmus. Okrem toho sa riziko epileptického záchvatu môže zvýšiť u pacientov, ktorí súbežne používajú lieky znižujúce prah pre vznik záchvatov. Rozhodnutie či pokračovať v liečbe u pacientov, u ktorých došlo k vzniku záchvatov, sa má zvážiť prípad od prípadu.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

Zriedkavo boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) u pacientov liečených Xtandi (pozri časť 4.8). PRES je zriedkavá reverzibilná neurologická porucha, ktorá sa môže prejaviť rýchlo sa rozvíjajúcimi príznakmi vrátane epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmätenosti, slepoty, iných vizuálnych porúch a neurologických porúch s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, prednostne magnetickou rezonanciou (MRI). U pacientov, u ktorých sa vyskytol PRES sa odporúča prerušenie liečby Xtandi.

Súbežné použitie s ďalšími liekmi

Enzalutamid je silný enzýmový induktor a môže spôsobiť stratu účinnosti mnohých bežne používaných liekov (pozri príklady v časti 4.5). Preto sa majú pred začiatkom liečby enzalutamidom skontrolovať súbežne používané lieky. Obvykle je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu enzalutamidu s liekmi, ktoré sú senzitívnymi substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a ak nie je možné urobiť jednoduchú zmenu dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií.

Treba sa vyhýbať súbežnému podávaniu lieku s warfarínom a antikoagulanciami kumarínového typu. Ak sa Xtandi podáva súbežne s antikoagulanciom metabolizovaným CYP2C9 (ako sú warfarín alebo acenokumarol), je potrebné dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť je potrebná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože enzalutamid nebol v tejto skupine pacientov skúmaný.

Ťažká porucha funkcie pečene

Predĺžený biologický polčas enzalutamidu bol pozorovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách. Klinický význam tohto pozorovania zostáva neznámy. Predpokladá sa ale predĺžený čas na dosiahnutie rovnovážneho stavu koncentrácií, a že sa môže predĺžiť čas maximálneho farmakologického účinku, rovnako ako čas nástupu a poklesu indukcie enzýmov (pozri časť 4.5).

Nedávne kardiovaskulárne poruchy

Klinické štúdie 3. fázy nezahŕňali pacientov s nedávnym infarktomyokardu (počas posledných 6 mesiacov) alebo nestabilnou angínou (počas posledných 3 mesiacov), srdcovým zlyhávaním III. alebo IV. triedy podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) s výnimkou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) ≥ 45 %, bradykardiou alebo nekontrolovanou hypertenziou. To je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní Xtandi týmto pacientom.

Androgén - deprivačná liečba môže predlžovať QT interval.

Pred začiatkom liečby Xtandi má lekár zvážiť pomer prínosu a rizika, vrátane rizika Torsade de pointes, u pacientov s rizikovými faktormi na predĺženie QT intervalu v anamnéze a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.5).

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súbežného použitia Xtandi s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená. Súbežné podávanie enzalutamidu nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu (pozri časť 4.5); nemožno však vylúčiť zvýšenie výskytu neutropénie vyvolanej docetaxelom.

Reakcie precitlivosti

Pri enzalutamide boli pozorované reakcie precitlivosti prejavujúce sa príznakmi, ako napríklad opuch jazyka, opuch pery a opuch hltana (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Schopnosť iných liekov ovplyvniť expozície enzalutamidu

Inhibítory CYP2C8

CYP2C8 zohráva významnú úlohu v eliminácii enzalutamidu a v tvorbe jeho aktívneho metabolitu. Po perorálnom podaní silného inhibítora CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne) zdravým mužom sa AUC enzalutamidu zvýšila o 362 %, zatiaľ čo sa C_{max} enzalutamidu znížila o 18 %. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu sa AUC zvýšila o 77 %, zatiaľ čo C_{max} sa znížila o 19 %. Počas liečby enzalutamidom je potrebné vyhýbať sa použitiu silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil) alebo ich treba používať so zvýšenou opatrnosťou. Ak sa

pacientom musí súbežne podať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka enzalutamidu na 80 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Inhibítory CYP3A4

CYP3A4 zohráva v metabolizme enzalutamidu druhoradú úlohu. Po perorálnom podaní silného inhibítora CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jedenkrát denne) zdravým mužom sa zvýšila AUC enzalutamidu o 41 %, C_{max} zostala nezmenená. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu sa AUC zvýšila o 27 %, zatiaľ čo C_{max} zostala opäť nezmenená. Pri súbežnom podávaní Xtandi s inhibítormi CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

Po perorálnom podaní stredne silného induktora CYP2C8 a silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia, AUC súčtu enzalutamidu a aktívneho metabolitu sa znížila o 37 %, zatiaľ čo C_{max} zostala nezmenená. Pri súbežnom podávaní Xtandi s induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Schopnosť enzalutamidu ovplyvniť expozície iných liekov

Indukcia enzýmov

Enzalutamid je silný enzýmový induktor a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sú očakávané interakcie s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Môže dôjsť k značnému zníženiu plazmatických koncentrácií, a tým k strate alebo redukcii klinického účinku. Existuje tiež riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov. Enzýmy, ktoré môžu byť indukované zahŕňajú CYP3A v pečeni a čreve, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridín 5'-difosfoglukuronyltransferázu (UDP-glukuronid konjugujúce enzýmy). Môže tiež dôjsť k indukcii transportnej bielkoviny P-gp a pravdepodobne aj iných transportérov, napr. viacliekového rezistentného proteínu 2 (MRP2), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1).

In vivo štúdie ukázali, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a stredne silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Súčasné podávanie enzalutamidu (160 mg jedenkrát denne) s jednorazovými perorálnymi dávkami senzitivných CYP substrátov u pacientov s karcinómom prostaty viedlo k 86 % zníženiu AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56 % zníženiu AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9) a 70 % zníženiu AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). Podobne mohla byť indukovaná aj UDP1A1. V klinickej štúdiu u pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu nemal Xtandi (160 mg jedenkrát denne) klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu (75 mg/m² infúziou každé 3 týždne). Hodnota AUC docetaxelu sa znížila o 12 % [geometrický priemer (GMR) = 0,882 (90 % IS: 0,767; 1,02)] zatiaľ čo hodnota C_{max} sa znížila o 4 % [GMR = 0,963 (90 % IS: 0,834; 1,11)].

Očakávané sú interakcie s niektorými liekmi, ktoré sú eliminované cez metabolizmus alebo aktívny transport. Ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a nie sú možné jednoduché zmeny dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií, takéto lieky sa nemajú používať alebo sa majú používať s opatrnosťou. Riziko poškodenia pečene po podaní paracetamol sa očakáva, že bude vyššie u pacientov, ktorí sú súbežne liečení induktormi enzýmov.

Skupiny liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené (avšak nie sú obmedzené iba na tieto skupiny), zahŕňajú:

- analgetiká (napr. fentanyl, tramadol),
- antibiotiká (napr. klaritromycín, doxycyklín),
- protinádorové lieky (napr. kabazitaxel),
- antikoagulačnými (napr. acenokumarol, warfarín),
- antiepileptiká (napr. karbamazepín, klonazepam, fenytoín, primidon, kyselina valproová),
- antipsychotiká (napr. haloperidol),
- betablokátoary (napr. bisoprolol, propranolol),
- blokátory kalciového kanála (napr. diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil),

- srdcové glykozidy (napr. digoxín),
- kortikosteroidy (napr. dexametazón, prednizolón),
- HIV antivirotiká (napr. indinavir, ritonavir),
- hypnotiká (napr. diazepam, midazolam, zolpidem),
- statíny metabolizované CYP3A4 (napr. atorvastatín, simvastatín),
- hormóny štítnej žľazy (napr. levotyroxín).

Celkové indukčné schopnosti enzalutamidu sa nemusia prejaviť skôr ako približne 1 mesiac od začatia liečby, kedy sa dosiahnu stabilné plazmatické koncentrácie enzalutamidu, hoci niektoré indukčné účinky sa môžu prejaviť aj skôr. U pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1 sa má zhodnotiť možná strata farmakologických účinkov (alebo zosilnenie účinkov v prípadoch, kedy sa tvoria aktívne metabolity) počas prvého mesiaca liečby enzalutamidom a ak je to potrebné, má sa zvážiť úprava dávkovania. Vzhľadom na dlhý polčas enzalutamidu (5,8 dní, pozri časť 5.2) môžu po prerušení užívania enzalutamidu jeho účinky na enzýmy pretrvávať mesiac alebo aj dlhšie. Pri ukončení liečby enzalutamidom môže byť potrebné postupné znižovanie dávky súčasne podávaného lieku.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jedenkrát denne) nespôsobil klinicky významnú zmenu AUC alebo C_{max} kofeínu (substrát CYP1A2) alebo pioglitazónu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazónu sa zvýšila o 20 %, kým C_{max} sa znížila o 18 %. Hodnota AUC kofeínu sa znížila o 11 % a C_{max} sa znížila o 4 %. Pri súbežnom podávaní substrátu CYP1A2 alebo CYP2C8 s liekom Xtandi nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Substráty P-gp

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid môže byť inhibítorom efluxového transportéra P-gp. Účinok enzalutamidu na substráty P-gp nebol hodnotený *in vivo*; avšak v podmienkach klinického použitia môže byť enzalutamid induktorom P-gp cez aktiváciu pregnánového nukleárneho receptora (PXR). Lieky s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín) sa majú pri súbežnom podávaní s liekom Xtandi používať opatrne a pre zachovanie optimálnych plazmatických koncentrácií môže byť potrebná úprava dávkovania.

Substráty BCRP, MRP2, OAT3 a OCT1

Na základe *in vitro* údajov nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP a MRP2 (v čreve), rovnako ako aj inhibíciu transportéra organického aniónu 3 (OAT3) a transportéra organického kationu 1 (OCT1) (systémovo). Teoreticky je možná indukcia aj týchto transportérov, ale výsledný efekt je v súčasnosti neznámy.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Kvôli súvislosti androgén–deprivačnej liečby s predĺžením QT intervalu sa má dôkladne zvážiť súbežné používanie Xtandi s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a liečba liekmi, ktoré môžu vyvolať Torsade de pointes, ako antiarytmiká triedy I A (napr. chinidín, dizopyramid), triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacín, antipsychotiká a ďalšie (pozri časť 4.4.).

