

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety
Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety
Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety

Žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem „40“ na jedné straně, o průměru přibližně 10 mm

Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety

Žluté oválné potahované tablety s vyraženým nápisem „80“ na jedné straně, o rozměrech přibližně 17 mm x 9 mm

Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety

Žluté oválné potahované tablety s vyraženým nápisem „160“ na jedné straně, o rozměrech přibližně 23 mm x 11 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Enzalutamid Viatris je indikován:

- v monoterapii nebo v kombinaci s androgen deprivací léčbou k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer, nmHSPC), kteří nejsou vhodní k záchranné („salvage“) radioterapii (viz bod 5.1).
- v kombinaci s androgen deprivací léčbou k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) (viz bod 5.1).

- k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivací terapie, a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při léčbě docetaxelem nebo po této léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

U pacientů s CRPC nebo mHSPC, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC mohou být léčeni přípravkem Enzalutamid Viatrix s analogem LHRH nebo bez něj. U pacientů, kteří užívají přípravek Enzalutamid Viatrix s analogem LHRH nebo bez něj, lze léčbu přerušit, pokud jsou hodnoty PSA po 36 týdnech léčby nedetekovatelné ($< 0,2$ ng/ml). Léčba má být znovu zahájena, pokud se hodnoty PSA zvýší na $\geq 2,0$ ng/ml u pacientů s předchozí radikální prostatektomií, nebo na $\geq 5,0$ ng/ml u pacientů s předchozí primární radioterapií. Pokud jsou hodnoty PSA detekovatelné ($\geq 0,2$ ng/ml) po 36 týdnech léčby, má léčba pokračovat (viz bod 5.1).

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

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

Současné užívání se silnými inhibitory CYP2C8

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třídy A, B, resp. C dle Childa a Pughy) není nutná žádná úprava dávky. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno pozorování prodloužení poločasu enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití enzalutamidu u pediatrické populace při indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC, mHSPC nebo vysoce rizikovým BCR nmHSPC.

Způsob podání

Enzalutamid Viatrix je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se nesmí dělit, drtit nebo kousat, ale musí se polykat vcelku, zapíjet dostatečným množstvím vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.6 a 6.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko epileptického záchvatu

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

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

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

Druhé primární malignity

V klinických studiích byly hlášeny druhé primární malignity u pacientů léčených enzalutamidem. Nejčastěji hlášenými příhodami v klinických studiích fáze 3, které se objevily u pacientů léčených enzalutamidem a kterých bylo více než u placebo, byly: karcinom močového měchýře (0,3%), adenokarcinom tlustého střeva (0,2%), karcinom z přechodných buněk (0,2%) a maligní melanom (0,2 %).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud se během léčby enzalutamidem objeví známky gastrointestinálního krvácení, makroskopickou hematurii nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení.

Současné užívání s jinými léčivými přípravky

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

Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu. Pokud je enzalutamid podáván současně s antikoagulantem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako

např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot INR (*international normalised ratio*) (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

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

Těžká porucha funkce jater

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

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

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

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval

Před zahájením léčby enzalutamidem má lékař u pacientů s anamnézou nebo s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5), zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *torsade de pointes*.

Použití s chemoterapií

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

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova–Johnsonova syndromu, které mohou být život ohrožující nebo fatální. O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a vzhledem k možnému výskytu kožních nežádoucích účinků mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o této reakci, je nutné enzalutamid okamžitě vysadit a zvážit vhodnou alternativní léčbu.

Hypersenzitivní reakce

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

Enzalutamid v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSCP

Výsledky studie EMBARK naznačují, že enzalutamid v monoterapii a v kombinaci s androgen deprivační léčbou nejsou u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby (viz body 4.8 a 5.1). Enzalutamid v kombinaci s androgen deprivační léčbou je považován za

preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgen deprivace léčby mohlo vést k nepřijatelné toxicitě nebo riziku.

Dysfagie související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy, kdy pacienti měli potíže s polykáním enzalutamidu, včetně hlášení týkajících se dušení. Potíže s polykáním a epizody dušení byly hlášeny převážně u tobolek, což může souviset s jejich větší velikostí. Pacientům se doporučuje polykat tablety celé a zapíjet je dostatečným množstvím vody.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné účinky jiných léčivých přípravků na expozice enzalutamidu

Inhibitory CYP2C8

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

Inhibitory CYP3A4

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

Induktory CYP2C8 a CYP3A4

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

Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků

Indukce enzymů

Enzalutamid je silný induktor enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto je očekávána interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a vede ke ztrátě nebo snížení klinické účinnosti. Je zde také riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. Mezi enzymy, které mohou být indukované, patří CYP3A v játrech a střevech CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT, glukuronid-konjugující enzymy). Mohou být indukovány také některé transportéry, např. protein mnohočetné lékové interakce 2 (MRP2) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Současné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty

AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles hodnoty AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9) a 70% pokles hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). UGT1A1 mohla být indukována také. V klinické studii u pacientů s metastazujícím CRPC neměl enzalutamid (160 mg jednou denně) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (75 mg/m² infuzí každé 3 týdny). AUC docetaxelu poklesla o 12 % [poměr geometrického průměru (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco C_{max} poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

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

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

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

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

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

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

Substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že enzalutamid může být inhibítozem efluxního transportéru P-gp. Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostávali jednorázovou perorální dávku testovacího substrátu P-gp digoxinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání probíhalo nejméně po 55 dnech při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), byl pozorován v ustáleném stavu mírný inhibiční účinek enzalutamidu na P-gp. Hladiny digoxinu v plazmě byly měřeny pomocí validovaného testu kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií. AUC a C_{max} digoxinu se zvýšily o 33 % a 17 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou

substráty pro P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), mají být při současném podávání enzalutamidu používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

Vliv na výsledek laboratorního testu

U pacientů léčených enzalutamidem byly při chemiluminiscenční imunoanalýze na mikročásticích (*chemiluminescent microparticle immunoassay*, CMIA) zjištěny falešně zvýšené hladiny digoxinu v plazmě, a to nezávisle na léčbě digoxinem. Proto před přijetím jakýchkoli opatření týkajících se dávek digoxinu mají být výsledky hladin digoxinu v plazmě získané pomocí CMIA interpretovány s opatrností a potvrzeny jiným typem testu.

Substráty BCRP

Enzalutamid nezpůsobil v ustáleném stavu klinicky významnou změnu v expozici rosuvastatinu jako testovacího substrátu pro protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) u pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostali jednorázovou perorální dávku rosuvastatinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání následovalo nejméně po 55 dnech při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), nezpůsobil enzalutamid v ustáleném stavu klinicky významnou změnu v AUC rosuvastatinu se snížila o 14 % a zatímco $C_{\max}$ se zvýšila o 6 %. Při současném podávání substrátu BCRP společně s enzalutamidem není nutná žádná úprava dávky.

Substráty MRP2, OAT3 a OCT1

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

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

Vzhledem k tomu, že androgen deprivační léčba může prodloužit QT interval, má být pečlivě zvážena souběžná léčba enzalutamidem s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat *torsade de pointes*, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4).

Vliv jídla na expozice enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na míru působení enzalutamidu. V klinických studiích byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, fraktury, pády a bolest hlavy. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické záchvaty.

K epileptickému záchvatu došlo u 0,6 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bicalutamidem.

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

Při léčbě enzalutamidem byl hlášen výskyt Stevensova–Johnsonova syndromu (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie Není známo*: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém obličeje, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*: snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost Méně časté: zrakové halucinace
Poruchy nervového systému	Velmi časté: bolest hlavy Časté: porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, dysgeuzie, syndrom neklidných nohou, kognitivní porucha Méně časté: epileptický záchvat [‡] Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční [†] Není známo*: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: dysfagie [∞] , nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté: zvýšené jaterní enzymy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: suchá kůže, svědění Není známo*: erythema multiforme, Stevensův–Johnsonův syndrom, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté: fraktury [‡] Není známo*: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie, bolest bradavky [#] , citlivost prsu [#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

* Spontánní hlášení po uvedení na trh.

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

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

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

Nežádoucí účinky enzalutamidu v monoterapii.

∞ Byly hlášeny případy dysfagie, včetně dušení. Obě epizody byly hlášeny převážně u tobolek, což může souviset s jejich větší velikostí (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Epileptický záchvat

V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 31 pacientů (0,6 %) z 5 112 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u čtyř pacientů (0,1 %) užívajících placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. Z kontrolovaných klinických studií byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

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

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

Ischemická choroba srdeční

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

Ve studii EMBARK byl výskyt ischemické choroby srdeční 6,2 % u pacientů léčených enzalutamidem s leuprolidem a 10,7 % u pacientů léčených enzalutamidem v monoterapii. Jeden pacient (0,3 %) léčený enzalutamidem s leuprolidem, jeden pacient (0,3 %) léčený placebem s leuprolidem a jeden pacient (0,3 %) léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Gynekomastie

Ve studii EMBARK byla gynekomastie (všech stupňů) pozorována u 31 z 353 pacientů (8,8 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 163 z 354 pacientů (46 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Gynekomastie 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, a byla pozorována u 1 pacienta (0,3 %) léčeného placebem s leuprolidem a u 3 pacientů (0,8 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii.

Bolest bradavky

Ve studii EMBARK byla bolest bradavky (všech stupňů) pozorována u 13 z 353 pacientů (3,7 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 54 z 354 pacientů (15,3 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Bolest bradavky 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem nebo enzalutamidem v monoterapii.

