

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety
Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety

Žluté až světle žluté, kulaté potahované tablety o průměru přibližně 11 mm s vyraženým nápisem „3415“ na jedné straně a „TV“ na druhé straně.

Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety

Žluté až světle žluté, oválné potahované tablety o velikosti přibližně 17 mm × 9 mm s vyraženým nápisem „3416“ na jedné straně a „TV“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enzalutamid Zentiva je indikován:

- v monoterapii nebo v kombinaci s androgen-deprivační terapií k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (nmHSPC), u nichž není vhodná záchranná („salvage“) radioterapie (viz bod 5.1).
- v kombinaci s androgen-deprivační terapií k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým, nemetastazujícím kastročně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen-deprivační 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 ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

U pacientů 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 Zentiva s analogem LHRH nebo bez něj.

U pacientů, kteří užívají přípravek Enzalutamid Zentiva 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 přípravek Enzalutamid Zentiva v obvyklou dobu, má užít předepsanou dávku co nejbližší k obvyklé době. Jestliže pacient vynechá dávku celý den, má léčba pokračovat následující den obvyklou dávkou.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita stupně ≥ 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).

Souběžné užívání se silnými inhibitory CYP2C8

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných inhibitorů CYP2C8. Jestliže pacientům musí být souběžně podáván silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. Jestliže dojde k ukončení souběžného 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. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno prodloužení poločasu enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo 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 v indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC, mHSPC nebo vysoce rizikovým BCR nmHSPC.

Způsob podání

Přípravek Enzalutamid Zentiva je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se nesmí dělit, drtit nebo žvýkat, ale musí se polykat celé, 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

U pacientů užívajících enzalutamid došlo vzácně k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjecími příznaky, 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 vyšetření magnetickou rezonancí (MR). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno ukončení léčby přípravkem Enzalutamid Zentiva.

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 %), uroteliální karcinom (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.

Souběžné užívání s jinými léčivými přípravky

Enzalutamid je silným induktorem enzymů, a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodu 4.5). Při zahájení léčby enzalutamidem je tedy nutné provést kontrolu souběžně podávaných léčivých přípravků. Souběžnému 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 součběžnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je přípravek Enzalutamid Zentiva podáván souběžně s antikoagulanciem, 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 nebyl enzalutamid hodnocen.

Těžká porucha funkce jater

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

Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Z klinických studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních

6 měsíců) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla ejekční frakce levé komory (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardií nebo nekontrolovanou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Enzalutamid Zentiva předepisován těmto pacientům.

Androgen-deprivační terapie může prodlužovat QT interval

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

Použití s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost souběžného užívání přípravku Enzalutamid Zentiva s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Souběžné 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 reakce

V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR, *severe cutaneous adverse reaction*) 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

Při užívání enzalutamidu byly pozorovány hypersenzitivní reakce, které mimo jiné zahrnovaly vyrážku nebo edém obličeje, jazyka, rtů nebo faryngu (viz bod 4.8).

Přípravek Enzalutamid Zentiva v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSPC

Výsledky studie EMBARK naznačují, že enzalutamid v monoterapii a v kombinaci s androgen-deprivační terapií nejsou u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby (viz body 4.8 a 5.1). Enzalutamid v kombinaci s androgen-deprivační terapií je považován za preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgen-deprivační terapie mohlo vést k nepřijatelné toxicitě nebo riziku.

Dysfagie související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy, kdy pacienti měli potíže s polykáním přípravků obsahujících enzalutamid, včetně případů dušení. Potíže s polykáním a případy dušení byly hlášeny převážně u přípravku ve formě tobolek, což může souviset s jejich větší velikostí. Pacientům má být doporučeno, aby tablety polykali celé a zapíjeli je dostatečným množstvím vody.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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 enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota C_{max} enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC volného enzalutamidu včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota C_{max} snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8, nebo je používat s opatrností.

Pokud pacientům musí být souběžně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

CYP3A4 hraje při metabolismu enzalutamidu nevýznamnou úlohu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC enzalutamidu o 41 %, zatímco hodnota C_{max} zůstala beze změny. Hodnota AUC volného enzalutamidu včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 27 %, zatímco hodnota C_{max} zůstala opět beze změny. Při podávání přípravku Enzalutamid Zentiva souběžně 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 enzalutamidu včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota C_{max} zůstala beze změny. Při podávání přípravku Enzalutamid Zentiva souběžně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků

Indukce enzymů

Enzalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů. Očekává se proto interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a může vést 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 rezistence 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) a polypeptid transportující organické anionty 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silným induktorem CYP3A4 a středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C19. Souběžné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednorázovou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles 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 % [podíl hodnot geometrických průměrů (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco C_{max} poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Jsou očekávané interakce s určitými léčivými přípravky, které jsou eliminovány metabolismem nebo aktivním transportem. Pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace, je třeba se těmito léčivými přípravky vyhnout nebo je používat s opatrností. Existuje podezření na vyšší riziko poškození jater po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou souběžně 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, klopidogrel),
- betablokátory (např. bisoprolol, propranolol),
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil),
- srdeční glykosidy (např. digoxin),

- kortikosteroidy (např. dexamethason, prednisolon),
- antivirotika proti infekci 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 být zvážena vhodná úprava dávky. S ohledem na dlouhý poločas rozpadu enzalutamidu (5,8 dne, viz bod 5.2) mohou účinky na enzymy přetrvávat po dobu jednoho měsíce nebo déle po ukončení užívání enzalutamidu. Při ukončení léčby enzalutamidem může být nezbytné postupné snižování dávky souběžně podávaných léčivých přípravků.

Substráty CYP1A2 a CYP2C8

Enzalutamid (160 mg jednou denně) nezpůsobil klinicky významné změny 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 souběžném podávání substrátu CYP1A2 nebo CYP2C8 s přípravkem Enzalutamid Zentiva není indikována žádná úprava dávky.

