

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Xtandi (enzalutamidum)

Složení: jedna měkká tobolka resp. jedna potahovaná tableta obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivace terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg měkké tobolky, resp. potahované tablety) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu 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, tobolky, resp. potahované tablety se musí polykat celé, zapít vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** riziko epileptického záchvatu: užívání enzalutamidu 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. 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 projevila PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. 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 enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících se 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 antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). Porucha funkce ledvin: opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. Těžká porucha funkce jater: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasu enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. Nedávné kardiovaskulární onemocnění: ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. Androgen-deprivace léčba může prodloužovat 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 současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. Pomocné látky: Xtandi 40 mg měkké tobolky obsahuje

sorbitol (E 420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento přípravek užívat. Hypersenzitivní reakce: hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Významné interakce:** enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. 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). Xtandi má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** shrnutí bezpečnostního profilu: nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, zlomeniny a hypertenze. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou pády, kognitivní porucha a neutropenie. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

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

* Spontánní hlášení po uvedení na trh

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků - *Epileptický záchvat*: v kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 13 pacientů (0,4 %) z 3179 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u jednoho pacienta (0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu.

Ischemická choroba srdeční: V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 2,5 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,3% pacientů léčených placebem plus ADT. **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-ucinek. **Podmínky uchování**: nevyžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci**: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo**: EU/1/13/846/001, EU /1/13/846/002 **Datum poslední revize textu**: 23. října 2018. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.