Citlivost prsu

Ve studii EMBARK byla citlivost prsu (všech stupňů) pozorována u 4 z 353 pacientů (1,1 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 51 z 354 pacientů (14,4 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Citlivost prsu 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem nebo enzalutamidem v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

V jiné klinické studii fáze 3 (PREVAIL) u chemo-naivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %; $p < 0,0001$).

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost enzalutamidu byla zjišťována ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientů s progredujícím karcinomem prostaty, u nichž došlo k progresi

onemocnění při androgen deprivaci terapii [analog LHRH nebo po bilaterální orchiektomii]. Do studie PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastazujícím CRPC, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, zatímco pacienti s metastazujícím CRPC zařazení do studie AFFIRM již předtím byli léčeni docetaxelem; do studie PROSPER byli zařazeni pacienti s nemetastazujícím CRPC. Účinnost u pacientů s mHSPC byla stanovena v jedné randomizované placebem kontrolované multicentrické klinické studii fáze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Další randomizovaná placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie fáze 3 [MDV3100 13 (EMBARC)] prokázala účinnost u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC. Všichni pacienti byli léčeni analogem LHRH nebo podstoupili bilaterální orchiektomii, pokud není uvedeno jinak.

V ramenech s aktivní léčbou byl perorálně podáván enzalutamid v dávce 160 mg denně. V pěti klinických studiích (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM and PREVAIL) pacienti dostávali placebo v kontrolním rameni a nevyžadovalo se, aby užívali prednison.

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

Studie MDV3100-13 (EMBARC) (pacienti s vysoce rizikovým BCR nemetastazujícím HSPC)

Do studie EMBARK bylo zařazeno 1 068 pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně současně s ADT (N = 355), enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně v otevřené monoterapii (N = 355) nebo placebem perorálně jednou denně současně s ADT (N = 358) (ADT definována jako leuprolid). Všichni pacienti podstoupili předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií nebo radioterapií (včetně brachyterapie) nebo obojím s kurativním záměrem. U pacientů bylo vyžadováno potvrzení nemetastazujícího onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) a vysoce rizikové biochemické rekurence (definované dobou zdvojení PSA ≤ 9 měsíců). Pacienti rovněž museli mít hodnoty PSA ≥ 1 ng/ml, pokud předtím podstoupili radikální prostatektomii (s radioterapií nebo bez ní) jako primární léčbu karcinomu prostaty, nebo hodnoty PSA alespoň 2 ng/ml nad nejnižší hodnotou poklesu (nadir), pokud předtím podstoupili pouze radioterapii. Pacienti, kteří podstoupili předchozí prostatektomii a byli vhodnými kandidáty k záchranné (*salvage*) radioterapii podle rozhodnutí zkoušejícího, byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli stratifikováni podle screeningu PSA (≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml), doby zdvojení PSA (≤ 3 měsíce vs. > 3 měsíce až ≤ 9 měsíců) a předchozí hormonální léčby (předchozí hormonální léčba vs. žádná předchozí hormonální léčba). U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly v 36. týdnu nedetekovatelné ($< 0,2$ ng/ml), byla léčba v 37. týdnu přerušena a poté znovu zahájena, když se hodnoty PSA zvýšily na $\geq 2,0$ ng/ml u pacientů s předchozí prostatektomií nebo na $\geq 5,0$ ng/ml u pacientů bez předchozí prostatektomie. U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly detekovatelné v 36. týdnu ($\geq 0,2$ ng/ml), pokračovala léčba bez přerušení až do splnění kritérií pro trvalé ukončení léčby. Léčba byla trvale ukončena, pokud byl vývoj radiografické progresy potvrzen centrálním hodnocením po prvním místním odečtu.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi třemi léčenými skupinami dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 69 let (rozmezí: 49,0–93,0 let). Většina pacientů z celkové populace byli běloši (83,2 %), 7,3 % byli Asijci a 4,4 % byli černoši. Medián doby zdvojení PSA byl 4,9 měsíce. Sedmdesát čtyři procent pacientů podstoupilo předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií, 75 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu radioterapií (včetně brachyterapie) a 49 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu oběma způsoby. Třicet dva procent pacientů mělo Gleasonovo skóre ≥ 8 . ECOG skóre bylo při vstupu do studie u 92 % pacientů 0 a u 8 % pacientů 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (*metastasis-free survival*, MFS) u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu s ADT ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT. Přežití bez metastáz bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí v průběhu studie, podle toho, co nastane dříve.

Sekundárními cílovými parametry testovanými na multiplicitu, které byly hodnoceny, byly doba do progresu PSA, doba do prvního použití cytostatické terapie a celkové přežití. Dalším sekundárním cílovým parametrem testovaným na multiplicitu bylo MFS u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu v monoterapii ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT.

Enzalutamid s ADT a v monoterapii prokázal statisticky významné zlepšení MFS ve srovnání s placebem s ADT. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

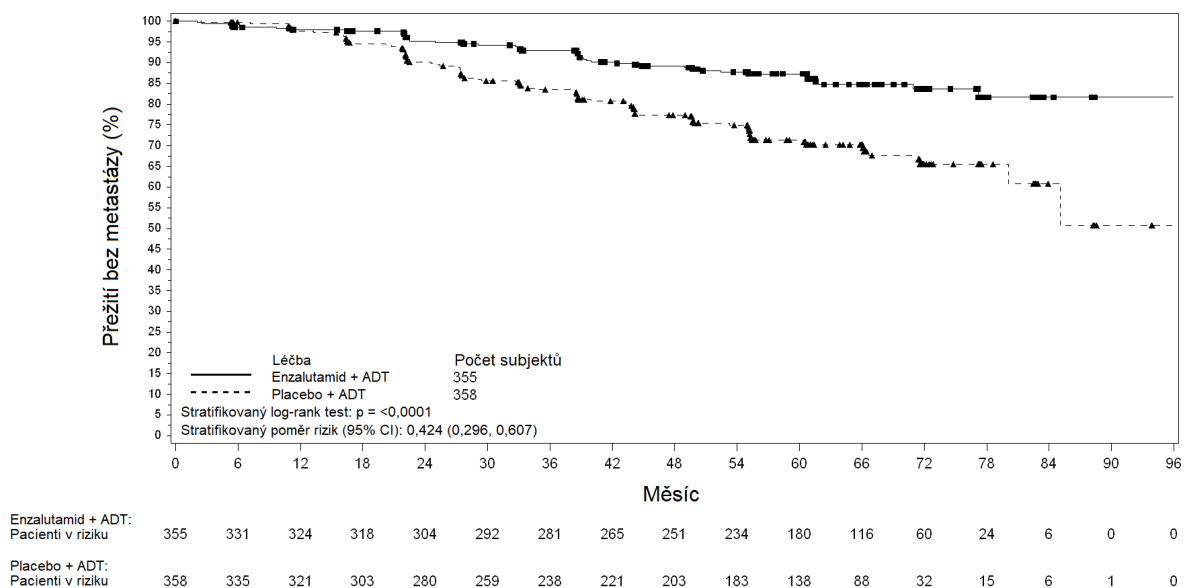
Tabulka 2: Souhrn účinnosti u pacientů léčených buď enzalutamidem s ADT, placebem s ADT, nebo enzalutamidem v monoterapii ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid s ADT (N = 355)	Placebo s ADT (N = 358)	Enzalutamid v monoterapii (N = 355)
Přežití bez metastáz¹			
Počet příhod (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Doba do progresu PSA⁶			
Počet příhod (%) ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
p-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Doba do zahájení nové cytostatické terapie			
Počet příhod (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
p-hodnota ve srovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

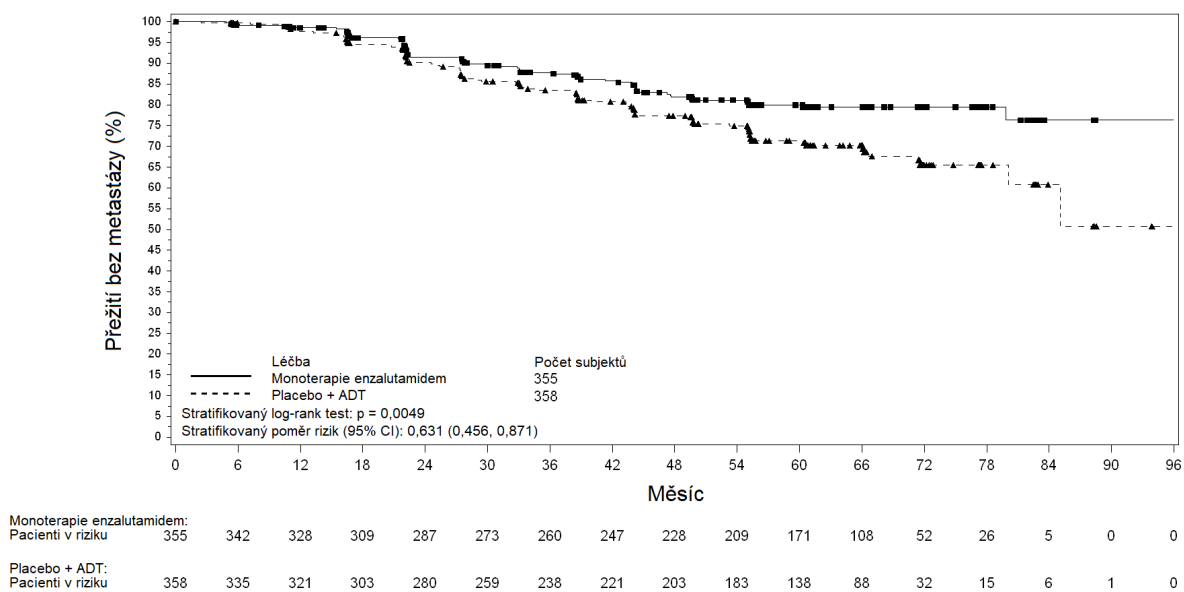
NR = nedosaženo.