Substráty P-gp

In vitro údaje naznačují, že enzalutamid může být inhibítozem efluxního transportéru P-gp. V klinickém hodnocení u pacientů s karcinomem prostaty, kteří obdrželi jednorázovou perorální dávku testovacího substrátu P-gp digoxinu před podáním enzalutamidu a následně souběžně s ním (souběžné podávání následovalo nejméně po 55 dnech při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), byl v ustáleném stavu pozorován mírný inhibiční účinek enzalutamidu na P-gp. AUC a C_{max} digoxinu se zvýšily o 33 %, respektive 17 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), mají být při souběžném podávání s přípravkem Enzalutamid Zentiva používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

Interference laboratorních testů

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 tom, zda byli léčeni digoxinem. Proto je třeba výsledky hladiny digoxinu v plazmě získané pomocí CMIA interpretovat s opatrností a před provedením úprav dávek digoxinu je třeba je potvrdit jiným typem testu.

Substráty BCRP

U pacientů s karcinomem prostaty, kteří obdrželi jednorázovou perorální dávku testovacího substrátu proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) rosuvastatinu před podáním enzalutamidu a následně souběžně s ním (souběžné podávání následovalo nejméně po 55 dnech při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), enzalutamid nezpůsobil v ustáleném stavu klinicky významnou změnu v expozici rosuvastatinu. AUC rosuvastatinu se snížila o 14 % a C_{max} se zvýšila o 6 %. Při souběžném podávání substrátu BCRP společně s přípravkem Enzalutamid Zentiva 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) (systémová inhibice). Teoreticky je možná indukce i těchto transportérů, celkový efekt není v současné době znám.

Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval

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

Vliv jídla na expozice enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na rozsah expozice enzalutamidu. V klinických hodnoceních 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 přípravku Enzalutamid Zentiva 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 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 musí pacient používat kondom, pokud je sexuálně aktivní s těhotnou ženou. Pokud má pacient pohlavní styk s ženou ve fertilním věku, musí používat kondom a další formu antikoncepce v průběhu léčby a 3 měsíce po jejím skončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Enzalutamid Zentiva 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 musí 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 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 u pacientů léčených enzalutamidem hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.4).

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických hodnoceních 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
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*: snížená chuť k jídlu
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 (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 epileptický 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 klinických studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a ateroskleróza koronární tepny.

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

Nežádoucí účinky enzalutamidu v monoterapii.

∞ Byly hlášeny případy dysfagie, včetně případů dušení. Obě případy byly hlášeny převážně u přípravku ve formě 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 5 110 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 důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu je dávka, jak ukazují preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. Z kontrolovaných klinických studií byli vyloučeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

V jednoramenném klinickém hodnocení 9785-CL-0403 (UPWARD), které posuzovalo 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 metabolit se váží na chloridový kanál řízený GABA, a mohou inhibovat jeho aktivitu.

Ischemická choroba srdeční

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích se ischemická choroba srdeční vyskytla u 3,5 % pacientů léčených enzalutamidem s ADT v porovnání s 2 % pacientů léčených placebem s ADT. U čtrnácti (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem s ADT a u 3 (0,1 %) pacientů, kteří užívali placebo s ADT se objevila příhoda 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 neměl a jeden (0,3 %) pacient léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Gynekomastie

V klinické studii EMBARK byla gynekomastie (všech stupňů) pozorována u 29 z 353 pacientů (8,2 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 159 z 354 pacientů (44,9 %), kteří byli léčeni enzalutamidem v monoterapii. Gynekomastie stupně 3 nebo vyššího nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, a byla pozorována u 3 pacientů (0,8 %), kteří užívali enzalutamid v monoterapii.

Bolest bradavky

Ve studii EMBARK byla bolest bradavky (všech stupňů) pozorována u 11 z 353 pacientů (3,1 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 54 z 354 pacientů (15,3 %), kteří užívali enzalutamid v monoterapii. Bolest bradavky stupně 3 nebo vyššího nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem a leuprolidem, ani u žádného pacienta užívajícího enzalutamid v monoterapii.

Citlivost prsu

Ve studii EMBARK byla citlivost prsu (všech stupňů) pozorována u 5 z 353 pacientů (1,4 %), kteří byli léčeni enzalutamidem s leuprolidem, a u 51 z 354 pacientů (14,4 %), kteří užívali enzalutamid v monoterapii. Citlivost prsu stupně 3 nebo vyššího nebyla pozorována u žádného pacienta, který byl léčen enzalutamidem s leuprolidem, ani u žádného pacienta užívajícího enzalutamid v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Enzalutamid nemá žádné antidotum. V případě předávkování je třeba léčbu enzalutamidem přerušit a zahájit obecná podpůrná opatření beroucí v úvahu poločas 5,8 dní. U pacientů může být po předávkování 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 senzitivní 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 silným inhibítozem signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Enzalutamid kompetitivně inhibuje vazbu androgenu na androgenní receptory. V důsledku toho dochází k inhibici translokace aktivovaných receptorů do jádra a inhibici vazby aktivovaného androgenního receptoru s DNA dokonce i v případě nadměrné exprese androgenních receptorů a v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Léčba enzalutamidem snižuje růst buněk karcinomu prostaty a umí vyvolat zánik rakovinných buněk a regresi nádoru. V preklinických studiích enzalutamidu nebyla prokázána aktivita agonisty androgenního receptoru.

Farmakodynamické účinky

V klinickém hodnocení fáze 3 (AFFIRM) u pacientů, u nichž došlo k progresi po předchozí chemoterapii docetaxelem, došlo u 54 % pacientů léčených enzalutamidem k nejméně 50% poklesu hladiny PSA oproti výchozímu stavu oproti 1,5 % pacientů, kteří užívali placebo.

V jiném klinickém hodnocení fáze 3 (PREVAIL) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří užívali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší celková míra PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles oproti výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo (78,0 % versus 3,5 %, rozdíl = 74,5 %; $p < 0,0001$).

V klinickém hodnocení fáze 2 (TERRAIN) u chemonaivních pacientů, byl u pacientů, kteří užívali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší celková míra PSA odpovědi (definované jako $\geq 50\%$ pokles oproti výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří užívali bicalutamid (82,1 % versus 20,9 %, rozdíl = 61,2 %; $p < 0,0001$).