Vplyv jedla na expozíciu enzalutamidu

Jedlo nemá žiadny klinicky významný vplyv na rozsah účinku enzalutamidu. V klinických skúšaníach bol liek Xtandi podávaný bez ohľadu na príjem potravy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Nie sú k dispozícii údaje o použití Xtandi počas gravidity a tento liek nie je určený na použitie u žien vo fertilnom veku. Tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu alebo aj prípadný potrat, ak ho užívajú ženy, ktoré sú gravidné (pozri časť 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či sú enzalutamid alebo jeho metabolity prítomné v sperme. Počas liečby enzalutamidom a 3 mesiace po nej je potrebné pri pohlavnom styku pacienta s gravidnou ženou používať kondóm. Ak má pacient pohlavný styk so ženou vo fertilnom veku, musí počas liečby a 3 mesiace po nej používať kondóm a ďalšiu formu antikoncepcie. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Enzalutamid nie je určený na použitie u žien. Enzalutamid je kontraindikovaný u žien, ktoré sú alebo môžu byť gravidné (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Enzalutamid nie je určený na použitie u žien. Nie je známe, či je enzalutamid prítomný v ľudskom mlieku. Enzalutamid a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že enzalutamid ovplyvnil reprodukčný systém u samcov potkanov a psov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enzalutamid má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože boli hlásené psychiatrické a neurologické príhody, vrátane epileptického záchvatu (pozri časť 4.8). Pacienti s anamnézou záchvatov alebo s inými predisponujúcimi faktormi (pozri časť 4.4) majú byť poučení o riziku pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Nevykonali sa žiadne štúdie preukazujúce účinky enzalutamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú asténia/únava, návaly tepla, bolesť hlavy a hypertenzia. Medzi ďalšie významné nežiaduce reakcie patria pády, nepatologické zlomeniny, poruchy kognitívnych funkcií a neutropénia.

Epileptický záchvat sa vyskytol u 0,5 % pacientov liečených enzalutamidom, 0,1 % pacientov užívajúcich placebo a 0,3 % pacientov liečených bikalutamidom.

Boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) u pacientov liečených enzalutamidom (pozri časť 4.4).

Prehľad nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú zoradené podľa frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v klesajúcom poradí závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v kontrolovaných klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: leukopénia, neutropénia, neznáme*: trombocytopenia.
Poruchy imunitného systému	Neznáme*: opuch jazyka, opuch pery, opuch hltana.
Psychické poruchy	Časté: úzkosť, menej časté: zrakové halucinácie.
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy, časté: zhoršenie pamäti, amnézia, poruchy pozornosti, syndróm nepokojných nôh, menej časté: poruchy kognitívnych funkcií, epileptický záchvat, neznáme*: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme*: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5).
Poruchy ciev	Veľmi časté: návaly tepla, hypertenzia.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme*: nauzea, vracanie, hnačka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: suchá koža, svrbenie, neznáme*: vyrážka.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté: zlomeniny**, neznáme*: myalgia, svalové spazmy, svalová slabosť, bolesť chrbta.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté: gynekomastia.
Celkové poruchy	Veľmi časté: asténia/únava.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: pády.

*Spontánne hlásenia z praxe po uvedení lieku na trh

**Zahŕňa všetky zlomeniny s výnimkou patologických zlomenín

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytol epileptický záchvat u 11 pacientov (0,5 %) z 2 051 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, zatiaľ čo epileptický záchvat sa vyskytol u jedného pacienta (< 0,1 %) dostávajúceho placebo a jedného pacienta (0,3 %) dostávajúceho bikalutamid. Dávka sa zdá byť dôležitým prediktorom rizika záchvatu, čo vyplýva z predklinických údajov a údajov zo štúdie s eskaláciou dávky. Pacienti s predchádzajúcim epileptickým záchvatom alebo rizikovými faktormi záchvatu boli vylúčení z kontrolovaných klinických štúdií.

V klinickom skúšaní AFFIRM sa epileptické záchvaty vyskytli u siedmich pacientov (0,9 %) z 800 pacientov po chemoterapii liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, u pacientov užívajúcich placebo sa nevyskytli žiadne epileptické záchvaty. U niektorých z týchto pacientov sa vyskytovali faktory potenciálne prispievajúce k vzniku záchvatu, ktoré u nich mohli nezávisle toto riziko zvyšovať. V klinickom skúšaní PREVAIL sa epileptický záchvat vyskytol u jedného (0,1 %) z 871 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, a vyskytol sa u jedného pacienta (0,1 %) užívajúceho placebo. V klinickom skúšaní kontrolovanom bikalutamidom, mali epileptický záchvat 3 pacienti (0,8 %) liečení enzalutamidom z 380 pacientov predtým neliečených chemoterapiou a 1 pacient (0,3 %) z 387, ktorý dostával bikalutamid.

V klinickom skúšaní s jednou skupinou na posúdenie výskytu záchvatov u pacientov s predisponujúcimi faktormi záchvatov (z ktorých 1,6% malo záchvaty v anamnéze) sa u 8 z 366 (2,2%) pacientov liečených enzalutamidom vyskytli záchvaty. Medián trvania liečby bol 9,3 mesiaca.

Mechanizmus, akým enzalutamid môže znižovať prah pre vznik záchvatu nie je známy, ale mohol by súvisieť s údajmi z *in vitro* štúdií, ktoré ukázali, že enzalutamid a jeho aktívny metabolit sa viažu na aktivitu GABA-chloridového kanála a môžu ju inhibovať.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pre enzalutamid neexistuje antidotum. V prípade predávkovania sa má liečba enzalutamidom prerušiť a začať so všeobecnými podpornými opatreniami, pričom treba brať do úvahy jeho polčas 5,8 dňa. U pacientov môže byť po predávkovaní zvýšené riziko vzniku epileptických záchvatov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisti hormónov a príbuzné liečivá, antiandrogény, ATC kód: L02BB04

Mechanizmus účinku

Je známe, že karcinóm prostaty je citlivý na androgény a odpovedá na inhibíciu signalizácie androgénneho receptora. Napriek nízkym alebo dokonca nedetekovateľným hladinám sérového androgénu, signalizácia androgénneho receptora ďalej podporuje progresiu ochorenia. Na stimuláciu rastu nádorových buniek cez androgénny receptor je potrebný transport do jadra a väzba na DNA. Enzalutamid je účinný inhibitor signalizácie androgénneho receptora, ktorý blokuje niekoľko krokov v signálnej dráhe androgénneho receptora.

Enzalutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na androgénne receptory, inhibuje translokáciu aktivovaných receptorov do jadra a inhibuje spojenie aktivovaného androgénneho receptora s DNA dokonca aj v prostredí nadmernej expzie androgénneho receptora a u buniek karcinómu prostaty rezistentných na antiandrogény. Liečba enzalutamidom spomaľuje rast buniek karcinómu prostaty a môže indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. V predklinických štúdiách enzalutamid nepreukázal aktivitu agonistu androgénneho receptora.

Farmakodynamické účinky

V klinickom skúšaní 3. fázy (AFFIRM) u pacientov so zlyhaním predchádzajúcej chemoterapie docetaxelom došlo k najmenej 50 % poklesu východiskových hladín PSA u 54 % pacientov liečených enzalutamidom oproti 1,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

V inom klinickom skúšaní 3. fázy (PREVAIL) u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, pacienti liečení enzalutamidom preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, 78,0 % oproti 3,5 % (rozdiel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

V klinickom skúšaní 2. fázy (TERRAIN) u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, pacienti dostávajúci enzalutamid preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi bicalutamid, 82,1 % oproti 20,9 % (rozdiel = 61,2 %, $p < 0,0001$).

V štúdiu s jednou skupinou (9785-CL-0410) pacientov, ktorí boli predtým liečení aspoň 24 týždňov abiraterónom (plus prednizón), 22,4 % malo ≥ 50 % pokles PSA oproti východiskovej hodnote. Podľa predchádzajúcej chemoterapie v anamnéze bol výsledný pomer pacientov s ≥ 50 % poklesom PSA 22,1 % v skupine bez predchádzajúcej chemoterapie a 23,2 % s predchádzajúcou chemoterapiou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť enzalutamidu bola stanovená v dvoch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách 3. fázy [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientov s progresívnym metastázujúcim karcinómom prostaty, u ktorých zlyhala androgénna depriváčna terapia [analog LHRH alebo po obojstrannej orchiektómii]. Do štúdie PREVAIL boli zahrnutí pacienti, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, zatiaľ čo do štúdie AFFIRM boli zahrnutí pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. Všetci pacienti pokračovali v liečbe analogom LHRH alebo predtým podstúpili obojstrannú orchiektómiu. V skupine s aktívnou liečbou bol Xtandi podávaný perorálne v dávke 160 mg denne. V oboch klinických skúšaní užívali pacienti v kontrolnej skupine placebo a pacienti v skúšaní mohli, ale nemuseli užívať prednizón (maximálna povolená denná dávka bola 10 mg prednizónu alebo jej ekvivalent).

Zmeny sérových koncentrácií PSA samy o sebe, nie vždy predpovedajú klinický prínos. Preto sa v oboch štúdiách pacientom odporúčalo pokračovať v skúšanej liečbe až do dosiahnutia kritérií na ukončenie liečby, ktoré sú pre každé skúšanie uvedené nižšie.

Štúdia MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti bez predchádzajúcej chemoterapie)

Celkom 1 717 asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, bolo randomizovaných v pomere 1:1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 872) alebo placebo jedenkrát denne (N = 845). V klinickej štúdiu bola povolená účasť pacientov s viscerálnym ochorením, pacientov s ľahkým až stredne ťažkým srdcovým zlyhávaním (triedy 1 alebo 2 podľa NYHA) v anamnéze a pacientov užívajúcich lieky znižujúce prah pre vznik epileptických záchvatov. Pacienti s výskytom epileptických záchvatov v anamnéze alebo pacienti s ochorením, ktoré by u nich mohlo zvýšiť náchylnosť na epileptické záchvaty a pacienti so stredne ťažkou až ťažkou bolesťou spôsobenou karcinómom prostaty boli zo skúšania vylúčení. Skúšaná liečba pokračovala až do progresie ochorenia (rádiologický dôkaz progresie, výskyt kostnej príhody alebo klinická progresia) a začiatku buď cytotoxickej chemoterapie alebo liečby iným skúšaným liekom alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Demografické údaje pacientov a základné charakteristiky ochorenia boli rovnovážne rozložené medzi liečebnými skupinami. Medián veku bol 71 rokov (rozah 42-93) a rasová príslušnosť bola 77 % belošká, 10 % ázijská, 2 % černošká a 11 % iná alebo neznáma rasa. Šesťdesiatosem percent (68 %) pacientov malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0 a 32 % pacientov malo výkonnostný stav ECOG 1. Východiskové hodnotenie bolesti bolo u 67 % pacientov 0-1 (asymptomatickí pacienti) a u 32 % pacientov 2-3 (mierne symptomatickí pacienti), podľa krátkeho inventáru bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (najsilnejšia bolesť za posledných 24 hodín na stupnici od 1 do 10). Približne 45 % pacientov malo merateľné ochorenie mäkkých tkanív pri vstupe do štúdie a 12 % pacientov malo viscerálne (pľúcne a/alebo pečenevé) metastázy.