1. Medián doby sledování 61 měsíců.
2. Na základě nejčasnější přispívající příhody (radiografická progresse či úmrtí).
3. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
4. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
5. Oboustranná p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
6. Na základě progresu PSA v souladu s kritérii pracovní skupiny Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Na základě prvního použití cytostatické terapie karcinomu prostaty po zahájení léčby.

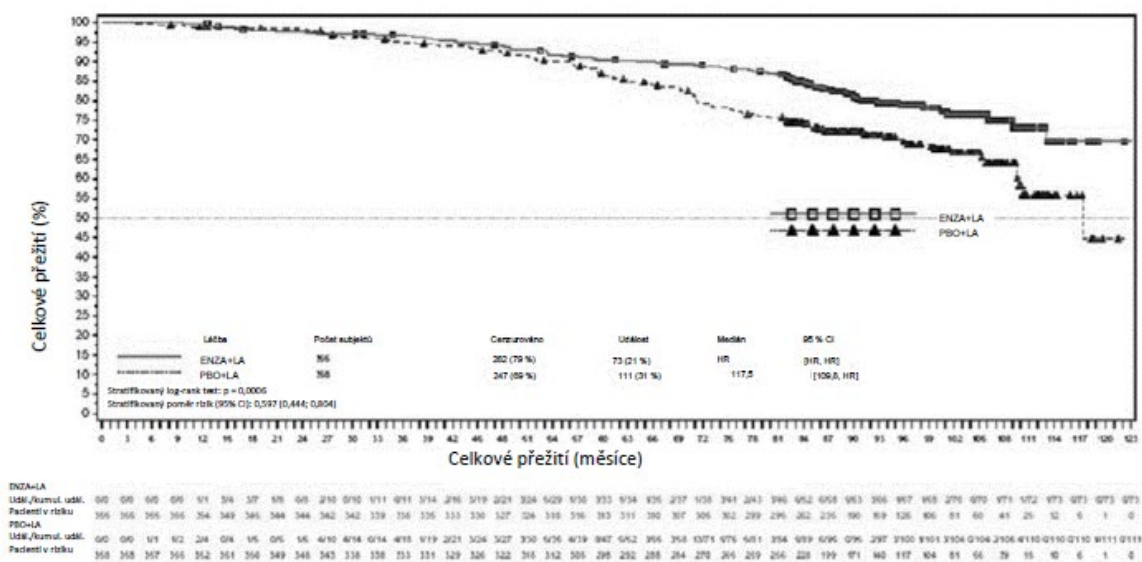
V konečném hodnocení (medián sledování 94,0 měsíců) enzalutamid s ADT prokázal statisticky významné prodloužení celkového přežití ve srovnání s placebem s ADT [HR = 0,60 (95% CI: 0,44; 0,80), p = 0,0006]. Medián doby celkového přežití nebyl ve skupině s enzalutamidem s ADT dosažen. Ve skupině s placebem činil 117,5 měsíce (95% CI: 109,8; NR, viz obrázek 3). Rozdíl při léčbě enzalutamidem v monoterapii ve srovnání s placebem s ADT (HR = 0,83; 95% CI: 0,63-1,10) nebyl statisticky významný (viz obrázek 4).



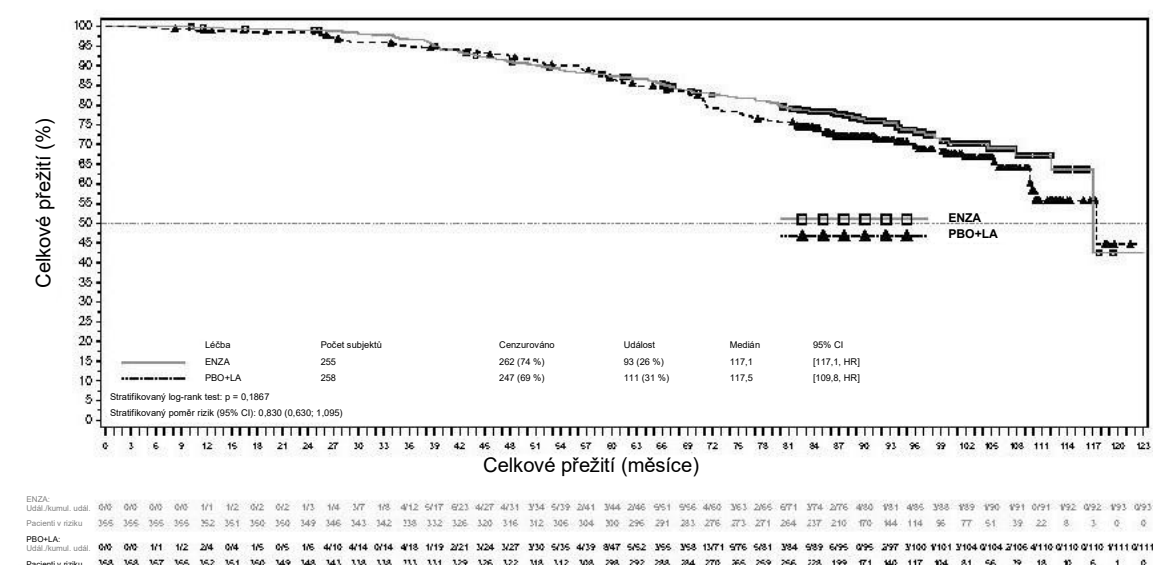
Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid s ADT vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)



Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid v monoterapii vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)



Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití v léčebných ramenech enzalutamid s ADT vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)



Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití v léčebných ramenech enzalutamid v monoterapii vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)

Po podání ADT ve formě enzalutamid s ADT nebo placebo s ADT se hladina testosteronu rychle snížila na kastracní úroveň a zůstala nízká až do přerušení léčby v 37. týdnu. Po přerušení léčby se hladiny testosteronu postupně zvýšily téměř na výchozí hodnoty. Po opětovném zahájení léčby opět klesly na kastracní úroveň. V rameni s enzalutamidem v monoterapii se hladiny testosteronu po zahájení léčby zvýšily a po přerušení léčby se vrátily k výchozím hodnotám. Po opětovném zahájení léčby enzalutamidem se opět zvýšily.

Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienti s metastazujícím HSPC)

Do studie ARCHES bylo zařazeno 1 150 pacientů s metastazujícím HSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání léčby enzalutamidem s ADT nebo placebem s ADT (ADT definováno jako analog LHRH nebo bilaterální orchiektomie). Pacienti užívali enzalutamid v dávce 160 mg jednou denně (N = 574) nebo placebo (N = 576).

Zařazení byli pacienti s metastazujícím karcinomem prostaty zdokumentovaným pozitivním scintigrafickým vyšetřením kostí (v případě onemocnění kostí) nebo metastatickými lézemi při vyšetření CT nebo MRI (v případě měkkých tkání). Pacienti, u kterých bylo rozšíření onemocnění omezeno na regionální pánevní mízní uzliny, nebyli zařazení. Pacienti mohli dostat až 6 cyklů léčby docetaxelem s poslední dávkou podanou do 2 měsíců od 1. dne zahájení léčby a bez důkazu progresu onemocnění během léčby docetaxelem nebo po jejím ukončení. Vyloučení byli pacienti se známou metastázou v mozku nebo s podezřením na ni nebo s aktivním leptomeningeálním onemocněním nebo s anamnézou epileptického záchvatu nebo s jakýmkoliv faktorem, který by mohl vyvolat epileptický záchvat.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi oběma léčenými skupinami dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 70 let u obou léčených skupin. Většina pacientů z celkové populace byli běloši (80,5 %), 13,5 % byli Asijci a 1,4 % byli černoši. Zhodnocení výkonnostního stavu podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG PS) bylo při vstupu do studie 0 u 78 % pacientů a 1 u 22 % pacientů. Pacienti byli stratifikováni podle nízkého vs. vysokého objemu onemocnění a podle předchozí léčby karcinomu prostaty docetaxelem. Třicet sedm procent pacientů mělo nízký objem onemocnění a 63 % pacientů mělo vysoký objem onemocnění. Osmdesát dva procent pacientů předtím nedostalo léčbu docetaxelem, 2 % dostalo 1–5 cyklů a 16 % dostalo 6 předchozích cyklů. Souběžná léčba docetaxelem nebyla dovolena.

Přežití bez radiografické progresu (rPFS) na základě nezávislého centrálního přezkoumání bylo primárním cílovým parametrem definovaným jako doba od randomizace do prvního objektivního průkazu radiografické progresu onemocnění nebo do úmrtí (v důsledku jakékoli příčiny od doby randomizace až do 24 týdnů od přerušení léčby lékem ve studii), podle toho, co nastalo dříve.