V jednoramenném klinickém hodnocení (9785-CL-0410) u pacientů, kteří byli v minulosti nejméně 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 ≥ 50 % poklesem PSA 22,1 % ve skupině bez předchozí chemoterapie a 23,2 % s předchozí chemoterapií.

V klinickém hodnocení MDV3100-09 (STRIVE) u pacientů s nemetastazujícím a metastazujícím CRPC byla u pacientů, kteří užívali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší míra PSA odpovědi (definované jako ≥ 50 % pokles oproti výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří užívali bikalutamid (81,3 % versus 31,3 %, rozdíl = 50,0 %, $p < 0,0001$).

V klinickém hodnocení MDV3100-14 (PROSPER) u pacientů s nemetastazujícím CRPC byla u pacientů, kteří užívali enzalutamid, prokázána signifikantně vyšší míra PSA odpovědi (definované jako ≥ 50 % pokles oproti výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří užívali 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 hodnocení 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 klinického hodnocení PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastazujícím CRPC, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, zatímco do klinického hodnocení AFFIRM byli zařazeni pacienti s metastazujícím CRPC, kteří předtím byli léčeni docetaxelem. Do klinického hodnocení PROSPER byli zařazeni pacienti s nemetastazujícím CRPC. Účinnost u pacientů s mHSPC byla stanovena v jednom randomizovaném, placebem kontrolovaném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. V dalším randomizovaném, placebem kontrolovaném, multicentrickém klinickém hodnocení fáze 3 [MDV3100 13 (EMBARC)] byla prokázána 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 hodnoceních (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM a PREVAIL) pacienti užívali placebo v kontrolním rameni a nevyžadovalo se, aby užívali prednison.

Změny v sérových koncentracích PSA nezávisle nemusí vždy predikovat klinický přínos. Proto bylo ve všech pěti klinických hodnoceních doporučeno, aby pacienti pokračovali v hodnocené léčbě, dokud nebudou splněna kritéria pro přerušeni nebo ukončení léčby, jak je dále pro jednotlivá klinická hodnocení uvedeno.

Klinické hodnocení MDV3100-13 (EMBARC) (pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC)

Do klinického hodnocení EMBARK bylo zařazeno 1 068 pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě enzalutamidem perorálně dávce 160 mg jednou denně současně s ADT ($n = 355$), enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně v nezaslepené 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 prostřednictvím zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) a vysoce rizikového biochemického relapsu (definovaného 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 nejméně 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 z klinického hodnocení vyloučeni.

Pacienti byli stratifikováni podle screeningové hodnoty 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 v 36. týdnu detekovatelné ($\geq 0,2$ 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 hodnocení.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi třemi léčenými skupinami dobře vyváženy. Medián věku při randomizaci byl 69 let (rozmezí hodnot: 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 PS skóre bylo při vstupu do klinického hodnocení 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 klinického hodnocení, podle toho, co nastane dříve.

Sekundárními cílovými parametry testovanými na mnohonásobné porovnání, které byly hodnoceny, byly doba do PSA progresy, doba do prvního použití cytostatické terapie a celkové přežití. Dalším sekundárním cílovým parametrem testovaným na mnohonásobné porovnání 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 týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Souhrn účinnosti u pacientů léčených buď enzalutamidem s ADT, placebem s ADT, nebo enzalutamidem v monoterapii v klinickém hodnocení EMBARK (analýza podle původního léčebného záměru)

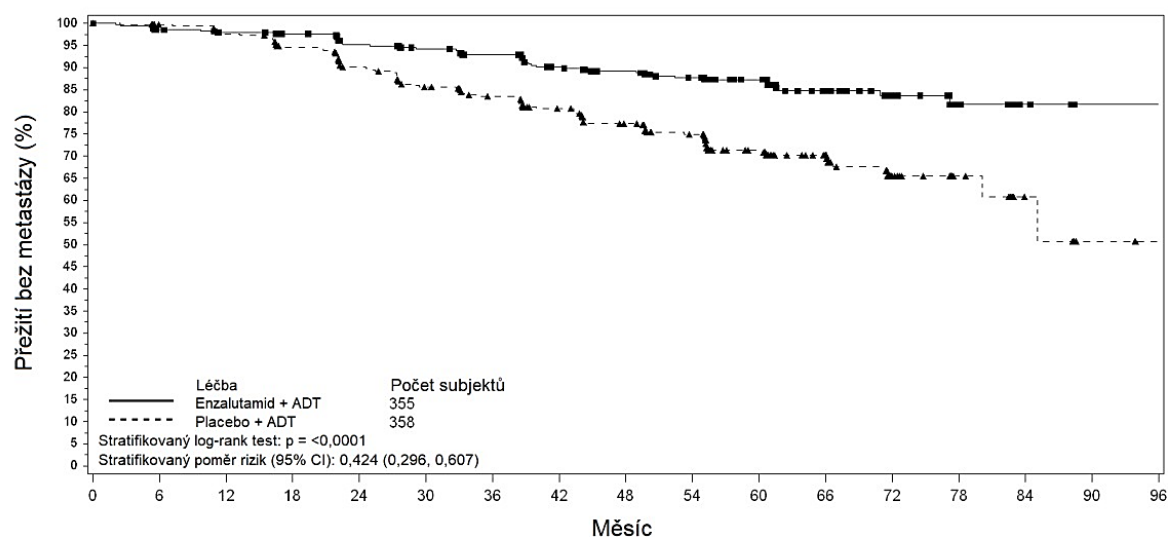
	Enzalutamid s ADT (n = 355)	Placebo s ADT (n = 358)	Enzalutamid v monoterapii (n = 355)
Přežití bez metastáz¹			
Počet příhod (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, měsíce (95% CI) ³	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
p-hodnota pro porovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Doba do progresy 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 pro porovnání 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 pro porovnání s placebem s ADT ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Celkové přežití⁸			
Počet příhod (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
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	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
p-hodnota pro porovnání s placebem s ADT ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

NR = nedosaženo.