Spoločné primárne ciele účinnosti boli celkové prežívanie a prežívanie bez rádiologickej progresie (radiographic progression-free survival, rPFS). Okrem primárnych spoločných cieľov bol prínos tiež hodnotený pomocou času do začatia cytotoxickej chemoterapie, najlepšej celkovej odpovede mäkkých tkanív, času do prvého výskytu kostnej príhody, odpovede PSA ($\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), času do progresie PSA a času do zhoršenia celkového skóre FACT-P.

Rádiologická progresia bola hodnotená pomocou skúmaní sekvenčného zobrazovania podľa kritérií Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (pre kostné lézie) a/alebo podľa kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych tumoroch, RECIST v 1.1) (pre mäkké tkanivá). V analýze rPFS bolo použité centrálné schválené hodnotenie rádiologickej progresie.

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze celkového prežívania, keď bolo zaznamenaných 540 úmrtí, sa pri liečbe enzalutamidom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s užívaním placeba, s 29,4 % znížením rizika úmrtia [pomer rizík (HR) = 0,706, (95 % CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Aktualizovaná analýza prežívania bola vykonaná, keď bolo zaznamenaných 784 úmrtí. Výsledky z tejto analýzy boli v súlade s výsledkami predbežnej analýzy (Tabuľka 2, Obrázok 1). V aktualizovanej analýze 52 % pacientov liečených enzalutamidom a 81 % pacientov užívajúcich placebo dostalo následnú liečbu na metastázujúci karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (CRPC), ktorá môže predĺžiť celkové prežívanie.

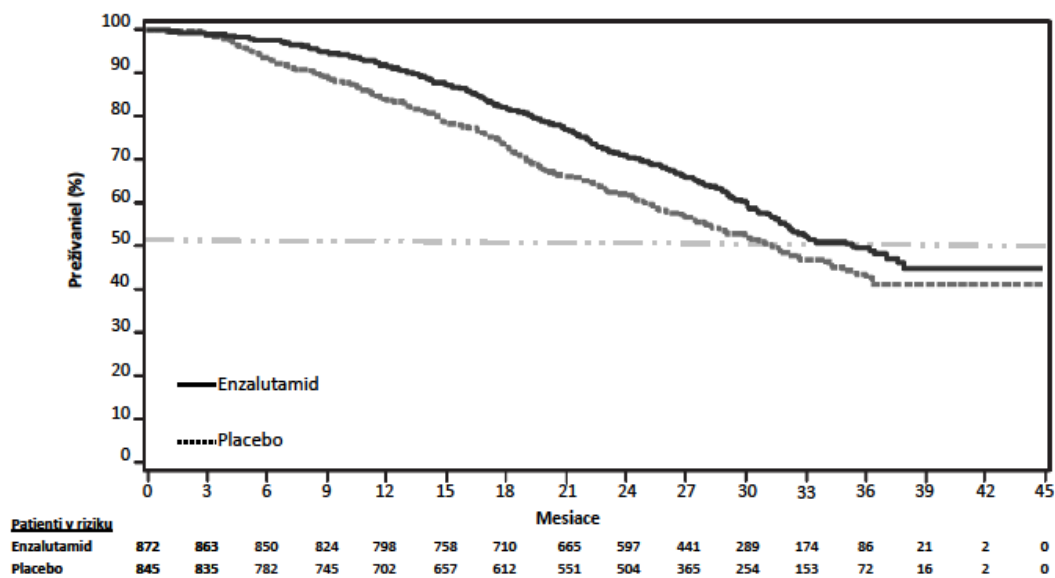
Tabuľka 2: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo užívajúcich placebo v štúdiu PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Vopred špecifikovaná predbežná analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
P-hodnota ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza prežívania		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8, 34,2)
P-hodnota ^a	0,0002	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

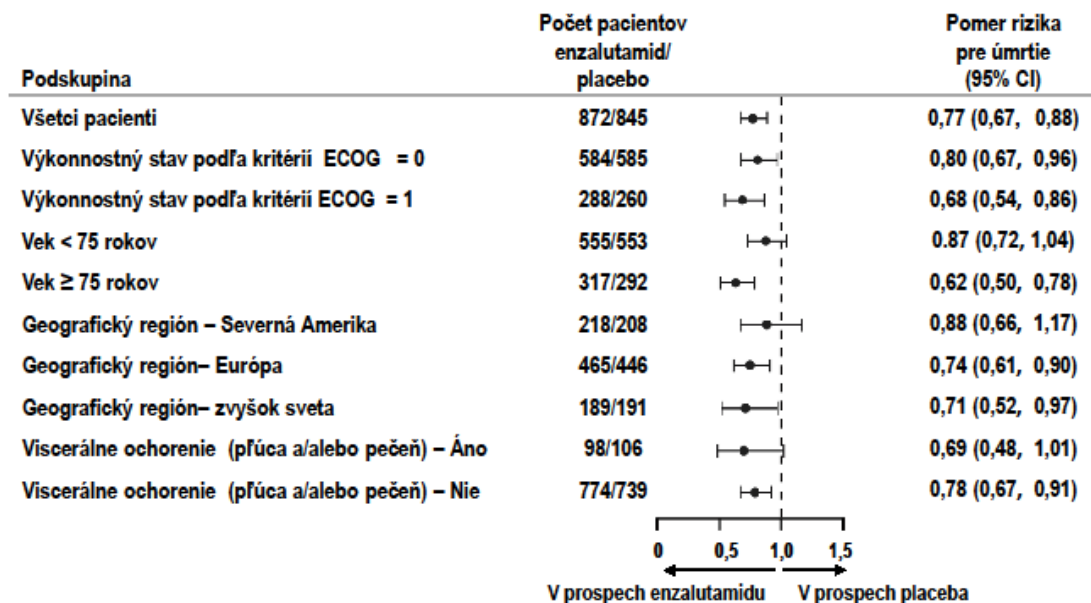
^a P-hodnota p odvodená z nestratifikovaného log-rank testu

^b Pomer rizík odvodený z nestratifikovaného modelu proporčných rizík. Pomer rizík < 1 v prospech enzalutamidu. NR, nedosiahnuté.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania na základe aktualizovanej analýzy prežívania v štúdií PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)

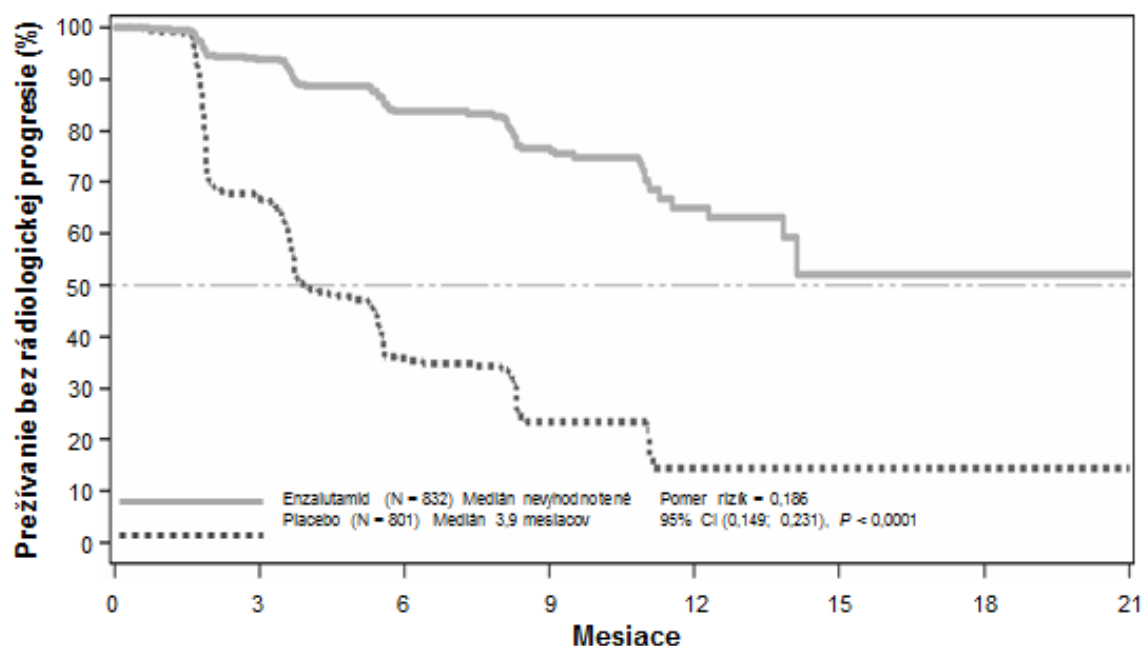


Obrázok 2: Aktualizovaná analýza celkového prežívania podľa podskupín: Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti v štúdií PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)



Vo vopred špecifikovanej analýze rPFS bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 81,4 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0,186 (95 % CI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. U 118 (14 %) pacientov liečených enzalutamidom a 321 (40 %) pacientov užívajúcich placebo sa vyskytla príhoda. Medián hodnoty rPFS nebol dosiahnutý (95 % CI: 13,8; nedosiahnuté) v skupine liečenej enzalutamidom a bol 3,9 mesiacov (95 % CI: 3,7; 5,4) v skupine užívajúcej placebo (Obrázok 3). Konzistentný prínos v rPFS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov (napr. vek, východiskový výkonnostný stav ECOG, východiskové hladiny PSA a LDH, Gleasonovo skóre pri diagnóze a viscerálne ochorenie pri skríningu). Vopred špecifikovaná analýza sledovania rPFS založená na hodnotení rádiologickej progresie skúšajúcim preukázala štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 69,3 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0,307 (95 % CI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Medián hodnoty rPFS bol 19,7 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,4 mesiacov v skupine s placebom.