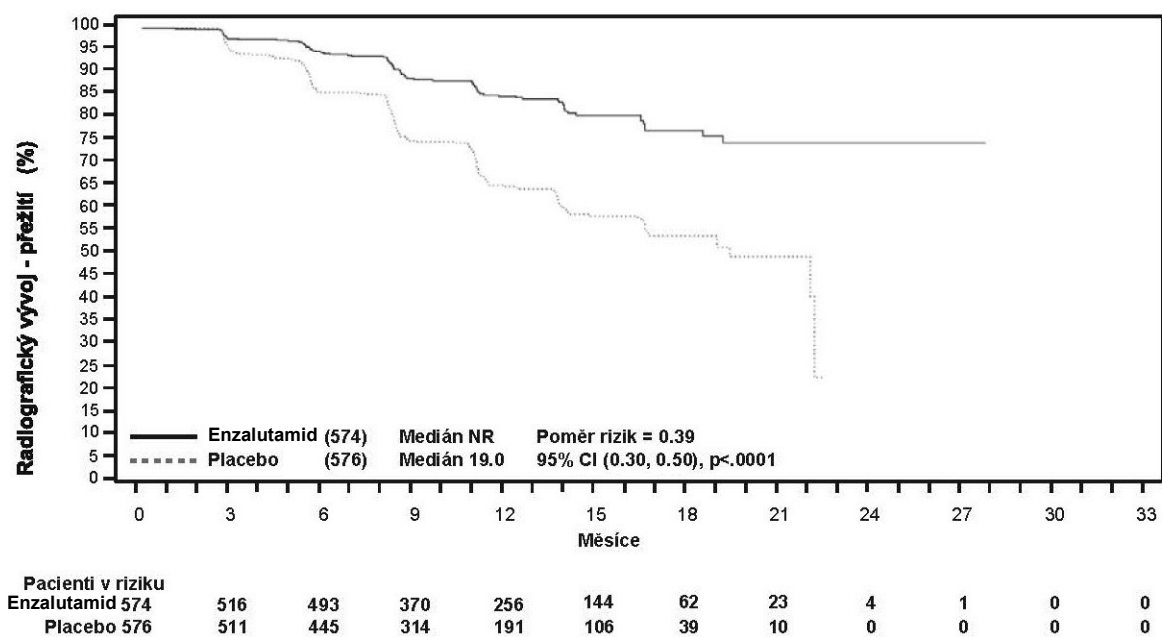
Enzalutamid prokázal statisticky významné 61% snížení rizika výskytu rPFS příhody ve srovnání s placebem [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Konzistentní výsledky rPFS byly pozorovány u pacientů s vysokým nebo nízkým objemem onemocnění a u pacientů s předchozí léčbou docetaxelem nebo bez ní. Medián doby do výskytu rPFS příhody nebyl dosažen v rameni léčeném enzalutamidem a v rameni léčeném placebem byl 19,0 měsíců (95% CI: 16,6; 22,2).

Tabulka č. 3: Shrnutí účinnosti u pacientů léčených enzalutamidem nebo placebem ve studii ARCHES (intent-to-treat analýza)

	Enzalutamid s ADT (N = 574)	Placebo s ADT (N = 576)
Přežití bez radiografické progresu		
Počet událostí(%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-hodnota ²	$p < 0,0001$	

NR = nedosaženo.

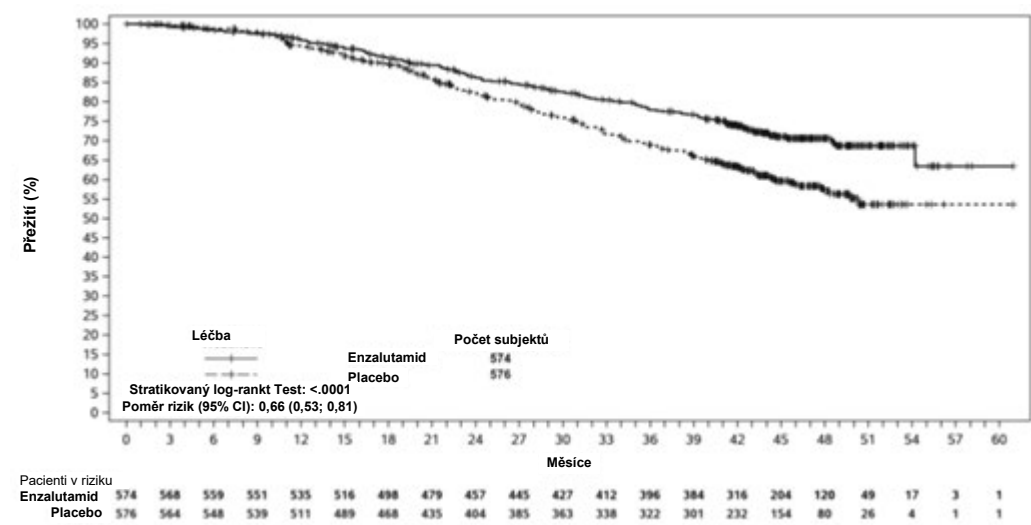
1. Vypočítáno s použitím Brookmeyerovy a Crowleyovy metody.
2. Stratifikováno podle objemu onemocnění (nízký vs. vysoký) a předchozího užívání docetaxelu (ano, nebo ne).



Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky rPFS ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)

Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti posuzované ve studii zahrnovaly dobu do progresu PSA, dobu do zahájení nové cytostatické terapie, nedetekovatelnou hladinu PSA (pokles na $< 0,2 \mu\text{g/l}$) a míru objektivní odpovědi (RECIST 1.1 podle nezávislého přezkoumání). Statisticky významná zlepšení u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem byla prokázána u všech těchto sekundárních cílových parametrů.

Dalším klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti hodnoceným v této studii bylo celkové přežití. V předem specifikované konečné analýze celkového přežití, která byla provedena při zaznamenání 356 úmrtí, bylo prokázáno statisticky významné 34% snížení rizika úmrtí ve skupině randomizované pro podání enzalutamidu oproti skupině randomizované pro placebo [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Medián času celkového přežití nebyl dosažen v žádné z léčebných skupin. Odhad mediánu času sledování všech pacientů byl 44,6 měsíce (viz obrázek 6).



Obrázek 6: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)

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

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené ve studii byly doba do progresy PSA, doba do prvního užití nové cytostatické terapie, celkové přežití (OS). Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Viz níže uvedené výsledky (tabulka 4).

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

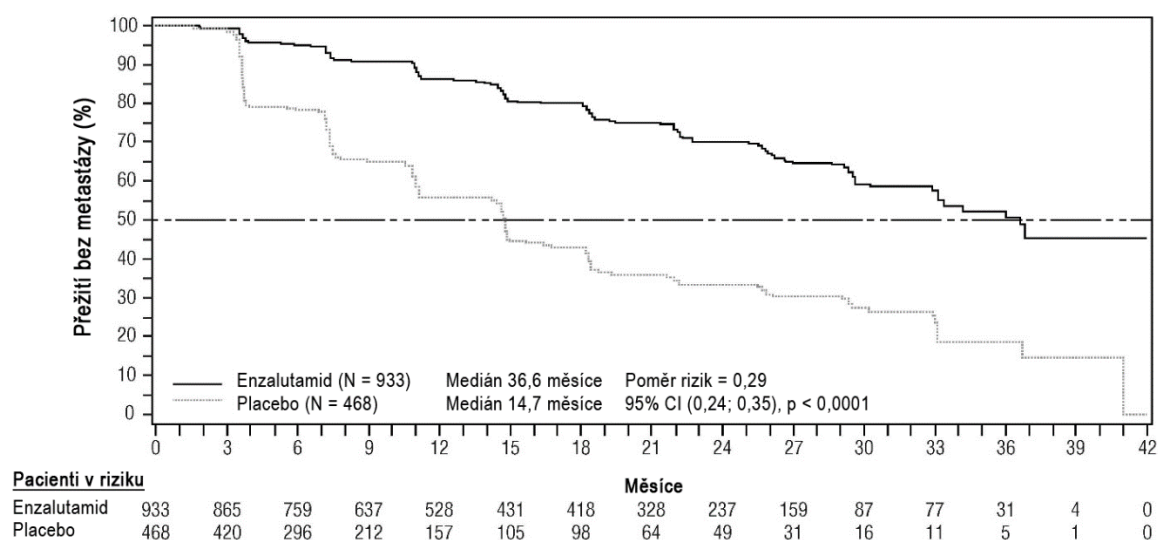
Tabulka 4: Souhrn výsledků účinnosti ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Celkové přežití ⁴		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,48; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota ³	p <0,0011	

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Doba do progrese PSA		
Počet příhod (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	37,2 (33,1; NR)	3.9 (3,8; 4,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	
Doba do prvního užití nové cytostatické terapie		
Počet příhod (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota ³	p < 0,0001	

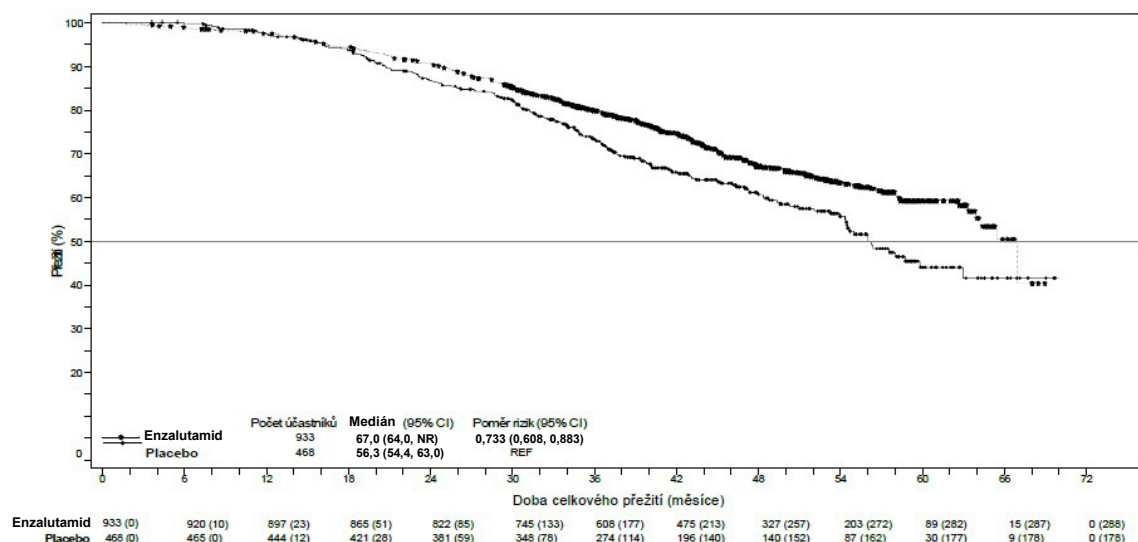
NR = nedosaženo.