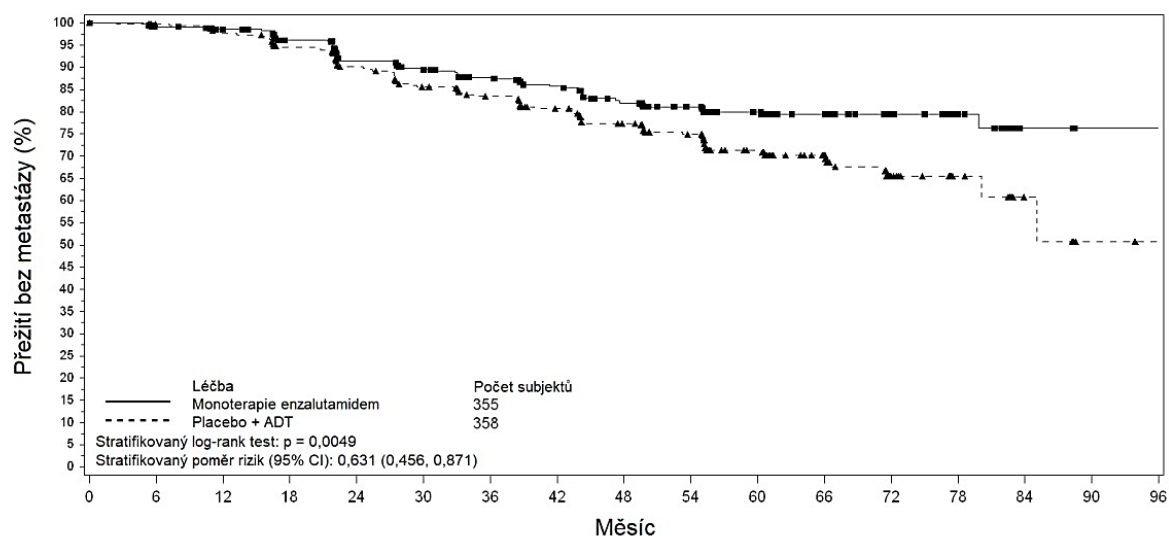
1. Medián doby sledování 61 měsíců.
2. Na základě nejčasnější přispívající příhody (radiografická progresse či úmrtí).
3. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
4. Poměr rizik je založen na Coxově regresním modelu stratifikovaného podle screeningového PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální 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 PSA progresse 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.
8. Na základě předem specifikované interim analýzy s ukončením sběru dat ke dni 31. 1. 2023 a mediánem doby následného sledování 65 měsíců.
9. Výsledek nesplnil předem stanovenou oboustrannou hladinu významnosti $p \leq 0,0001$.

Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid s ADT vs. placebo s ADT v klinickém hodnocení EMBARK (analýza podle původního léčebného záměru)



Enzalutamid + ADT: Pacienti v riziku	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Placebo + ADT: Pacienti v riziku	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid v monoterapii vs. placebo s ADT v klinickém hodnocení EMBARK (analýza podle původního léčebného záměru)



Monoterapie enzalutamidem:																		
Pacienti v riziku	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0	
Placebo + ADT:																		
Pacienti v riziku	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0	

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 na téměř 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.

Klinické hodnocení 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienti s metastazujícím HSPC)

Do klinického hodnocení ARCHES bylo zařazeno 1 150 pacientů s mHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě 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 ($n = 576$).

K zařazení do klinického hodnocení byli vhodní pacienti s metastazujícím karcinomem prostaty zdokumentovaným pozitivním scintigrafickým vyšetřením kostí (v případě postižení kostí) nebo metastatickými lézemi při vyšetření CT nebo MR (v případě měkkých tkání). Pacienti, u kterých bylo rozšíření onemocnění omezeno na regionální pánevní mízní uzliny, nebyli vhodní k zařazení. Pacienti mohli obdržet až 6 cyklů léčby docetaxelem s poslední dávkou podanou do 2 měsíců od 1. dne zahájení léčby a bez průkazu 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 rakoviny prostaty docetaxelem. Třicet sedm procent pacientů mělo nízký objem onemocnění a 63 % pacientů mělo vysoký objem onemocnění. Osmdesát dva procent pacientů předtím nepodstoupilo léčbu docetaxelem, 2 % obdrželo 1–5 cyklů a 16 % obdrželo 6 předchozích

cyklů. Souběžná léčba docetaxelem nebyla povolena.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) na základě nezávislého centrálního přezkoumání bylo primárním cílovým parametrem definovaným jako doba od randomizace do prvního objektivního průkazu radiografické progresy onemocnění nebo do úmrtí (v důsledku jakýchkoli příčin od doby randomizace až do 24 týdnů od přerušení léčby hodnoceným přípravkem), 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 3: Shrnutí účinnosti u pacientů léčených enzalutamidem nebo placebem v klinickém hodnocení ARCHES (analýza podle původního záměru léčit)

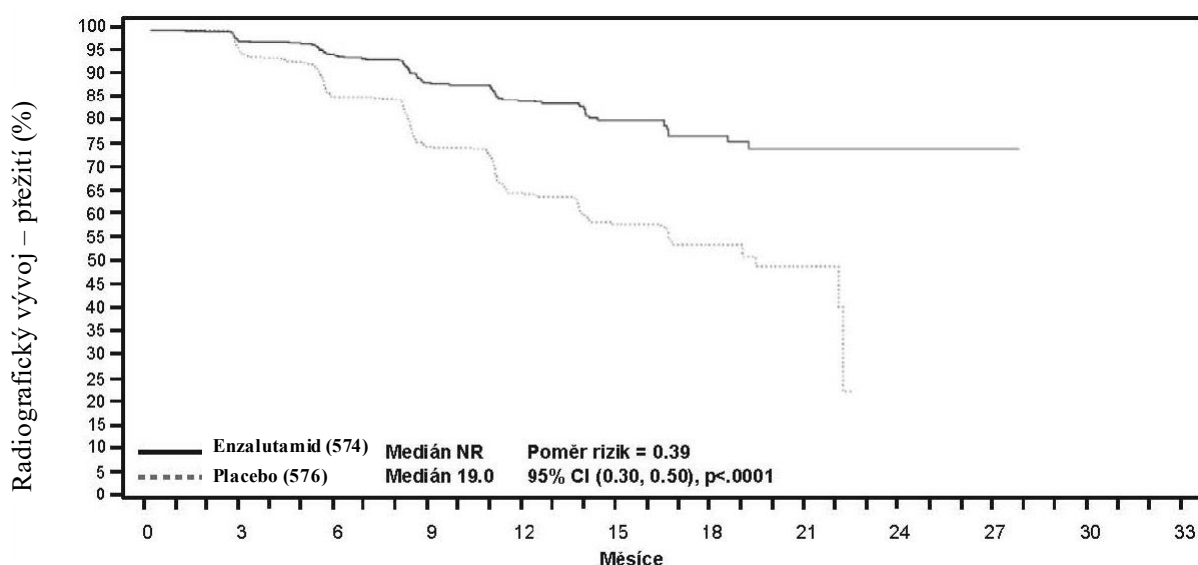
	Enzalutamid s ADT (n = 574)	Placebo s ADT (n = 576)
Přežití bez radiografické progresy		
Počet příhod (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-hodnota ²	$p < 0,0001$	