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiologickej progresie v štúdiu skúšaní PREVAIL (Intent-to-Treat analýza)



Pacienti v riziku

Enzalutamid	832	514	258	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

V čase primárnej analýzy bolo randomizovaných 1 633 pacientov.

Okrem primárnych spoločných cieľov bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie aj nasledujúcich prospektívne definovaných cieľov.

Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 28,0 mesiacov pre pacientov liečených enzalutamidom a 10,8 mesiacov pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,350, 95 % CI: [0,303; 0,403], $p < 0,0001$).

Podiel pacientov liečených enzalutamidom s merateľným ochorením na začiatku liečby, u ktorých sa zaznamenala objektívna odpoveď mäkkých tkanív, bol 58,8 % (95 % CI: 53,8; 63,7) v porovnaní s 5,0 % (95 % CI: 3,0; 7,7) u pacientov, ktorí užívali placebo. Absolútny rozdiel v objektívnej odpovedi mäkkých tkanív medzi skupinami s enzalutamidom a placebom bol 53,9 % (95 % CI: 48,5 %, 59,1 %, $p < 0,0001$). Kompletne odpovede sa hlásili u 19,7 % pacientov liečených enzalutamidom v porovnaní s 1,0 % pacientov, ktorí užívali placebo, a čiastočné odpovede boli hlásené u 39,1 % pacientov liečených enzalutamidom oproti 3,9 % pacientov užívajúcich placebo.

Enzalutamid výrazne znížil riziko výskytu prvej skeletálnej udalosti o 28 % [HR = 0,718 (95 % CI: 0,610; 0,844) p -hodnota < 0,0001]. Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach z dôvodu karcinómu prostaty, patologická fraktúra kostí, kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu bolesti kostí. Analýza zahŕňala 578 skeletálnych udalostí, z toho v 389 prípadoch (66,3 %) išlo o rádioterapiu kostí, v 79 prípadoch (13,5 %) o kompresiu miechy, v 70 prípadoch (11,9 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 45 prípadoch (7,6 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 22 prípadoch (3,7 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

Pacienti liečení enzalutamidom preukázali významne vyššiu celkovú mieru odpovede PSA (definovanú ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote), v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, 78,0 % oproti 3,5 % (rozdiel = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Medián času do progresie PSA podľa kritérií PCWG2 bol 11,2 mesiacov u pacientov liečených enzalutamidom a 2,8 mesiacov u pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,169, (95 % CI: 0,147; 0,195), $p < 0,0001$].

Liečba enzalutamidom znížila riziko zhoršenia FACT-P skóre o 37,5 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Medián času do zhoršenia FACT-P bol 11,3 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,6 mesiacov v skupine s placebom.

785-CL-0222 (TERRAIN) štúdia (pacienti, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou)

Do štúdie TERRAIN bolo zaradených 375 pacientov predtým neliečených chemoterapiou a ani antiandrogénnou liečbou, ktorí boli randomizovaní buď na enzalutamid v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 184) alebo bicalutamid v dávke 50 mg jedenkrát denne (N = 191). Medián PFS bol 15,7 mesiaca u pacientov liečených enzalutamidom oproti 5,8 mesiaca u pacientov užívajúcich bicalutamid [HR = 0,44 (95% CI: 0,34, 0,57), $p < 0,0001$]. Prežívanie bez progresie bolo definované ako objektívny dôkaz progresie ochorenia podľa nezávislého centrálného röntgenologického hodnotenia, skeletárna príhoda, iniciácia novej protinádorovej liečby alebo smrť z akejkoľvek príčiny podľa toho, čo nastalo skôr. Konzistentný prínos v PFS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov.

Štúdia CRPC2 (AFFIRM) (pacienti, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou)

Účinnosť a bezpečnosť enzalutamidu u pacientov s metastázujúcim CRPC, ktorí dostávali docetaxel a užívali analóg LHRH alebo podstúpili orchiektómiu, boli hodnotené v randomizovanom, placebom kontrolovanom multicentrickom klinickom skúšaní 3. fázy. Celkovo bolo randomizovaných 1 199 pacientov v pomere 2:1 na perorálne užívanie enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne (n = 800) alebo na placebo jedenkrát denne (n = 399). Pacienti mohli, ale nemuseli užívať prednizón (maximálna povolená denná dávka bola 10 mg prednizónu alebo jej ekvivalent). Pacienti randomizovaní do niektorej zo skupín pokračovali v liečbe až do vzniku progresie ochorenia (definovaného ako rádiologicky potvrdená progresia alebo výskyt kostnej príhody) a začiatku novej systémovej protinádorovej liečby, pri neakceptovateľnej toxicite alebo nutnosti prerušenia liečby.

Nasledujúce demografické údaje pacientov a základné charakteristiky ochorenia boli rovnovážne rozložené medzi liečebnými skupinami. Medián veku bol 69 rokov (rozsah 41-92) a rasová príslušnosť bola 93 % belošká, 4 % černošská, 1 % ázijská a 2 % iná. ECOG skóre výkonnostného stavu bolo 0-1 u 91,5 % pacientov a 2 u 8,5 % pacientov; 28 % malo priemerné skóre bolesti (Brief Pain Inventory Score) ≥ 4 (priemer najhoršej pacientmi uvádzanej bolesti počas predchádzajúcich 24 hodín vypočítaný za obdobie siedmich dní pred randomizáciou). Väčšina (91 %) pacientov mala metastázy do kostí a 23 % pacientov malo viscerálne pľúcne a/alebo pečňové postihnutie. Pri vstupe do štúdie malo 41 % randomizovaných pacientov len progresiu PSA, kým 59 % pacientov malo rádiologickú progresiu. Na začiatku bolo päťdesiatjeden percent (51 %) pacientov liečených bisfosfonátmi.

Zo štúdie AFFIRM boli vylúčení pacienti s ochoreniami, ktoré ich predisponovali k vzniku epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) a užívajúci lieky, ktoré znižujú prah citlivosti pre vznik epileptického záchvatu, ako aj pacienti s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením ako nekontrolovaná hypertenzia, infarkt myokardu v nedávnej anamnéze alebo nestabilná angína, zlyhanie srdca triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (ak nebola ejekčná frakcia ≥ 45 %), klinicky významné ventrikulárne arytmie alebo atrioventrikulárnu blokádu (bez permanentného kardiostimulátora).

Protokolom vopred špecifikovaná predbežná analýza po 520 úmrtiach ukázala štatisticky významnú superioritu v celkovom prežívaní u pacientov liečených enzalutamidom oproti placebo (Tabuľka 3 a Obrázky 4 a 5).

Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo placebom v štúdií AFFIRM (Intent –to-Treat analýza)

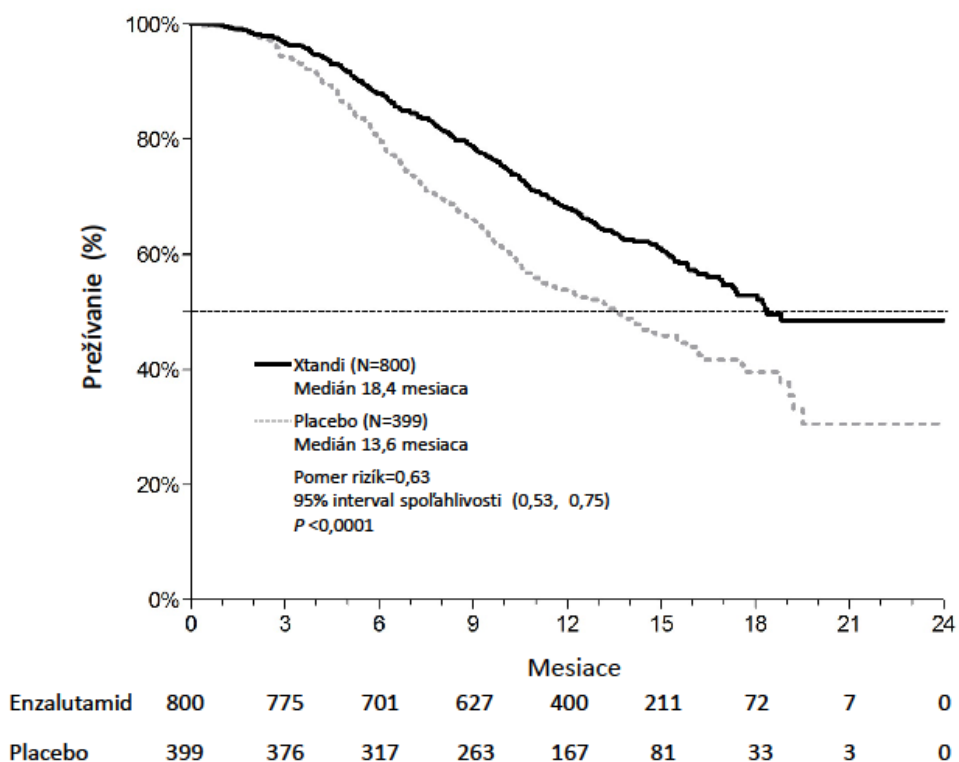
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % CI)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3, 15,8)
P-hodnota ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % CI) ^b	0,631 (0,529 - 0,752)	

^a P-hodnota vychádza z log-rank testu stratifikovaného podľa ECOG skóre výkonnostného stavu (0-1 vs. 2) a priemerného skóre bolesti (< 4 vs. ≥ 4)