1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou proměnnou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání na kostní tkáň cílených léků. Poměr rizik v porovnání s placebem < 1 favorizuje enzalutamid.
3. P-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (< 6 měsíců, ≥ 6 měsíců) a dřívějšího užívání na kostní tkáň cílených léků (ano, ne).
4. Na základě předem specifikované interim analýzy dat s ukončením sběru dat k 15.10.2019.



Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez metastázy ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

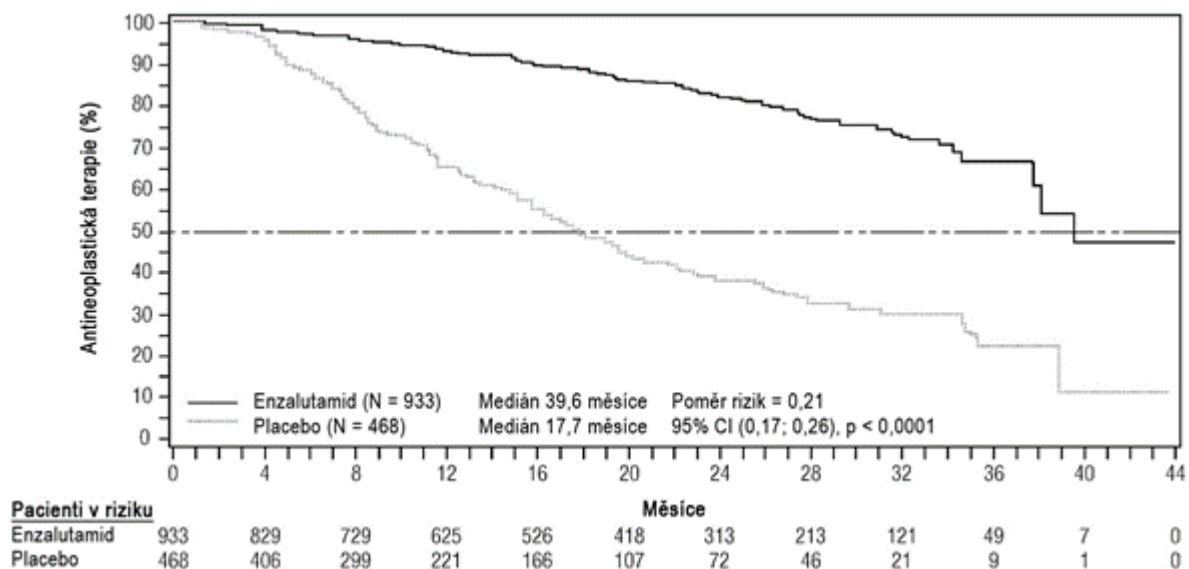
Při závěrečné analýze celkového přežití provedené v době, kdy bylo zaznamenáno 466 úmrtí, bylo statisticky významné zlepšení celkového přežití prokázáno u pacientů randomizovaných k léčbě enzalutamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě placebem, a to snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizika (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (viz obrázek 8). Medián doby sledování činil 48,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 47,2 měsíce ve skupině s placebem. Třicet tři procent pacientů léčených enzalutamidem a 65 % pacientů léčených placebem obdrželo alespoň jednu následnou cytostatickou léčbu, která může prodloužit celkové přežití.



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

Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresu PSA v porovnání s placebem [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Medián doby do progresu PSA byl 37,2 měsíce (95% CI: 33,1; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,8; 4,0) v rameni s placebem (viz obrázek 7).

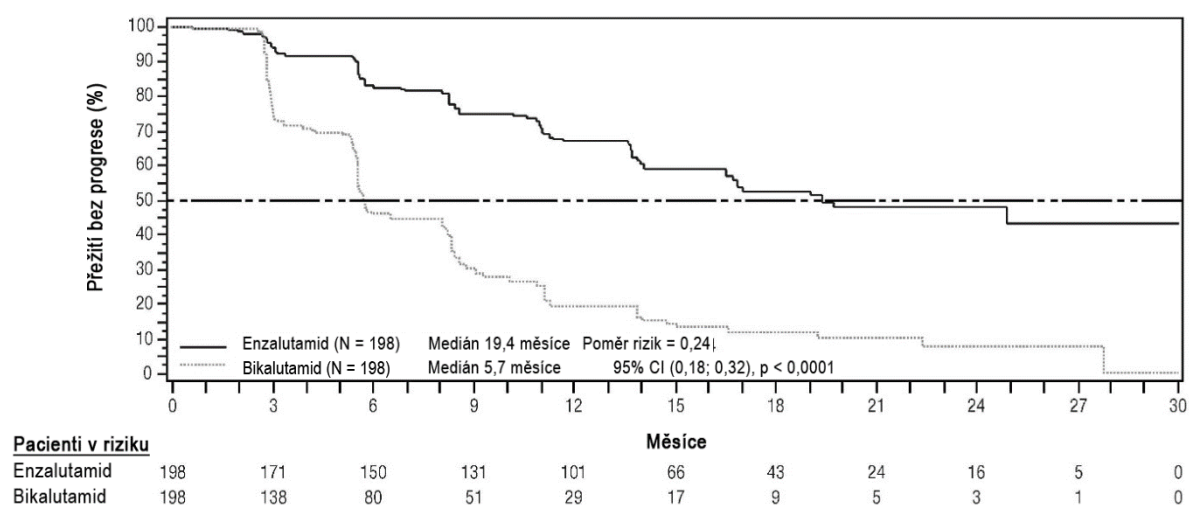
Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního užití nové cytostatické terapie v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Medián doby do prvního užití nové cytostatické terapie byl 39,6 měsíců (95% CI: 37,7; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 17,7 měsíců (95% CI: 16,2; 19,7) v rameni s placebem (viz obrázek 9).



Obrázek 9: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního užití nové cytostatické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)

Studie MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastazujícím/metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)

Do studie STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastazujícím nebo metastazujícím CRPC, kteří měli serologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen deprivaci terapii, kteří byli randomizováni k podávání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (N = 198), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně (N = 198). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresce (PFS), které je definováno jako doba od randomizace do nejranějšího objektivního potvrzení radiografické progresce, progresce PSA nebo úmrtí během studie. Medián PFS byl 19,4 měsíce (95% CI: 16,5; nedosažen) u skupiny s enzalutamidem oproti 5,7 měsíce (95% CI: 5,6; 8,1) ve skupině s bicalutamidem [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Konzistentní benefit enzalutamidu nad bicalutamidem na PFS byl pozorován u všech předem specifikovaných podskupin pacientů. U nemetastazující podskupiny (N = 139) mělo celkem 19 ze 70 (27,1 %) pacientů léčených enzalutamidem a 49 z 69 (71,0 %) pacientů léčených bicalutamidem případ PFS (celkem 68 případů). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do případu PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bicalutamidem (viz obrázek 10).



Obrázek 10: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce ve studii STRIVE (analýza intent-to-treat)

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

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

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

Celkem bylo 1 717 asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří neabsolvovali chemoterapii, randomizováno v poměru 1 : 1 k podávání buď enzalutamidu perorálně v dávce 160 mg jednou denně (N = 872), nebo placebo perorálně jednou denně (N = 845). Zařazení pacientů s viscerálním onemocněním, s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II), nebo užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu pro vznik epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo onemocněním, které by mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat a pacienti se středně silnou nebo silnou bolestí způsobenou karcinomem prostaty. Studijní léčba pokračovala do progresi onemocnění (průkazu radiografické progresi, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresi) a

iniciace podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

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

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

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

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

Závěrečná analýza pětiletých údajů studie PREVAIL prokázala zachování statisticky významného zvýšení celkového přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s pacienty léčenými placebem [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93), $p = 0,0008$] i přes to, že 28 % pacientů na placebo přešlo na enzalutamid. Míra celkového přežití za dobu 5 let byla 26 % u ramene léčeného enzalutamidem ve srovnání s 21 % u ramene léčeného placebem.