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 3: Kaplanovy-Meierovy křivky rPFS v klinickém hodnocení ARCHES (analýza podle původního záměru léčit)



Pacienti v riziku

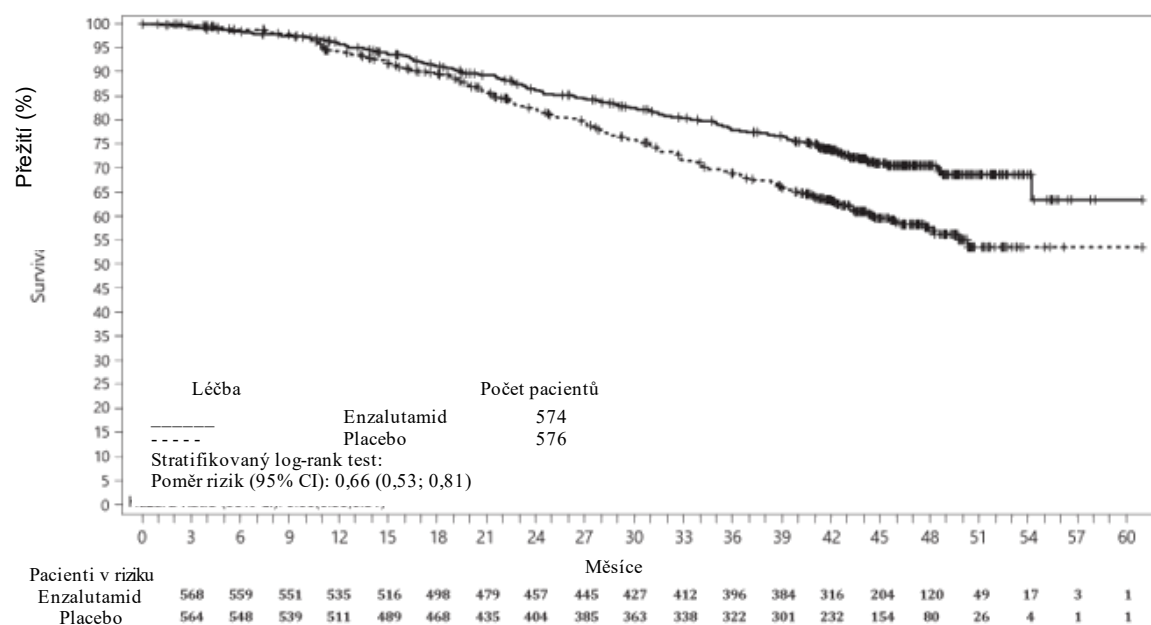
Enzalutamid 574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
Placebo 576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti posuzované v klinickém hodnocení zahrnovaly dobu do progresy PSA, dobu do zahájení nové cytostatické terapie, nedetekovatelnou hladinu PSA (pokles na $< 0,2 \mu\text{g/L}$) a objektivní míru 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 tomto klinickém hodnocení 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 k podání enzalutamidu oproti skupině randomizované k užívání placeba [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Medián doby celkového přežití nebyl dosažen v žádné z léčebných skupin. Odhad mediánu doby následného sledování všech pacientů byl 44,6 měsíce (viz obrázek 4).

Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití v klinickém hodnocení ARCHES (analýza podle původního záměru léčit)



Klinické hodnocení MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastazujícím CRPC)

Do klinického hodnocení PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým nemetastazujícím CRPC, kteří pokračovali v androgen deprivační terapii (ADT; definované jako analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie). Bylo požadováno, aby doba zdvojení PSA u pacientů byla ≤ 10 měsíců, $PSA \geq 2$ ng/ml a potvrzení nemetastazujícího onemocnění prostřednictvím zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (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 záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou záchvatu nebo s onemocněním, které by je mohlo k záchvatu predisponovat, nebo pacienti, kteří dříve podstoupili určitou léčbu karcinomu prostaty (tj. chemoterapii, léčbu ketokonazolem, abirateron-acetátem, aminoglutethimidem a/nebo enzalutamidem).

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

Demografické parametry a výchozí charakteristiky byly při vstupu do studie 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 %) v klinickém hodnocení byli běloši; 16 % byli Asijci

a 2 % černoši. U 81 % pacientů byl výkonnostní stav dle ECOG 0 a u 19 % byl výkonnostní stav dle ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresse či úmrtí do 112 dnů od ukončení léčby bez průkazu radiografické progresse, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené v klinickém hodnocení byly doba do progresse PSA, doba do prvního užití nové cytostatické léčby (TTA), celkové přežití (OS). Další sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Výsledky jsou uvedené níže (tabulka 4).

Enzalutamid prokázal statisticky významné 71% snížení relativního rizika radiografické progresse 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 včetně PSADT (< 6 měsíců nebo ≥ 6 měsíců), demografické oblasti (Severní Amerika, Evropa, zbytek světa), věk (< 75 nebo ≥ 75), dřívější užívání přípravků cílených na onemocnění kostí (ano nebo ne) (viz obrázek 5).

Tabulka 4: Souhrn výsledků týkajících se účinnosti v klinickém hodnocení PROSPER (analýza podle původního záměru léčit)

	Enzalutamid (n = 933)	Placebo (n = 468)
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota ³	$p < 0,0001$	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Celkové přežití⁴		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) ¹	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,48; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota ³	$p < 0,0011$	
Doba do progresse 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 léčby		
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.