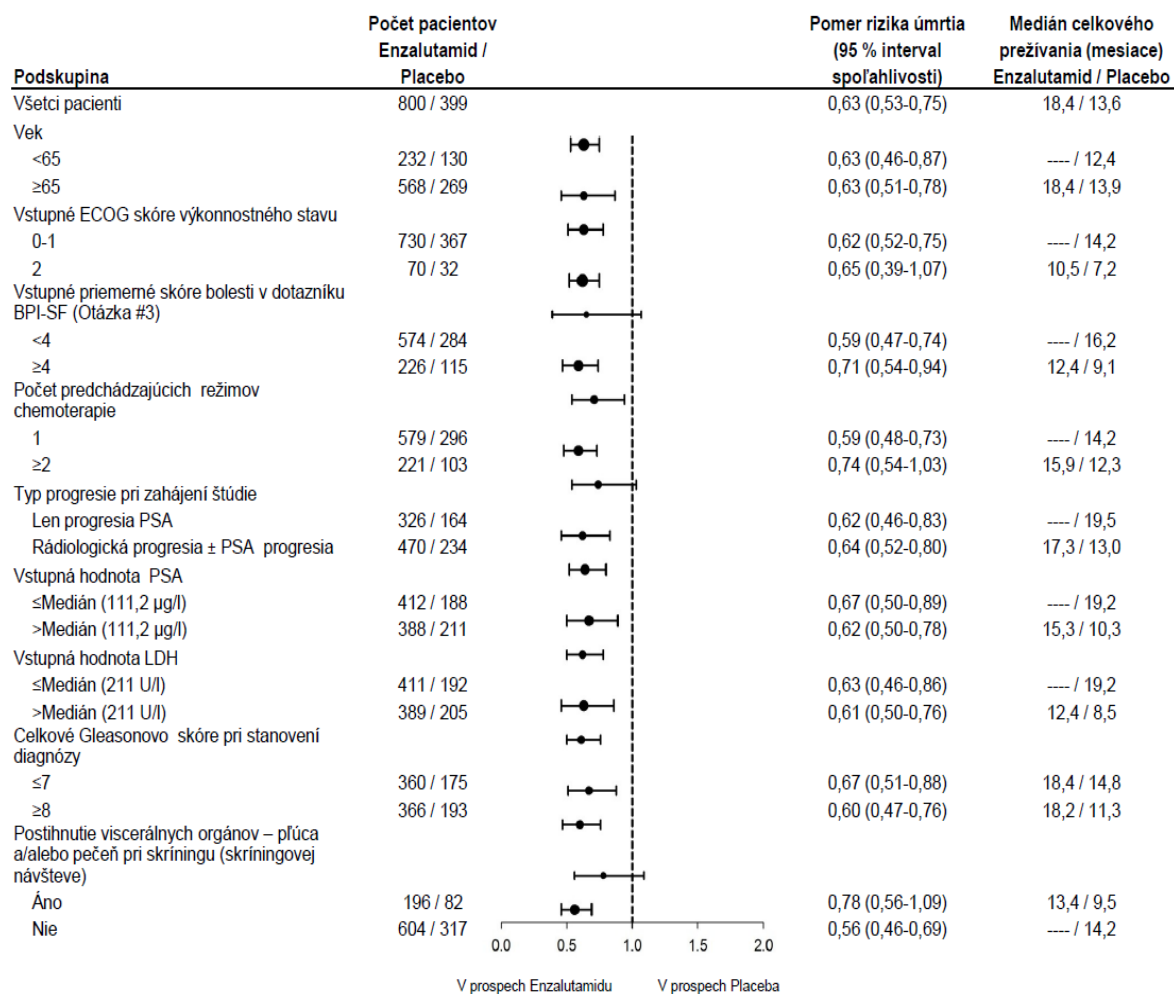
^b Pomer rizík (Hazard Ratio) vychádza zo stratifikovaného modelu proporčných rizík. Pomer rizík < 1 znamená lepší efekt enzalutamidu

NR, nedosiahnuté

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdií AFFIRM (ITT analýza)



Obrázok 5: Celkové prežívanie podľa podskupín v štúdií AFFIRM – Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



ECOG: Východná spolupracujúca onkologická skupina; BPI-SF: krátka forma dotazníka bolesti; PSA: prostatický špecifický antigén

Okrem pozorovaného zlepšenia celkového prežívania aj hlavné sekundárne ciele (progresia PSA, prežívanie bez rádiologickej progresie a čas do prvej kostnej príhody) preferovali enzalutamid a boli štatisticky významné po úprave pre viacnásobné testovanie.

Prežívanie bez rádiologickej progresie hodnotené skúšajúcim podľa kritérií RECIST v 1.1 pre mäkké tkanivá a podľa výskytu 2 alebo viacerých kostných lézií na snímku kostí bolo 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 2,9 mesiaca pre pacientov, ktorí užívali placebo (HR = 0,404; 95 % CI: [0,350 – 0,466]; p < 0,0001). Analýza zahŕňala 216 úmrtí bez potvrdenej progresie a 645 potvrdených príhod progresie, z ktorých v 303 prípadoch (47 %) išlo o progresiu do mäkkých tkanív, v 268 prípadoch (42 %) o kostnú progresiu a v 74 prípadoch (11 %) išlo súčasne o lézie v mäkkých tkanivách aj v kostiach.

Potvrdený 50 % alebo 90 % pokles PSA bol prítomný u 54,0 % a 24,8 % pacientov, ktorí užívali enzalutamid a 1,5 % a 0,9 % pacientov užívajúcich placebo (p < 0,0001). Medián času do progresie PSA bol 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 3,0 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,248, 95 % CI: [0,204 – 0,303]; p < 0,0001).

Medián času do prvej skeletálnej udalosti bol 16,7 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 13,3 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo (HR = 0,688, 95 % CI: [0,566 – 0,835]; p < 0,0001). Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach, patologická fraktúra kostí, kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu bolesti kostí. Analýza zahŕňala 448 skeletálnych udalostí, z toho v 227 prípadoch (62 %) išlo

o rádioterapiu kostí, v 95 prípadoch (21 %) o kompresiu miechy, v 47 prípadoch (10 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 36 prípadoch (8 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 7 prípadoch (2 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

Štúdia 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateróne u pacientov s metastatickým CRPC)

Išlo o štúdiu u 214 pacientov s progredujúcim metastatickým CRPC v jednej skupine, ktorí po liečbe abiraterón acetátom a prednizónom, ktorá trvala najmenej 24 týždňov, dostávali enzalutamid (160 mg raz denne). Medián rPFS (prežitie bez rádiologickej progresie, hlavný cieľ štúdie) bol 8,1 mesiaca (95 % CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebol dosiahnutý. PSA odpoveď (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote) bola 22,4 % (95 % CI: 17,0; 28,6.).

U 145 pacientov, ktorí predtým dostávali chemoterapiu, bol medián rPFS 7,9 mesiaca (95 % CI: 5,5, 10,8). PSA odpoveď bola 23,2 % (95 % CI: 13,9; 34,9).

U 69 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie bol medián rPFS 8,1 mesiaca (95 % CI: 5,7; 8,3). PSA odpoveď bola 22,1 % (95 % CI: 15,6; 29,7).

Hoci u niektorých pacientov bola odpoveď na liečbu enzalutamidom po abirateróne obmedzená, dôvod tohto zistenia nie je v súčasnosti známy. Dizajn štúdie nemôže ani identifikovať pacientov, u ktorých je pravdepodobný prínos, a ani poradie, v ktorom má byť optimálne sekvenčne podávaný enzalutamid a abiraterón.

Starší ľudia

Z 1 671 pacientov v klinickom skúšaní fázy 3 užívajúcich enzalutamid malo 1 261 (75 %) viac ako 65 rokov a 516 pacientov (31 %) malo viac ako 75 rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi týmito staršími a mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre enzalutamid vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelujúcich pri karcinóme prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je málo rozpustný vo vode. Rozpustnosť enzalutamidu sa zvyšuje pomocou kaprylokaproyl makrogolglyceridov ako emulgátorov/surfaktantov. V predklinických štúdiách absorpcia enzalutamidu stúpla, keď bol rozpustený v kaprylokaproyl makrogolglyceridoch.

Farmakokinetika enzalutamidu bola hodnotená u pacientov s karcinómom prostaty a u zdravých mužov. Priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) enzalutamidu u pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky je 5,8 dní (rozsah 2,8 až 10,2 dní) a rovnovážny stav sa dosiahne približne za jeden mesiac. Pri dennom perorálnom podávaní dôjde k nahromadeniu enzalutamidu na úroveň približne 8,3-násobku jednorazovej dávky. Výkyvy v plazmatických koncentráciách počas dňa sú nízke (pomer najvyššej a najnižšej hodnoty je 1,25). Klírens enzalutamidu sa uskutočňuje primárne cez pečeňový metabolizmus, pričom dochádza k vytvoreniu aktívneho metabolitu, ktorý je rovnako aktívny ako enzalutamid a cirkuluje približne v rovnakej plazmatickej koncentrácii.

Absorpcia

Perorálna absorpcia filmom obalených tabliet enzalutamidu sa hodnotila u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia po jednorazovej dávke 160 mg Xtandi filmom obalených tabliet a na účely prognózy farmakokinetického profilu v ustálenom stave sa použili farmakokinetické modelovanie a simulácia. Na základe týchto predikcií, ako aj ďalších podporných údajov je stredný čas do dosiahnutia maximálnych koncentrácií enzalutamidu v plazme (C_{max}) 2 hodiny (rozpätie 0,5 až 6 hodín) a farmakokinetické profily enzalutamidu a jeho aktívneho metabolitu v ustálenom stave sú v prípade filmom obalených tabliet a mäkkých kapsúl Xtandi podobné. Po perorálnom podaní kapsúl (Xtandi 160 mg denne) pacientom s metastázujúcim CRPC sú priemerné hodnoty C_{max} v plazme v ustálenom stave pre enzalutamid 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23 % CV) a pre jeho aktívny metabolit 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30 % CV).

Na základe bilančnej štúdie celkového príjmu a výdaja u ľudí sa odhaduje absorpcia enzalutamidu po perorálnom podaní na úrovni najmenej 84,2 %. Enzalutamid nie je substrátom efluxových transportérov P-gp alebo BCRP.

Jedlo nemá žiadny klinicky významný účinok na mieru absorpcie. V klinických skúšaní bolo Xtandi podávané bez ohľadu na príjem potravy.

Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem (V/F) enzalutamidu u pacientov po jednorazovej perorálnej dávke je 110 litrov (29 % CV). Distribučný objem enzalutamidu je väčší než objem celkovej telesnej vody, čo poukazuje na jeho extenzívnu extravaskulárnu distribúciu. Štúdie na hlodavcoch ukazujú, že enzalutamid a jeho aktívny metabolit môžu preštvovať cez hematoencefalickú bariéru.

Enzalutamid je z 97 % až 98 % viazaný na plazmatické proteíny, primárne albumín. Aktívny metabolit je z 95 % viazaný na plazmatické proteíny. *In vitro* nedošlo k žiadnemu vytesneniu z väzby na proteín medzi enzalutamidom a inými vysoko viazanými liekmi (warfarín, ibuprofen a kyselina salicylová).