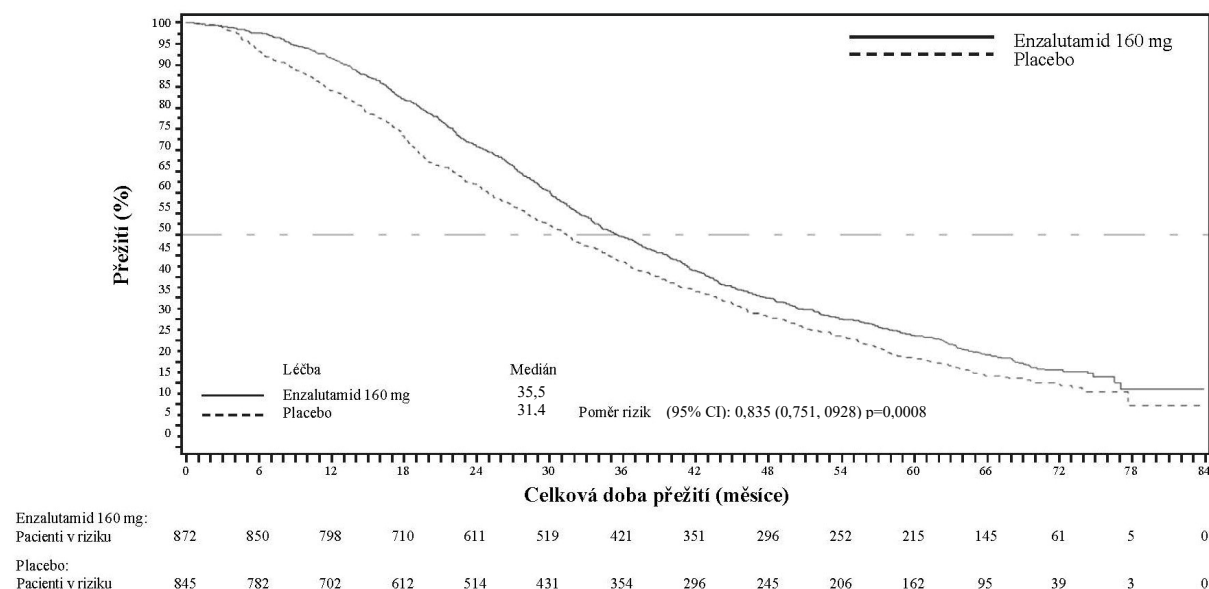
Tabulka 5: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Plánovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-hodnota ¹	$p = 0,0002$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analýza přežití po 5 letech		
Počet úmrtí (%)	689 (79)	693 (82)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)

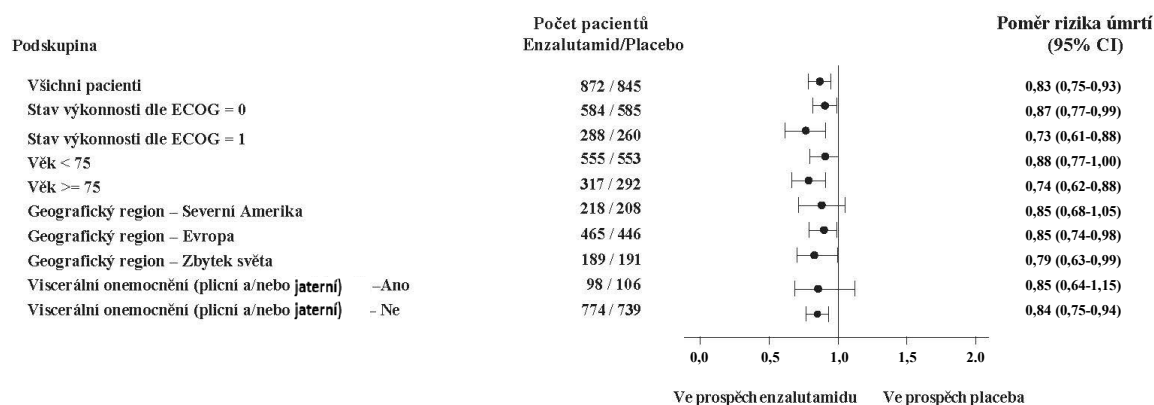
	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
p-hodnota ¹	p = 0,0008	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR – nedosaženo

1. p-hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu
2. Poměr rizik je odvozen z nestratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.



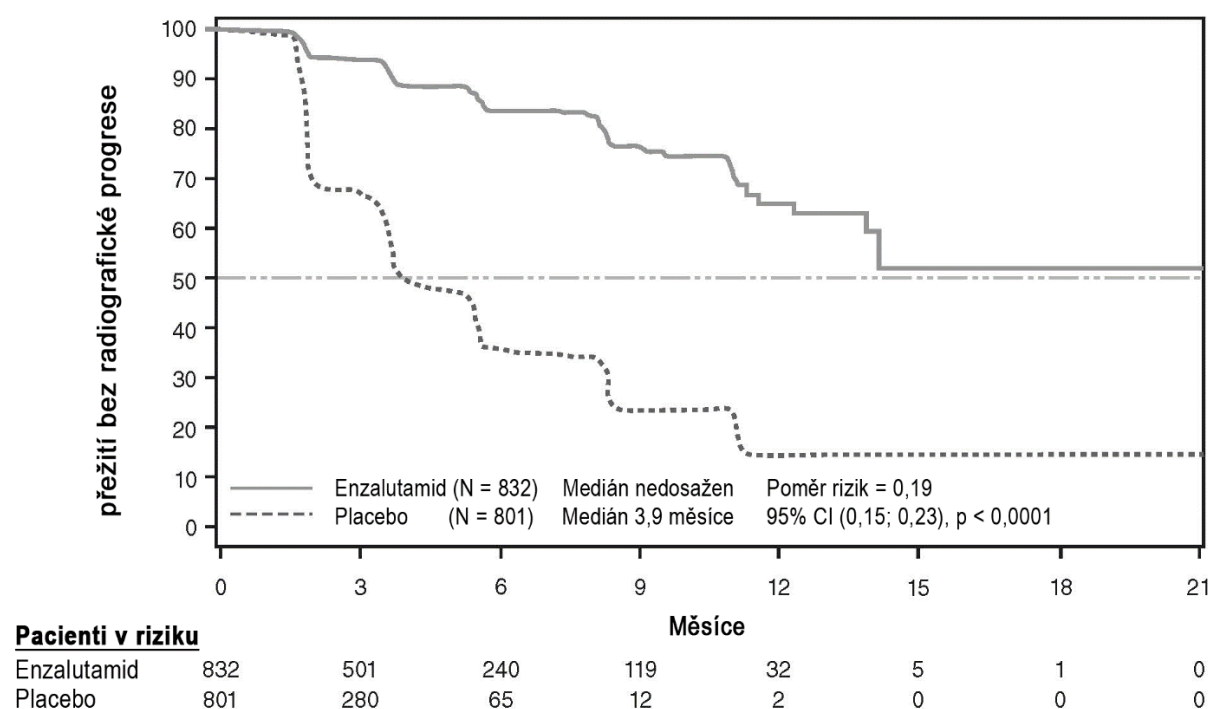
Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě pětileté analýzy přežití ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)



Obrázek 12: Pětiletá analýza celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

V předem specifikované analýze rPFS bylo prokázáno statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami se snížením rizika radiografické progresy nebo úmrtí o 81,4 % [HR = 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Jedno sto osmnáct (14 %) pacientů léčených enzalutamidem a 321 (40 %) pacientů léčených placebem mělo příhodu. Mediánu rPFS nebylo dosaženo (95% CI: 13,8; nedosaženo) ve skupině léčené enzalutamidem, ve skupině léčené placebem (obrázek 13) byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4). Konzistentní benefit pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonnostního stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami

s 69,3% snížením rizika radiografické progresse či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Medián rPFS byl 19,7 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíců ve skupině s placebem.



V době primární analýzy bylo randomizováno 1 633 pacientů.

Obrázek 13: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresse ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

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

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

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

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

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

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

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

Studie CRPC2 (AFFIRM) (pacienti s metastazujícím CRPC, kteří již dříve podstoupili chemoterapii)
Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s metastazujícím CRPC, kteří dostávali docetaxel, užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii, byly hodnoceny v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze 3. Celkem 1 199 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k perorálnímu užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně (N = 800), nebo placeba jednou denně (N = 399). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalent). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až dogrese onemocnění (definované jako potvrzená radiografickágrese nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové cytostatické léčby, nepřijatelné toxicity, nebo odstoupení ze studie.