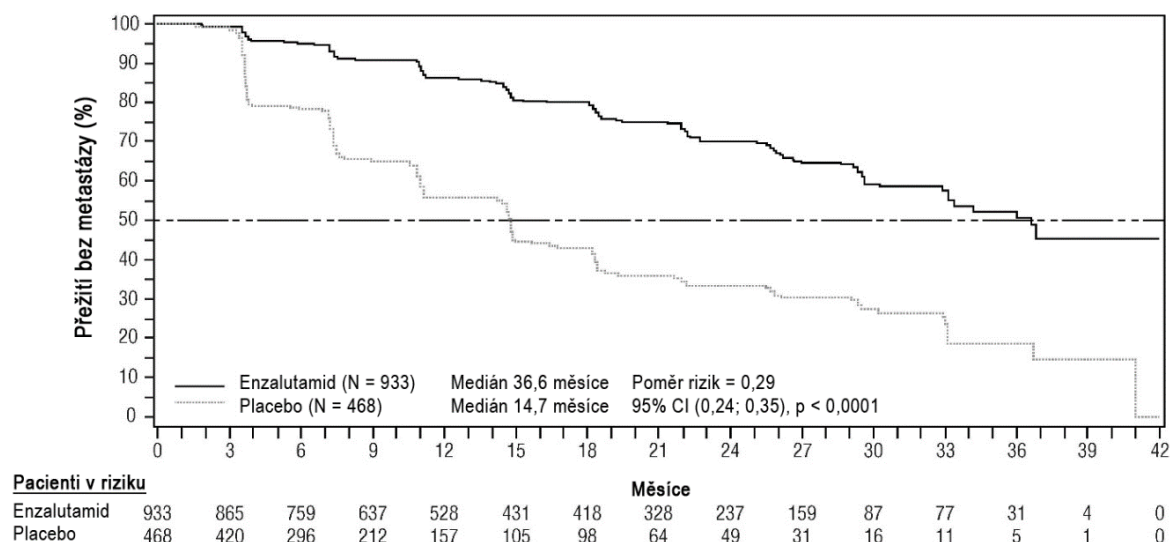
¹ Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.

² Poměr rizik je založen na Coxově regresním modelu (s léčbou jako jedinou kovariátou), stratifikovaném podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání přípravků zaměřených na onemocnění kostí. Poměr rizik v porovnání s placebem < 1 favorizuje enzalutamid.

³ P-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojení PSA (< 6 měsíců, ≥ 6 měsíců) a dřívějšího užívání přípravků zaměřených na onemocnění kostí (ano, ne).

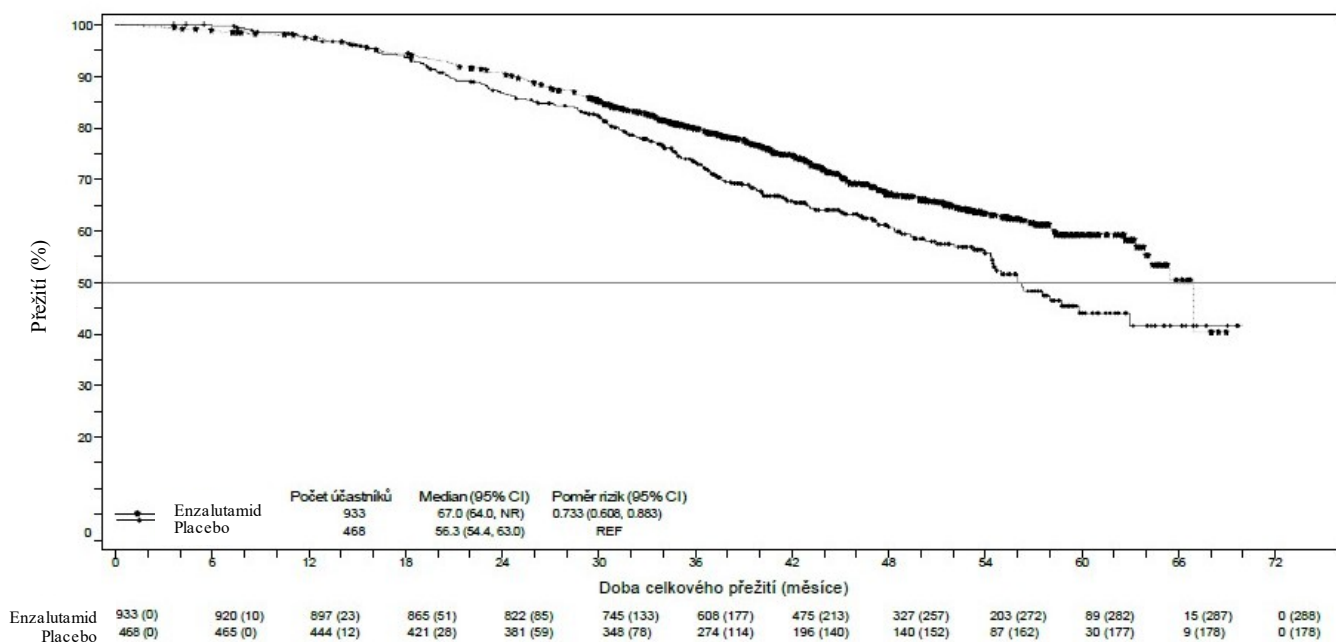
⁴ Na základě předem specifikované interim analýzy s ukončením sběru dat k 15. 10. 2019.

Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez metastázy v klinickém hodnocení PROSPER (analýza podle původního záměru léčit)



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 užívání placeba, a to se snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizik (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (viz obrázek 6). 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 nejméně jednu následnou cytostatickou léčbu, která může prodloužit celkové přežití.