Biotransformácia

Enzalutamid sa metabolizuje extenzívne. V ľudskej plazme sú prítomné dva hlavné metabolity: N-dezmetyl enzalutamid (aktívny) a derivát kyseliny karboxylovej (neaktívny). Enzalutamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP2C8 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4/5 (pozri časť 4.5), obidva enzýmy majú svoju úlohu v tvorbe aktívneho metabolitu. *In vitro* sa N-dezmetyl enzalutamid metabolizuje na metabolit kyseliny karboxylovej prostredníctvom karboxylesterázy 1, ktorá tiež hrá menšiu úlohu v metabolizme enzalutamidu na metabolit kyseliny karboxylovej. N-dezmetyl enzalutamid sa *in vitro* nemetabolizoval prostredníctvom enzýmov CYP.

V podmienkach klinického používania je enzalutamid silným induktorom CYP3A4, stredne silným induktorom CYP2C9 a CYP2C19 a nemá žiadny klinicky relevantný vplyv na CYP2C8 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Priemerný klírens (CL/F) enzalutamidu u pacientov sa pohybuje od 0,520 do 0,564 litra/hodinu.

Po perorálnom podaní ¹⁴C-enzalutamidu sa do 77 dní po užití zachytilo 84,6 % rádioaktivity: 71,0 % sa zachytilo v moči (primárne ako inaktívny metabolit so stopovými množstvami enzalutamidu a aktívneho metabolitu) a 13,6 % sa zachytilo v stolici (0,39 % dávky ako nezmenený enzalutamid).

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid nie je substrátom pre OATP1B1, OATP1B3 alebo OCT1 a N-dezmetyl enzalutamid nie je substrátom pre P-gp alebo BCRP.

In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid a jeho hlavné metabolity neinhibujú nasledujúce transportéry pri klinicky relevantných koncentráciách: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 alebo OAT1.

Linearita

Nie sú pozorované žiadne významné odchýlky proporcionality dávky mimo rozsahu dávok 40 až 160 mg. Rovnovážne C_{min} hodnoty enzalutamidu a aktívneho metabolitu u jednotlivých pacientov zostávali konštantné počas viac než jedného roka chronickej liečby, čo po dosiahnutí rovnovážneho stavu preukazuje časovo lineárnu farmakokinetiku.

Porucha funkcie obličiek

Formálne nebolo pre enzalutamid uskutočnené žiadne štúdie pri poruche funkcie obličiek. Pacienti so sérovým kreatinínom > 177 μmol/l (2 mg/dl) boli z klinického skúšania vyradení. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s vypočítanými hodnotami klírensu kreatinínu (CrCL) ≥ 30 ml/min (stanovené vzorcom podľa Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebol hodnotený u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) alebo ochorením obličiek v koncovom štádiu a pri liečbe týchto pacientov sa

odporúča opatrnosť. Je nepravdepodobné, že by bol enzalutamid signifikantne odstránený použitím intermitentnej hemodialýzy alebo kontinuálnou ambulatnou peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene nemala výrazný vplyv na celkovú expozíciu enzalutamidu alebo jeho aktívnemu metabolitu. Avšak u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene bol biologický polčas enzalutamidu v porovnaní so zdravou kontrolou dvojnásobný (10,4 dňa v porovnaní s 4,7 dňami), čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách.

Farmakokinetika enzalutamidu bola skúmaná u subjektov so vstupným ľahkým ($n = 6$), stredne ťažkým ($n = 8$) alebo ťažkým ($n = 8$) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughovej trieda A, B alebo C) a u 22 porovnateľných subjektov v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene. Po podaní jednorazovej perorálnej 160 mg dávky enzalutamidu pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene sa AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{max} sa zvýšila o 24 % a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC enzalutamidu zvýšila o 29 % a C_{max} sa znížila o 11 % a AUC enzalutamidu u subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 5 % a C_{max} sa znížila o 41 % v porovnaní so zdravými subjektmi v kontrolnej skupine. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 14 % a C_{max} sa zvýšila o 19 %, u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 14 % a C_{max} sa znížila o 17 % a u subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa AUC zvýšila o 34 % a C_{max} sa znížila o 27 % v porovnaní so zdravými subjektmi v kontrolnej skupine.

Rasa

Väčšina pacientov v klinických skúšaní (> 84 %) patrila k beloškej rase. Na základe farmakokinetických údajov zo štúdie u japonských pacientov s karcinómom prostaty nebol nájdený žiaden klinicky významný rozdiel v expozícii medzi Japoncami a belochmi. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov na vyhodnotenie možných rozdielov vo farmakokinetike u iných rás.

Starší ľudia

V populačnej farmakokinetickej analýze nebol pozorovaný žiadny klinicky relevantný vplyv veku na farmakokinetiku enzalutamidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie enzalutamidu gravidným myšiam viedlo k zvýšenému výskytu embryofetálnych úmrtí, vonkajších a kostrových zmien. Neboli uskutočnené štúdie reprodukčnej toxicity enzalutamidu, ale v štúdiách na potkanoch (4 a 26 týždňov) a psoch (4, 13 a 39 týždňov) boli zaznamenané atrofia, aspermia/hypospermia a hypertrofia/hyperplázia v reprodukčnom systéme, čo je v súlade s farmakologickým účinkom enzalutamidu. V štúdiách na myšiach (4 týždne), potkanoch (4 a 26 týždňov) a psoch (4, 13 a 39 týždňov) boli prítomné zmeny na reprodukčných orgánoch spojené s podávaním enzalutamidu ako zníženie hmotnosti orgánov s atrofiou prostaty a nadsemenníka. Hypertrofia a/alebo hyperplázia Leydigových buniek boli pozorované u myší (4 týždne) a psov (39 týždňov). Ďalšie zmeny na reprodukčných tkanivách zahŕňali hypertrofiu/hyperpláziu hypofýzy a atrofiu semenných mechúrikov u potkanov a testikulárnu hypospermiu a degeneráciu semenotvorných tubulov u psov. Rozdiely medzi pohlaviami boli zaznamenané pri prsných žľazách potkanov (atrofia u samcov a lobulárna hyperplázia u samíc). Zmeny na reprodukčných orgánoch oboch druhov boli v súlade s farmakologickými účinkami enzalutamidu a úplne alebo čiastočne vymizli po 8-týždňovom období zotavovania. Ani u jedného druhu neboli prítomné žiadne významné zmeny v klinickej patológii alebo histopatológii žiadneho iného orgánového systému, vrátane pečene.

Štúdie na gravidných potkanoch ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity sú prenášané na plody. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného ^{14}C -enzalutamidu potkanom v 14. deň tehotenstva v dávke 30 mg/kg (~1,9 násobok maximálnej dávky indikovanej u ľudí) bola maximálna rádioaktivita v plode dosiahnutá 4 hodiny po podaní a bola nižšia ako rádioaktivita v plazme matky v pomere tkanivo/plazma 0,27. Rádioaktivita v plode klesla na 0,08 násobok maximálnej koncentrácie za 72 hodín po podaní.

Štúdie na dojčiacich potkanoch ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity sú vylučované do mlieka potkanov. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného ¹⁴C-enzalutamidu dojčiacim potkanom v dávke 30 mg/kg (~1,9 násobok maximálnej dávky indikovanej u ľudí) bola maximálna rádioaktivita v mlieku dosiahnutá 4 hodiny po podaní a bola vyššia až do 3,54 násobku rádioaktivity v plazme matky. Výsledky štúdie tiež ukázali, že enzalutamid a/alebo jeho metabolity prechádzajú cez mlieko do tkanív dojčených potkanov a následne sú eliminované.

Enzalutamid nevyvolával mutácie v teste mikrobiálnej mutagenézy (Ames) a nebol klastogénny ani v *in vitro* cytogenetickom teste s lymfómovými bunkami myši ani v *in vivo* mikronukleárnom teste u myši. Neboli uskutočnené dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu enzalutamidu. Enzalutamid nebol *in vitro* fototoxický.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

acetát sukcinát hypromelózy
mikrokryštalická celulóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
kroskarmelóza sodná
magnéziumstearát

Obal tablety

hypromelóza
mastenec
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

40 mg filmom obalené tablety

Papierové puzdro obsahujúce PVC/PCTFE/hliníkový blister po 28 filmom obalených tabliet. Každá škatuľka obsahuje 112 filmom obalených tabliet (4 puzdrá).

80 mg filmom obalené tablety

Papierové puzdro obsahujúce PVC/PCTFE/hliníkový blister po 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľka obsahuje 56 filmom obalených tabliet (4 puzdrá).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/846/002 (filmom obalená tableta 40 mg)
EU/1/13/846/003 (filmom obalená tableta 80 mg)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL, ŠKATUEKA (S “BLUE BOXOM”)

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg mäkké kapsuly
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sorbitol (E420).
Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/846/001 112 mäkkých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

xtandi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÉ PAPIEROVÉ ROZKLADACIE PUZDRÁ (BEZ “BLUE BOXU”)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Xtandi 40 mg mäkké kapsuly
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sorbitol (E420).
Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

xtandi 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL, ŠKATUĽKA S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/846/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xtandi 40 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL, ŠKATUEKA S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/846/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xtandi 80 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

xtandi 40 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRO BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety
enzalutamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xtandi 80 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety
enzalutamid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xtandi 40 mg mäkké kapsuly enzalutamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xtandi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xtandi
3. Ako užívať Xtandi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xtandi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xtandi a na čo sa používa

Xtandi obsahuje liečivo enzalutamid. Xtandi sa používa u dospelých mužov na liečbu rakoviny prostaty, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela.

Ako Xtandi účinkuje

Xtandi je liek, ktorý účinkuje tak, že znemožňuje aktivitu hormónov, ktoré sa nazývajú androgény (napríklad testosterón). Znemožnením aktivity androgénov enzalutamid zastaví rast a delenie rakovinových buniek prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xtandi

Neužívajte Xtandi:

- ak ste alergický na enzalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná (pozri „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).

