

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Xtandi (enzalutamidum). Složení: jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba v monoterapii nebo v kombinaci s androgen deprivační léčbou u dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (nmHSPC), kteří nejsou vhodni k zachráně (salvage) radioterapii, léčba dospělých mužů s metastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastazujícím kastráčně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatici nebo mírně symptomatici po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastazujícím CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidumu (čtyři 40mg potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů s CRPC nebo mHSPC, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). *Pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC mohou být léčeni přípravkem Xtandi s analogem LHRH nebo bez něj. U pacientů, kteří užívají přípravek Xtandi 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 a předchozí primární radioterapii. Pokud jsou hodnoty PSA detekovatelné ($\geq 0,2$ ng/ml) po 36 týdnech léčby, má léčba pokračovat. Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidumu má být snížena na 80 mg jednou denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Způsob podání: určeno k perorálnímu podání, potahované tablety se musí se polykat celé, zpojit vodu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Riziko epileptického záchvatu:** Užívání enzalutamidumu je spojováno s epileptickým záchvatem. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně. **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:** Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. **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 placeba, 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 během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurie 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. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidumu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulantem, který je metabolizován pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumaryl), má se provádět dodatečné monitorování hodnot International Normalised Ratio (INR). **Porucha funkce ledvin:** Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. **Těžká porucha funkce jater:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů enzalutamidumu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekávat se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. **Nedávne kardiovaskulární onemocnění:** Ze studií fáze 3 byly vyloučeny pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. **Androgen-deprivační léčba může prodloužit QT interval:** Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. **Použití s chemoterapií:** Bezpečnost a účinnost současně užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidumu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxe, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. **Závažné kožní reakce:** V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a vzhledem k možnému výskytu kožních reakcí 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 obličeje, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Přípravek Xtandi v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSPC:** Výsledky studie EMBARK naznačují, že Xtandi v monoterapii a v kombinaci s androgenní deprivační léčbou nejsou u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby. Přípravek Xtandi v kombinaci s androgenní deprivační léčbou je považován za preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgenní deprivační léčby mohlo vést k nepřijatelné toxicitě nebo riziku. **Významné interakce:** Během léčby enzalutamidem je třeba vyhnout se silným inhibitorům CYP2C8 nebo je užívat s opatrností. enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidumu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty P-gp by měly být používány s opatrností. Souběžná léčba s přípravky, které prodlužují QT interval nebo které mohou vyvolat Torsade de pointes má být pečlivě zvážena. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Po užití může u těhotné ženy způsobit poškození nenarozených dětí nebo ztrátu těhotenství. Při užívání a 3 měsíce po skončení léčby musí pacient používat kondom (s těhotnou ženou nebo s ženou ve fertilním věku). **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, zlomeniny a pády. 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 bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. *Při léčbě enzalutamidem byl hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie. Není známo: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu.
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost. Méně časté: zrakové halucinace.
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, 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.
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze.
Gastrointestinální poruchy	Není známo: nauzea, zvracení, průjem.
*Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté: zvýšené jaterní enzymy.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: suchá kůže, svědění. Není známo: erythema multiforme, *Stevensův-Johnsonův syndrom, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: zlomeniny. 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

Popis vybraných nežádoucích účinků: Epileptický záchvat: V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 31 pacientů (0,6 %) z 5 110 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidumu. 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. V kontrolovaných klinických studiích byl výrazení pacientů s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidence epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodléžalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. **Ischemická choroba srdeční:** V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,59 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 2 % pacientů léčených placebem plus ADT. Čtrnáct (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 5,4 % u pacientů léčených enzalutamidem s leuprolidem a 9 % u pacientů léčených enzalutamidem v monoterapii. Žádný pacient léčený enzalutamidem s leuprolidem a jeden (0,3 %) pacient léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí. **Gynekomastie:** Ve studii EMBARK byla gynekomastie (všech stupňů) pozorována u 29 z 353 pacientů (8,2 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 159 z 354 pacientů (44,9 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Gynekomastie 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, a byla pozorována u 3 pacientů (0,8 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. **Bolest bradavky:** Ve studii EMBARK byla bolest bradavky (všech stupňů) pozorována u 11 z 353 pacientů (3,1 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 54 z 354 pacientů (15,3 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Bolest bradavky 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani enzalutamidem v monoterapii. **Citlivost prsu:** Ve studii EMBARK byla citlivost prsu (všech stupňů) pozorována u 5 z 353 pacientů (1,4 %), kteří byli léčení enzalutamidem s leuprolidem, a u 51 z 354 pacientů (14,4 %), kteří byli léčení enzalutamidem v monoterapii. Citlivost prsu 3. nebo vyššího stupně nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem ani 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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucine. **Podmínky uchování:** nevýžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU 1/13/846/002. **Datum poslední revize textu:** 04/2024. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.

* Prosím všimněte si změny v informacích o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