Obrázek 6: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití v klinickém hodnocení PROSPER (analýza podle původního záměru léčit)

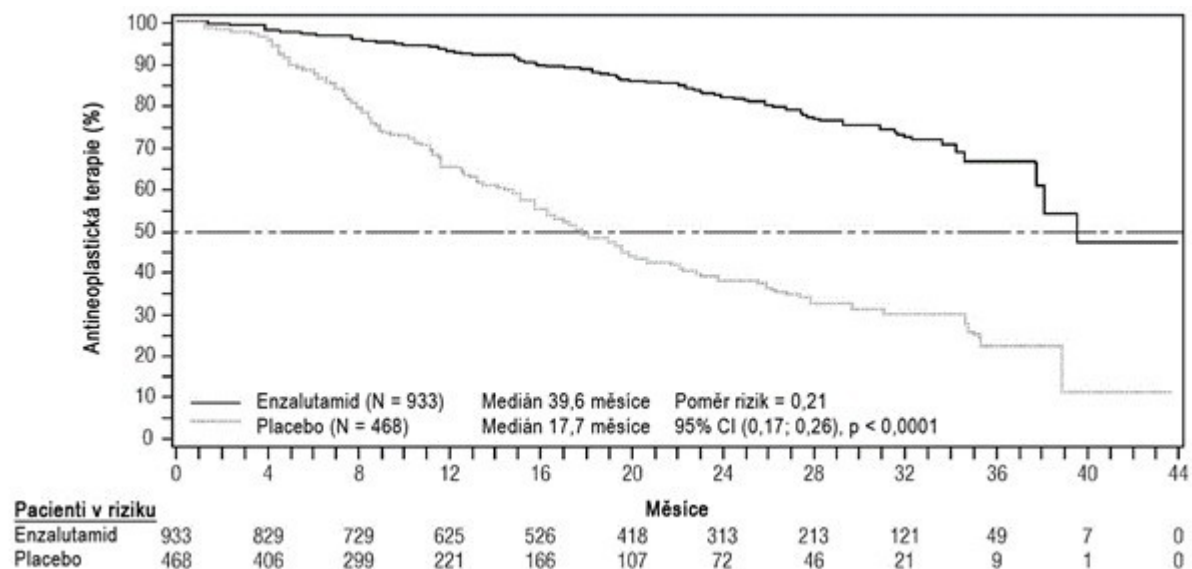


Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresu PSA v porovnání s placebem [HR = 0,07 (95% CI: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Medián doby do progresu PSA byl 37,2 měsíce (95% CI: 33,1; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,8; 4,0)

v rameni s placebem.

Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního užití nové cytostatické léčby 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 léčby 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 7).

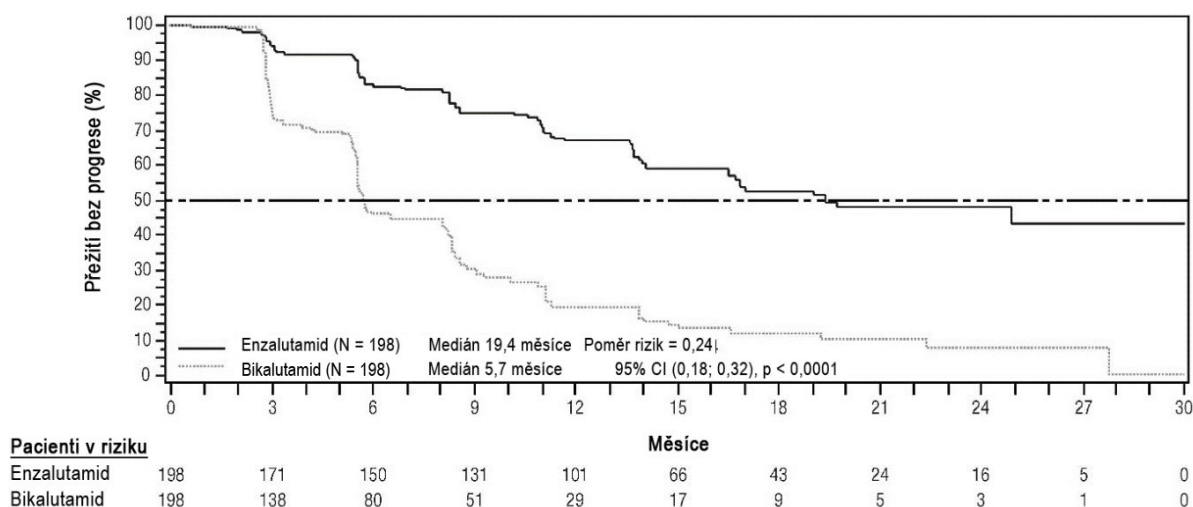
Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního užití nové cytostatické léčby v klinickém hodnocení PROSPER (analýza podle původního záměru léčit)



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

Do klinického hodnocení STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastazujícím nebo metastazujícím CRPC, kteří měli sérologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen deprivaci a 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, PSA progresce nebo úmrtí během klinického hodnocení. 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 přínos enzalutamidu nad bicalutamidem v rámci 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 příhodu PFS (celkem 68 příhod). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do příhody PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bicalutamidem (viz obrázek 8).

Obrázek 8: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce v klinickém hodnocení STRIVE (analýza podle původního záměru léčit)



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

Do klinického hodnocení 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 bikalutamidu v dávce 50 mg jednou denně (n = 191). Medián PFS byl 15,7 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem oproti 5,8 měsíce u pacientů na bikalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Přežití bez progresce bylo definováno jako potvrzená radiografická progresse onemocnění podle nezávislého centrálního vyhodnocení, výskyt příhody související se skeletem, zahájení nové cytostatické léčby nebo úmrtí z jakýchkoli příčin, podle toho, co nastane dříve. Konzistentní přínos v rámci PFS byl pozorován napříč všemi předem specifikovanými podskupinami pacientů.

Klinické hodnocení 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. Hodnocená léčba pokračovala do progresse onemocnění (průkazu radiografické progresse, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresse) a zahájení podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do klinického hodnocení byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozmezí hodnot 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 (asymptomatický) u 67 % pacientů a 2–3 (mírně symptomatický) u 32 % pacientů, jak je definováno dle krátkého formuláře hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (nejhorší bolest za posledních 24 hodin na stupnici od 0 do 10). Přibližně 45 % pacientů mělo při vstupu do klinického hodnocení měřitelné onemocnění v měkkých tkáních a 12 % pacientů mělo viscerální metastázy (plíce a/nebo játra).