Upozornenia a opatrenia

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty boli hlásené u 5 pacientov z každých 1 000 pacientov, ktorí užívali Xtandi, a u menej než jedného pacienta z 1 000 pacientov užívajúcich placebo (pozri tiež nižšie „Iné lieky a Xtandi“ a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Medzi niektoré situácie s vyšším rizikom výskytu epileptického záchvatu patrí:

- ak sa u vás predtým vyskytol epileptický záchvat,
- ak máte závažné poranenie hlavy alebo ste takéto poranenie mali v minulosti,
- ak ste prekonali určitý druh mozgovej príhody,
- ak máte nádor na mozgu alebo sa rakovina rozšírila do mozgu,
- ak pravidelne alebo z času na čas vypijete väčšie množstvo alkoholu,
- ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť epileptické záchvaty alebo môžu zvýšiť náchylnosť na epileptické záchvaty (pozri „Iné lieky a Xtandi“).

Ak máte epileptický záchvat počas liečby:

Čo možno najskôr navštívte svojho lekára. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že máte prestať užívať Xtandi.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)

Zriedkavo boli hlásené prípady PRES, zriedkavý reverzibilný stav týkajúci sa mozgu u pacientov liečených Xtandi. Ak máte epileptický záchvat, silnejúcu bolesť hlavy, zmätenosť, slepotu alebo iné problémy so zrakom, obráťte sa na svojho lekára, hneď ako to bude možné (Pozri tiež časť 4 "Možné vedľajšie účinky").

Predtým, ako začnete užívať Xtandi, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napríklad warfarín, acenokumarol),
- ak dostávate chemoterapiu, napríklad docetaxel,
- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte problémy s obličkami.

Povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte na niečo z nasledujúceho:

Akýmkoľvek poruchami srdca či cievnyimi ochoreniami, vrátane porúch srdcového rytmu (arytmie) alebo sa liečite na tieto ochorenia. Pri užívaní Xtandi môže byť zvýšené riziko porúch srdcového rytmu.

Ak ste alergický na enzalutamid, môže to vyvolať opuch jazyka, pier alebo hrdla. Neužívajte Xtandi, ak ste alergický na enzalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka alebo ak si nie ste ničím istý, poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený pre deti a dospelávajúcich.

Iné lieky a Xtandi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je potrebné si pamätať názvy liekov, ktoré užívate. Majte ich zoznam pri sebe a ukážte ho svojmu lekárovi vždy, keď vám predpíše nový liek. Nemáte začať s užívaním alebo prestať užívať akýkoľvek liek dovtedy, kým sa neporadíte s lekárom, ktorý vám predpísal Xtandi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akýkoľvek z nasledujúcich liekov. Pri súčasnom užívaní s Xtandi môžu tieto lieky zvýšiť riziko epileptického záchvatu:

- niektoré lieky používané na liečbu astmy a ďalších respiračných chorôb (napr. aminofylín, teofylín),
- lieky používané na liečbu niektorých duševných porúch, ako sú depresia a schizofrénia (napr. klozapín, olanzapín, risperidón, ziprazidón, bupropión, lítium, chlórpromazín, mezoridazín, tioridazín, amitriptylín, dezipramín, doxepín, imipramín, maprotilín, mirtazapín),
- niektoré lieky na liečbu bolesti (napr. petidín).

Informujte svojho lekára, ak užívate nasledujúce lieky. Tieto lieky môžu vplývať na účinok Xtandi alebo Xtandi môže vplývať na účinok týchto liekov:

Týka sa liekov používaných na:

- zníženie cholesterolu (napr. gemfibrozil, atorvastatín, simvastatín),
- liečbu bolesti (napr. fentanyl, tramadol),
- liečbu rakoviny (napr. kabazitaxel),
- liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, klonazepam, fenytoín, primidón, kyselina valproová),
- liečbu niektorých duševných porúch, ako sú závažná úzkosť alebo schizofrénia (napr. diazepam, midazolam, haloperidol),
- liečbu porúch spánku (napr. zolpidem),

- liečbu ochorení srdca alebo na zníženie krvného tlaku (napr. bisoprolol, digoxín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, propranolol, verapamil),
- liečbu závažných ochorení spojených so zápalom (napr. dexametazón, prednizolón),
- liečbu HIV infekcie (napr. indinavir, ritonavir),
- liečbu bakteriálnych infekcií (napr. klaritromycín, doxycyklín),
- liečbu porúch štítnej žľazy (napr. levotyroxín),
- liečbu dny (napr. kolchicín),
- prevenciu ochorení srdca alebo mŕtvice (dabigatran etexilát).

Ak súbežne užívate Xtandi a lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. chinidín, prokainamid, amiodarón a sotalol), tieto sa môžu navzájom ovplyvňovať. Xtandi môže zvyšovať riziko porúch srdcového rytmu, pokiaľ sa užíva s ďalšími liekmi (napr.: metadonom (užívaný na úľavu od bolesti alebo ako súčasť odvykacej liečby), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotiká užívané na liečbu závažných duševných porúch).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov. Môže byť potrebná úprava dávkovania Xtandi alebo niektorého z liekov, ktoré užívate.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- **Xtandi nie je určené na použitie u žien.** Tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu alebo aj prípadný potrat, ak ho užíva tehotná žena. Nesmú ho užívať ženy, ktoré sú tehotné, môžu otehotnieť alebo ktoré dojčia.
- Tento liek môže mať vplyv na mužskú plodnosť.
- Ak pohlavne žijete so ženou, ktorá môže otehotnieť, používajte kondóm a iné účinné antikoncepčné metódy počas liečby a počas 3 mesiacov po liečbe. Ak pohlavne žijete s tehotnou ženou, používajte kondóm, aby ste chránili nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pretože medzi nežiaduce účinky Xtandi patria epileptické záchvaty. Ak je u vás zvýšené riziko výskytu vzniku epileptických záchvatov (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“), obráťte sa na svojho lekára.

Xtandi obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 57,8 mg sorbitolu (druh cukru) na mäkkú kapsulu. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Xtandi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 160 mg (štyri mäkké kapsuly) raz denne v rovnakom čase.

Užívanie Xtandi

- Mäkké kapsuly prehltnite celé a zapite ich vodou.
- Mäkké kapsuly pred prehltnutím nežujte, nerozpúšťajte ani neotvárajte.
- Xtandi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár vám môže počas užívania Xtandi predpísať aj iné lieky.

Ak užijete viac Xtandi, ako máte

Ak ste užili viac mäkkých kapsúl, ako máte predpísané, prestaňte užívať Xtandi a obráťte sa na svojho lekára. Môže sa u vás vyskytnúť zvýšené riziko vzniku epileptického záchvatu alebo iných vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Xtandi

- Ak ste zabudli užiť Xtandi vo zvyčajnom čase, užite obvyklú dávku, len čo si spomeniete.
- Ak ste zabudli užiť Xtandi celý deň, užite obvyklú dávku nasledujúci deň.
- Ak ste zabudli užiť Xtandi viac ako jeden deň, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.
- **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xtandi

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty boli hlásené u 5 pacientov z každých 1 000 pacientov, ktorí užívali Xtandi, a u menej než jedného pacienta z 1 000 pacientov užívajúcich placebo.

Epileptické záchvaty sú pravdepodobnejšie, ak užijete viac, ako je odporúčaná dávka tohto lieku alebo ak užívate určité ďalšie lieky alebo ak je u vás zvýšené riziko vzniku epileptického záchvatu (pozri časť 2).

Ak máte epileptický záchvat, navštívte svojho lekára čo najskôr. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že máte prestať užívať Xtandi.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)

Zriedkavo boli hlásené prípady PRES (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov), zriedkavý reverzibilný stav týkajúci sa mozgu u pacientov liečených Xtandi. Ak máte epileptický záchvat, silnejúcu bolesť hlavy, zmätenosť, slepotu alebo iné problémy so zrakom, obráťte sa na svojho lekára, akonáhle to bude možné (Pozri tiež časť 4 "Možné vedľajšie účinky").

Ďalšie možné vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov)

Únava, bolesť hlavy, návaly horúčavy, vysoký krvný tlak.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov)

Pády, zlomeniny kostí, pocit úzkosti, suchá koža, svrbenie, problémy s pamäťou, zväčšenie prsníkov u mužov (gynekomastia), príznaky syndrómu nepokojných nôh (nekontrolovateľné nutkanie na hýbanie časťou tela, zvyčajne nohami), znížená koncentrácia, zábudlivosť.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 pacientov)

Halucinácie, problémy s jasným myslením, nízky počet bielych krviniek.

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu výskytu)

Svalová bolesť, svalové kŕče (sťahy), svalová slabosť, bolesť chrbta, zmeny na EKG (predĺženie QT intervalu), podráždený žalúdok vrátane pocitu na vracanie (nevoľnosť), vyrážka, vracanie, opuch pier, jazyka a/alebo hrdla, zníženie počtu krvných doštičiek (čo zvyšuje riziko krvácania alebo vzniku podliatin), hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xtandi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na papierovom puzdre a vonkajšom obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte žiadnu mäkkú kapsulu, ak spozorujete presakovanie, poškodenie alebo známky falšovania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xtandi obsahuje

- Liečivo je enzalutamid. Každá mäkká kapsula obsahuje 40 mg enzalutamidu.
- Ďalšie zložky mäkkej kapsuly sú kaprylokaproyl-makrogol-8-glyceridy, butylhydroxyanizol (E320) a butylhydroxytoluén (E321).
- Zložky obalu kapsuly sú želatína, sorbitol - roztok sorbitolu (pozri časť 2), glycerol, oxid titaničitý (E171) a čistená voda.
- Zložky farby na označenie sú čierny oxid železitý (E172) a polyvinylacetátftalát.

Ako vyzerá Xtandi a obsah balenia

- Mäkké kapsuly Xtandi sú biele až sivobiele podlhovasté mäkké kapsuly (približne 20 mm x 9 mm) na jednej strane s nápisom „ENZ“.
- Každé balenie obsahuje 112 mäkkých kapsúl v 4 puzdrách s blistrami, v každom puzdre po 28 mäkkých kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

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

Latvija

Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel: + 45 4343 0355

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Xtandi 40 mg filmom obalené tablety

Xtandi 80 mg filmom obalené tablety

enzalutamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xtandi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xtandi
3. Ako užívať Xtandi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xtandi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xtandi a na čo sa používa

Xtandi obsahuje liečivo enzalutamid. Xtandi sa používa u dospelých mužov na liečbu rakoviny prostaty, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela.