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

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

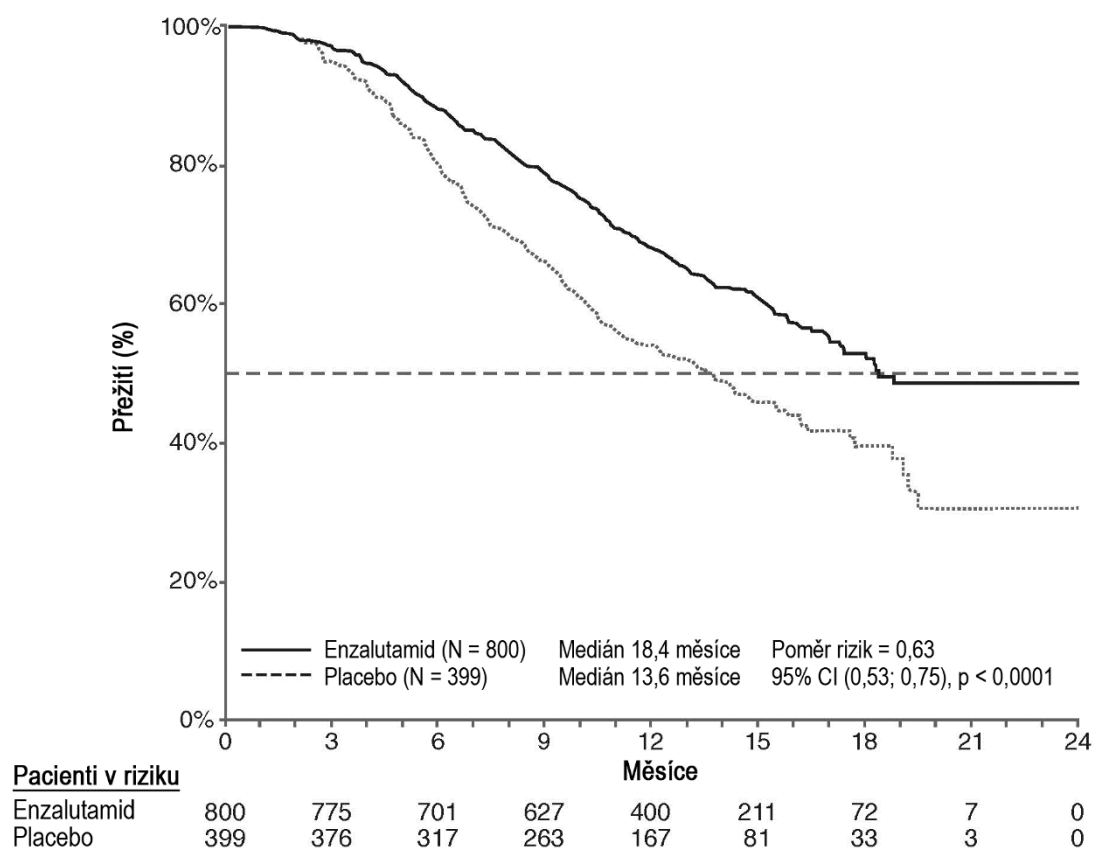
Protokolem předem specifikovaná předběžná analýza po 520 úmrtích ukázala statisticky významnou převahu v celkovém přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (tabulka 6 a obrázek 14 a 15).

Tabulka 6: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)

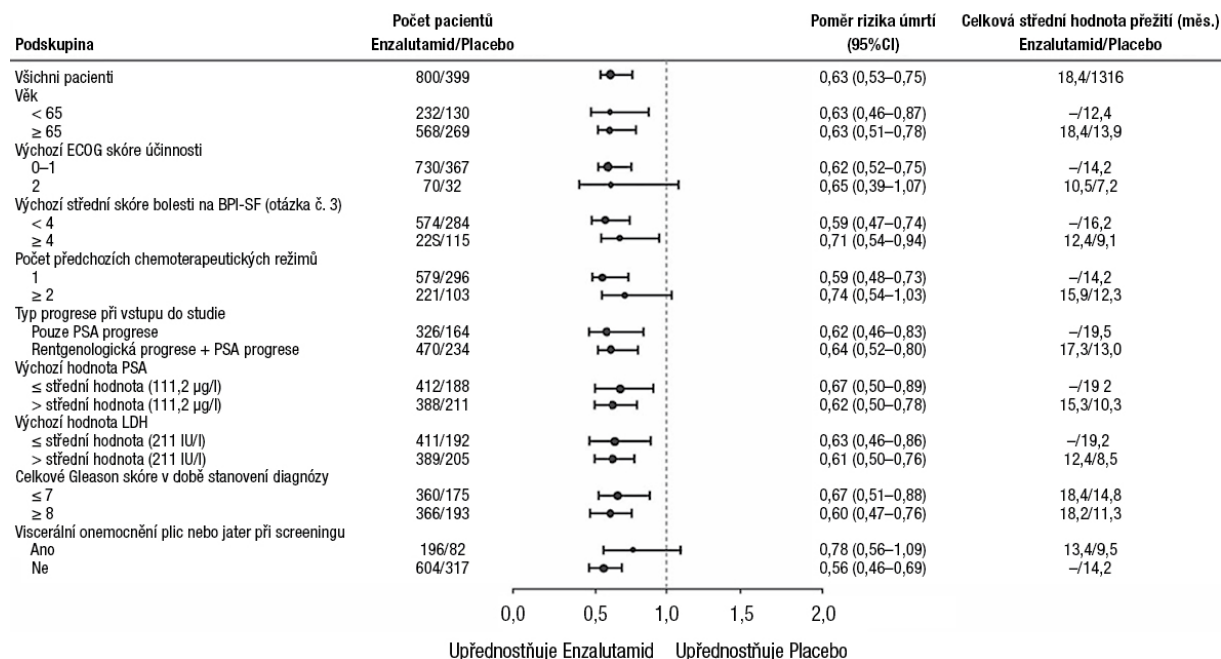
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Úmrtí (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosaženo.

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



Obrázek 14: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form
PSA: specifický prostatický antigen

Obrázek 15: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti

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

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

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

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

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

Jednoramenná studie zahrnovala 214 pacientů s progredujícím metastazujícím CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, dostávali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiografické progrese – primární cílový parametr studie) byl 8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako $\geq 50\%$ pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíců (95% CI: 5,5; 10,8). Odpověď PSA byla 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9). U 145 pacientů, kteří dříve nedostávali chemoterapii, byl medián rPFS 8,1 měsíce (95% CI: 5,7; 8,3). Odpověď PSA byla 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

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

Starší pacienti

Z 5 110 pacientů v kontrolovaných klinických studiích fáze 3, kteří dostávali enzalutamid, bylo 3 988 pacientů (78 %) ve věku 65 let a vyšším a 1 703 pacientů (33 %) bylo ve věku 75 let a vyšším. U těchto starších pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s mladšími pacienty.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) enzalutamidu se u pacientů pohybuje mezi 0,520 a 0,564 l/h. Po perorálním podání ^{14}C -enzalutamidu je 84,6 % radioaktivity vyloučeno do 77 dní po dávce: 71,0 % je vyloučeno močí (převážně v podobě neaktivního metabolitu se stopovým množstvím enzalutamidu a aktivního metabolitu) a 13,6 % je vyloučeno stolicí (0,39 % dávky jako nezměněný enzalutamid).

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

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

Linearita

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

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

Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích ($> 75 \%$) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u japonských a čínských pacientů s karcinomem prostaty nebyly

zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi populacemi. K vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice enzalutamidu u jiných ras není dostatek údajů.

Starší pacienti

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Enzalutamid nebyl fototoxický *in vitro*.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1 typu A (obsahující dále natrium-lauryl-sulfát a polysorbát 80)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelóza 2910
makrogol 3350
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

40 mg a 80 mg potahované tablety

3 roky

160 mg potahované tablety

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

40 mg potahované tablety

Al-OPA/Al/PVC blistry obsahující 112 potahovaných tablet.
Al-OPA/Al/PVC kalendářní blistry obsahující 112 potahovaných tablet.
Al-OPA/Al/PVC jednodávkové blistry obsahující 1 x 112 potahovaných tablet.

80 mg potahované tablety

Al-OPA/Al/PVC blistry obsahující 56 potahovaných tablet.
Al-OPA/Al/PVC kalendářní blistry obsahující 56 potahovaných tablet.
Al-OPA/Al/PVC jednodávkové blistry obsahující 1 x 56 potahovaných tablet.

160 mg potahované tablety

Al-OPA/Al/PVC blistry obsahující 28 potahovaných tablet.

Al-OPA/Al/PVC kalendářní blistry obsahující 28 potahovaných tablet.

Al-OPA/Al/PVC jednodávkové blistry obsahující 1 x 28 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S přípravkem Enzalutamid Viatris nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé. Na základě jeho mechanismu působení a embryofetální toxicity pozorované u myši může přípravek Enzalutamid Viatris poškodit vyvíjející se plod. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými tabletami přípravku Enzalutamid Viatris bez ochrany, např. rukavic (viz bod 5.3).

Potahované tablety se nesmí kousat, krájet ani drtit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003
EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006
EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

PharOS MT Ltd.
HF62X, Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia BBG3000
Malta

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.
Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone,
Metamorfossi, 14452
Řecko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatrix 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

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

Potahované tablety

112 potahovaných tablet

1 x 112 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

enzalutamid viatriis 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Pouze kalendářní balení]

PO	PO	PO	PO
ÚT	ÚT	ÚT	ÚT
ST	ST	ST	ST
ČT	ČT	ČT	ČT
PÁ	PÁ	PÁ	PÁ
SO	SO	SO	SO
NE	NE	NE	NE

[Pouze jednodávkové balení]

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatrix 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

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

Potahované tablety

56 potahovaných tablet

1 x 56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

enzalutamid viartis 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Pouze kalendářní balení]

PO	PO
ÚT	ÚT
ST	ST
ČT	ČT
PÁ	PÁ
SO	SO
NE	NE

[Pouze jednodávkové balení]

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg enzalutamidu.

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

Potahované tablety

28 potahovaných tablet

1 x 28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

enzalutamid viatriis 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety
enzalutamid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Pouze kalendářní balení]

PO	PO
ÚT	ÚT
ST	ST
ČT	ČT
PÁ	PÁ
SO	SO
NE	NE

[Pouze jednodávkové balení]

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety
Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety
Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety
enzalutamid

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Enzalutamid Viatris a k čemu se používá

Enzalutamid Viatris obsahuje léčivou látku enzalutamid. Enzalutamid Viatris se používá k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů:

- která již dále nereaguje na hormonální léčbu nebo chirurgický zákrok s cílem snížit hladinu testosteronu

nebo

- která se rozšířila do dalších částí těla a reaguje na hormonální léčbu nebo chirurgický zákrok s cílem snížit hladinu testosteronu

nebo

- u pacientů, kteří předtím podstoupili odstranění prostaty nebo ozařování a mají rychle stoupající PSA (ukazatel rakoviny prostaty), ale rakovina se nerozšířila do jiných částí těla a reagují na hormonální léčbu ke snížení hladiny testosteronu.