Ako Xtandi účinkuje

Xtandi je liek, ktorý účinkuje tak, že znemožňuje aktivitu hormónov, ktoré sa nazývajú androgény (napríklad testosterón). Znemožnením aktivity androgénov enzalutamid zastaví rast a delenie rakovinových buniek prostaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xtandi

Neužívajte Xtandi:

- ak ste alergický na enzalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná (pozri „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).

Upozornenia a opatrenia

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty boli hlásené u 5 pacientov z každých 1 000 pacientov, ktorí užívali Xtandi, a u menej než jedného pacienta z 1 000 pacientov užívajúcich placebo (pozri tiež nižšie „Iné lieky a Xtandi“ nižšie a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Medzi niektoré situácie s vyšším rizikom výskytu epileptického záchvatu patrí:

- ak sa u vás predtým vyskytol epileptický záchvat,
- ak máte závažné poranenie hlavy alebo ste takéto poranenie mali v minulosti,
- ak ste prekonali určitý druh mozgovej príhody,
- ak máte nádor na mozgu alebo sa rakovina rozšírila do mozgu,
- ak pravidelne alebo z času na čas vypijete väčšie množstvo alkoholu,
- ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť epileptické záchvaty alebo môžu zvýšiť náchylnosť na epileptické záchvaty (pozri „Iné lieky a Xtandi“).

Ak máte epileptický záchvat počas liečby:

Čo možno najskôr navštívte svojho lekára. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že máte prestať užívať Xtandi.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Zriedkavo boli hlásené prípady PRES, zriedkavý reverzibilný stav týkajúci sa mozgu u pacientov liečených Xtandi. Ak máte epileptický záchvat, silnejúcu bolesť hlavy, zmätenosť, slepotu alebo iné problémy so zrakom, obráťte sa na svojho lekára, hneď ako to bude možné (Pozri tiež časť 4 "Možné vedľajšie účinky").

Predtým, ako začnete užívať Xtandi, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate lieky proti zrážaniu krvi (napríklad warfarín, acenokumarol),
- ak používate chemoterapiu, napríklad docetaxel,
- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte problémy s obličkami.

Povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte na niečo z nasledujúceho:

Akýmkoľvek poruchami srdca či cievnyimi ochoreniami, vrátane porúch srdcového rytmu (arytmie) alebo sa liečite na tieto ochorenia. Pri užívaní Xtandi môže byť zvýšené riziko porúch srdcového rytmu.

Ak ste alergický na enzalutamid, môže to vyvolať opuch jazyka, pier alebo hrdla. Neužívajte Xtandi, ak ste alergický na enzalutamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka alebo ak si nie ste ničím istý, poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený pre deti a dospelávajúcich.

Iné lieky a Xtandi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je potrebné si pamätať názvy liekov, ktoré užívate. Majte ich zoznam pri sebe a ukážte ho svojmu lekárovi vždy, keď vám predpíše nový liek. Nemáte začať s užívaním alebo prestať užívať akýkoľvek liek dovtedy, kým sa neporadíte s lekárom, ktorý vám predpísal Xtandi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akýkoľvek z nasledujúcich liekov. Pri súčasnom užívaní s Xtandi môžu tieto lieky zvýšiť riziko epileptického záchvatu:

- niektoré lieky používané na liečbu astmy a ďalších respiračných chorôb (napr. aminofylín, teofylín),
- lieky používané na liečbu niektorých duševných porúch, ako sú depresia a schizofrénia (napr. klozapín, olanzapín, risperidón, ziprazidón, bupropión, lítium, chlórpromazín, mezoridazín, tioridazín, amitriptylín, dezipramín, doxepín, imipramín, maprotilín, mirtazapín),
- niektoré lieky na liečbu bolesti (napr. petidín).

Informujte svojho lekára, ak užívate nasledujúce lieky. Tieto lieky môžu vplývať na účinok Xtandi alebo Xtandi môže vplývať na účinok týchto liekov:

Týka sa liekov používaných na:

- zníženie cholesterolu (napr. gemfibrozil, atorvastatín, simvastatín),
- liečbu bolesti (napr. fentanyl, tramadol),
- liečbu rakoviny (napr. kabazitaxel),
- liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, klonazepam, fenytoín, primidón, kyselina valproová),
- liečbu niektorých duševných porúch, ako sú závažná úzkosť alebo schizofrénia (napr. diazepam, midazolam, haloperidol),
- liečbu porúch spánku (napr. zolpidem),

- liečbu ochorení srdca alebo na zníženie krvného tlaku (napr. bisoprolol, digoxín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, propranolol, verapamil),
- liečbu závažných ochorení spojených so zápalom (napr. dexametazón, prednizolón),
- liečbu HIV infekcie (napr. indinavir, ritonavir),
- liečbu bakteriálnych infekcií (napr. klaritromycín, doxycyklín),
- liečbu porúch štítnej žľazy (napr. levotyroxín),
- liečbu dny (napr. kolchicín),
- prevenciu ochorení srdca alebo mŕtvice (dabigatran etexilát).

Ak súbežne užívate Xtandi a lieky na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. chinidín, prokainamid, amiodarón a sotalol), tieto sa môžu navzájom ovplyvňovať. Xtandi môže zvyšovať riziko porúch srdcového rytmu, pokiaľ sa užíva s ďalšími liekmi (napr.: metadonom (užívaný na úľavu od bolesti alebo ako súčasť odvykacej liečby), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotiká užívané na liečbu závažných duševných porúch).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov. Môže byť potrebná úprava dávkovania Xtandi alebo niektorého z liekov, ktoré užívate.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- **Xtandi nie je určené na použitie u žien.** Tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu alebo aj prípadný potrat, ak ho užíva tehotná žena. Nesmú ho užívať ženy, ktoré sú tehotné, môžu otehotnieť alebo ktoré dojčia.
- Tento liek môže mať vplyv na mužskú plodnosť.
- Ak pohlavne žijete so ženou, ktorá môže otehotnieť, používajte kondóm a iné účinné antikoncepčné metódy počas liečby a počas 3 mesiacov po liečbe. Ak pohlavne žijete s tehotnou ženou, používajte kondóm, aby ste chránili nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pretože medzi nežiaduce účinky Xtandi patria epileptické záchvaty. Ak je u vás zvýšené riziko výskytu vzniku epileptických záchvatov (pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“), obráťte sa na svojho lekára.

3. Ako užívať Xtandi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 160 mg (štyri 40 mg filmom obalené tablety alebo dve 80 mg filmom obalené tablety) raz denne v rovnakom čase.

Užívanie Xtandi

- Tablety prehltajte celé a zapite ich vodou.
- Tablety pred prehltnutím nežujte ani nerozpúšťajte
- Xtandi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár vám môže počas užívania Xtandi predpísať aj iné lieky.

Ak užijete viac Xtandi, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako máte predpísané, prestaňte užívať Xtandi a obráťte sa na svojho lekára. Môže sa u vás vyskytnúť zvýšené riziko vzniku epileptického záchvatu alebo iných vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Xtandi

- Ak ste zabudli užiť Xtandi vo zvyčajnom čase, užite obvyklú dávku, len čo si spomeniete.
- Ak ste zabudli užiť Xtandi celý deň, užite obvyklú dávku nasledujúci deň.
- Ak ste zabudli užiť Xtandi viac ako jeden deň, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.
- **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Xtandi

Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty boli hlásené u 5 pacientov z každých 1 000 pacientov, ktorí užívali Xtandi, a u menej než jedného pacienta z 1 000 pacientov užívajúcich placebo.

Epileptické záchvaty sú pravdepodobnejšie, ak užijete viac, ako je odporúčaná dávka tohto lieku alebo ak užívate určité ďalšie lieky alebo ak je u vás zvýšené riziko vzniku epileptického záchvatu (pozri časť 2).

Ak máte epileptický záchvat, navštívte svojho lekára čo najskôr. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že máte prestať užívať Xtandi.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)

Zriedkavo boli hlásené prípady PRES (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 pacientov), zriedkavý reverzibilný stav týkajúci sa mozgu u pacientov liečených Xtandi. Ak máte epileptický záchvat, silnejúcu bolesť hlavy, zmätenosť, slepotu alebo iné problémy so zrakom, obráťte sa na svojho lekára, akonáhle to bude možné (Pozri tiež časť 4 "Možné vedľajšie účinky").

Ďalšie možné vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov)

Únava, bolesť hlavy, návaly horúčavy, vysoký krvný tlak.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 pacientov)

Pády, zlomeniny kostí, pocit úzkosti, suchá koža, svrbenie, problémy s pamäťou, zväčšenie prsníkov u mužov (gynekomastia), príznaky syndrómu nepokojných nôh (nekontrolovateľné nutkanie na hýbanie časťou tela, zvyčajne nohami), znížená koncentrácia, zábudlivosť.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 pacientov)

Halucinácie, problémy s jasným myslením, nízky počet bielych krviniek.

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu výskytu)

Svalová bolesť, svalové kŕče (sťahy), svalová slabosť, bolesť chrbta, zmeny na EKG (predĺženie QT intervalu), podráždený žalúdok vrátane pocitu na vracanie (nevoľnosť), vyrážka, vracanie opuch pier, jazyka a/alebo hrdla, zníženie počtu krvných doštičiek (čo zvyšuje riziko krvácania alebo vzniku podliatin), hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xtandi

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na papierovom puzdre a vonkajšom obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xtandi obsahuje

Liečivo je enzalutamid.

Každá 40 mg filmom obalená tableta Xtandi obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Každá 80 mg filmom obalená tableta Xtandi obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Ďalšie zložky filmom obalených tabliet sú:

- Jadro tablety: acetát sukcinát hypromelózy, mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý, kroskarmelóza sodná, magnéziumstearát
- Obal tablety: hypromelóza, mastenec, makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (menej ako 23 mg) na filmom obalenú tabletu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Xtandi a obsah balenia

Filmom obalené tablety Xtandi 40 mg sú žlté okrúhle filmom obalené tablety s vyrazeným označením E 40. Každá škatuľka obsahuje 112 tabliet v 4 puzdrách s blistrami, v každom puzdre po 28 tabliet.

Filmom obalené tablety Xtandi 80 mg sú žlté oválne filmom obalené tablety s vyrazeným označením E 80. Každá škatuľka obsahuje 56 tabliet v 4 puzdrách s blistrami, v každom puzdre po 14 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Lietuva
Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

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
Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

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
E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

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

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: + 45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.