Jak Enzalutamid Viatris účinkuje

Enzalutamid Viatris je přípravek, který způsobuje zablokování aktivity hormonů nazývaných androgeny (např. testosteron). Blokováním androgenů enzalutamid zastavuje růst a dělení nádorových buněk prostaty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Enzalutamid Viatris užívat

Neužívejte Enzalutamid Viatris

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

Upozornění a opatření

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny asi u 6 z 1 000 osob užívajících Enzalutamid Viatris a u méně než 3 z 1 000 osob užívajících placebo (viz také „Další léčivé přípravky a Enzalutamid Viatris“ níže a v bodu 4, „Možné nežádoucí účinky“).

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

Pokud máte epileptický záchvat během léčby:

Co nejdříve navštivte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že byste měl přestat užívat Enzalutamid Viatris.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

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

Riziko výskytu nových nádorových onemocnění (druhých primárních malignit)

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

Pokud při užívání přípravku Enzalutamid Viatris zaznamenáte známky krvácení z trávicího traktu, krve v moči nebo často pociťujete naléhavou potřebu močit, co nejdříve navštivte svého lékaře.

Potíže s polykáním související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy pacientů, kteří měli potíže tento přípravek spolknout, včetně případů dušení.

Potíže s polykáním a případy dušení byly častěji pozorovány u pacientů užívajících tobolky, což může souviset s jejich větší velikostí. Tablety polykejte celé a zapíjejte je dostatečným množstvím vody.

Před užitím Enzalutamid Viatris se poraďte se svým lékařem

- pokud se u Vás po užití přípravku Enzalutamid Viatris nebo dalších léčivých přípravků objevila závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo vředy v ústech
- pokud užíváte jakékoli léky k prevenci vzniku krevních sraženin (např. warfarin, acenokumarol, klopidoogrel)
- pokud užíváte chemoterapii, jako je docetaxel
- pokud máte onemocnění jater
- pokud máte onemocnění ledvin.

Informujte svého lékaře, pokud máte cokoli z následujících:

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

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

V souvislosti s léčbou přípravkem Enzalutamid Viatris byla hlášena závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, tvorba puchýřů a/nebo boláků v ústech, včetně Stevensova–Johnsonova syndromu. Pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními nežádoucími účinky popsány v bodě 4, přestaňte přípravek Enzalutamid Viatris užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

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

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro děti a dospívající.

Další léčivé přípravky a Enzalutamid Viatris

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

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

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

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

Jsou to některé z léků, které se používají k:

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

Enzalutamid Viatris může ovlivňovat účinek některých souběžně užívaných přípravků k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) nebo zvyšovat riziko poruch srdečního rytmu, pokud se užívá s některými dalšími léčivými přípravky [např. methadon (užívaný k úlevě od bolesti nebo jako součást odvykací terapie), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních poruch)].

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

Těhotenství, kojení a plodnost

- **Enzalutamid Viatris není určen k použití u žen.** Tento přípravek může způsobit poškození nenarozeného dítěte nebo případnou ztrátu těhotenství, pokud jej užívají těhotné ženy. Nesmí jej užívat ženy, které jsou těhotné, mohou otěhotnět, nebo kojí.
- Tento přípravek může mít vliv na mužskou plodnost.

- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, používejte v průběhu léčby tímto přípravkem a 3 měsíce po jejím ukončení kondom a další účinnou antikoncepční metodu. Pokud máte pohlavní styk s těhotnou ženou, používejte kondom k ochraně nenarozeného dítěte.
- Ženy pečující o pacienta – viz bod 3 „Jak se Enzalutamid Viatris užívá“

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Enzalutamid Viatris může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Enzalutamid Viatris byly hlášeny epileptické záchvaty. Pokud je u Vás zvýšené riziko epileptických záchvatů, poraďte se se svým lékařem.

Enzalutamid Viatris obsahuje sodík

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

3. Jak se Enzalutamid Viatris užívá

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

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

Užívání přípravku Enzalutamid Viatris

- Tablety polykejte v celku a zapíjejte je dostatečným množstvím vody.
- Před spolknutím tablety nedělte, nedrťte ani nekousejte.
- Enzalutamid Viatris se může užívat s jídlem nebo bez jídla.
- S přípravkem Enzalutamid Viatris nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými tabletami přípravku Enzalutamid Viatris bez použití ochrany, například rukavic.

Během užívání přípravku Enzalutamid Viatris Vám může lékař také předepsat jiné léky.

Jestliže jste užil více přípravku Enzalutamid Viatris, než jste měl

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

Jestliže jste zapomněl užít Enzalutamid Viatris

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

Jestliže jste přestal užívat Enzalutamid Viatris

Nepřestávejte užívat tento přípravek, dokud Vám to lékař neřekne.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty byly hlášeny u 6 z 1 000 osob užívajících Enzalutamid Viatrix a u méně než 3 z 1 000 osob užívajících placebo.

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

Pokud máte epileptický záchvat, co nejdříve navštivte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, abyste přestal užívat Enzalutamid Viatrix.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Vzácně došlo u pacientů léčených přípravkem Enzalutamid Viatrix k hlášení PRES (může postihnout až 1 z 1 000 osob), což je vzácný vratný stav postihující mozek. Jestliže zaznamenáte epileptický záchvat, zhoršující se bolest hlavy, zmatenost, oslepnutí nebo jiné poruchy zraku, kontaktujte co nejdříve lékaře.

Další možné nežádoucí účinky zahrnují:

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

Bolest hlavy, únava, pád, zlomeniny kostí, návaly horka, vysoký krevní tlak.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

Pocity úzkosti, suchá kůže, svědění, potíže se zapamatováním, zúžení/uzávěr tepen v srdci (ischemická choroba srdeční), zvětšení prsů u mužů (gynekomastie), bolest bradavky, citlivost prsu, příznaky syndromu neklidných nohou (nekontrolovatelné nutkání pohybovat částí těla, obvykle nohou), snížená koncentrace, zapomětivost, porucha chuti, potíže s jasným uvažováním.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

Halucinace, nízký počet bílých krvinek, zvýšená hladina jaterních enzymů v krevním testu (známka jaterních problémů).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest svalů, svalové křeče, svalová slabost, bolest zad, změny na EKG (prodloužení QT intervalu), potíže s polykáním tohoto přípravku včetně dušení, podrážděný žaludek s pocitem na zvracení (nauzea), kožní reakce, při které vznikají červené skvrny nebo skvrny na kůži, které mohou vypadat jako terč nebo střed terče s tmavě červeným středem obklopeným světlejšími červenými kruhy (erythema multiforme), nebo jiné závažné kožní nežádoucí účinky projevující se zarudlými nevyvýšenými terčovitými nebo kruhovými skvrnami na trupu, často s centrálními puchýři, odlupováním kůže a vředy v ústech, hrdle, nose, genitáliích a očích, kterým může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův–Johnsonův syndrom), vyrážka, zvracení, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, snížený počet krevních destiček (což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby podlitin), průjem, snížená chuť k jídlu.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Enzalutamid Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6. Obsah balení a další informace

Co Enzalutamid Viatris obsahuje

Léčivou látkou je enzalutamid.

Jedna potahovaná tableta Enzalutamid Viatris 40 mg obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Jedna potahovaná tableta Enzalutamid Viatris 80 mg obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Jedna potahovaná tableta Enzalutamid Viatris 160 mg obsahuje 160 mg enzalutamidu.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1 typu A (obsahující natrium-lauryl-sulfát a polysorbát 80), koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Enzalutamid Viatris obsahuje sodík“), magnesium-stearát.
- Potahová vrstva tablety: hypromelóza 2910, makrogol 3350, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) a mastek.

Jak Enzalutamid Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

Enzalutamid Viatris 40 mg potahované tablety (tablety) jsou žluté kulaté potahované tablety s vyraženým nápisem „40“ na jedné straně, o průměru přibližně 10 mm. Jsou dostupné v krabičkách obsahujících blistry se 112 tabletami, kalendářní blistry se 112 tabletami nebo jednodávkové blistry s 1 x 112 tabletami.

Enzalutamid Viatris 80 mg potahované tablety (tablety) jsou žluté oválné potahované tablety s vyraženým nápisem „80“ na jedné straně, o rozměrech přibližně 17 mm x 9 mm. Jsou dostupné v krabičkách obsahujících blistry s 56 tabletami, kalendářní blistry s 56 tabletami nebo jednodávkové blistry s 1 x 56 tabletami.

Enzalutamid Viatris 160 mg potahované tablety (tablety) jsou žluté oválné potahované tablety s vyraženým nápisem „160“ na jedné straně, o rozměrech přibližně 23 mm x 11 mm. Jsou dostupné v krabičkách obsahujících blistry s 28 tabletami, kalendářní blistry s 28 tabletami nebo jednodávkové blistry s 1 x 28 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irsko

Výrobce

Pharos MT Ltd., HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia BBG3000, Malta

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.

Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone, Metamorfossi, 14452, Řecko

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

België/Belgique/Belgien
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland
Viatriis Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatriis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska
Viatriis Healthcare Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

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