Koprimární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (*radiographic Progression-Free Survival*, rPFS). Kromě koprimárních cílových parametrů se rovněž hodnotil přínos léčby pomocí doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, nejlepší celkové léčebné odpovědi v měkkých tkáních, doby do první kostní příhody, PSA odpovědi (>50% pokles oproti výchozímu stavu), doby do PSA progresy a doby do zhoršení celkového FACT-P skóre.

Radiografická progresy byla hodnocena pomocí sekvenčního zobrazovacího vyšetření, 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 užíváním placeba 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 užívalo 52 % pacientů léčených enzalutamidem a 81 % pacientů léčených placebem následnou terapii metastazujícího CRPC, která může prodloužit celkové přežití.

Závěrečná analýza pětiletých údajů klinického hodnocení PREVAIL prokázala zachování statisticky významného prodloužení celkového přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93); p -hodnota = 0,0008] i přes to, že 28 % pacientů na placebo přešlo na enzalutamid. Míra 5letého celkového přežití byla 26 % u ramene léčeného enzalutamidem ve srovnání s 21 % u ramene léčeného placebem.

Tabulka 5: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem v klinickém hodnocení PREVAIL (analýza podle původního záměru léčit)

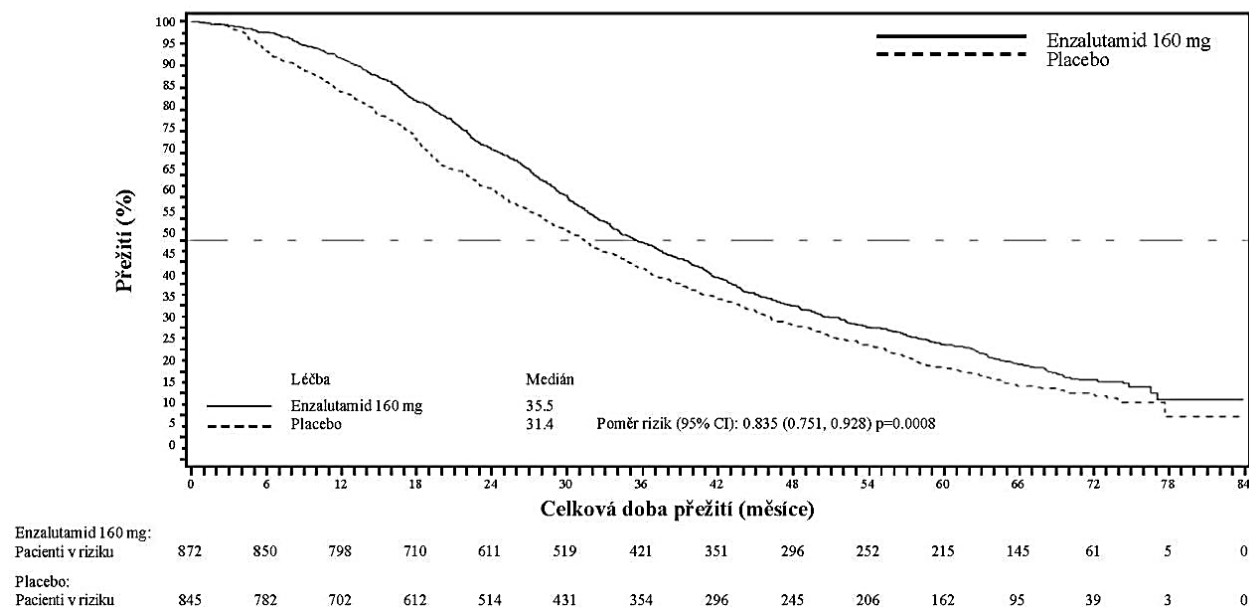
	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Plánovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p -hodnota ¹	$p < 0,0001$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p -hodnota ¹	$p = 0,0002$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,77 (0,67; 0,88)	
Analýza 5letého přežití		
Počet úmrtí (%)	689 (79)	693 (82)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	35,5 (35,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p -hodnota ¹	$p = 0,0008$	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

NR – nedosaženo

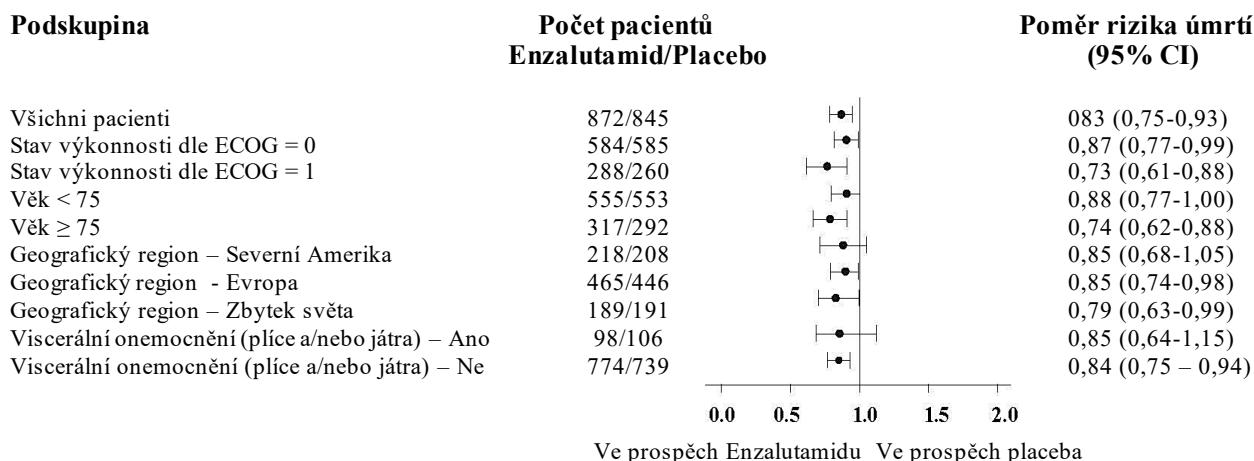
¹ p -hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu

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

Obrázek 9: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě analýzy 5letého přežití v klinickém hodnocení PREVAIL (analýza podle původního záměru léčit)

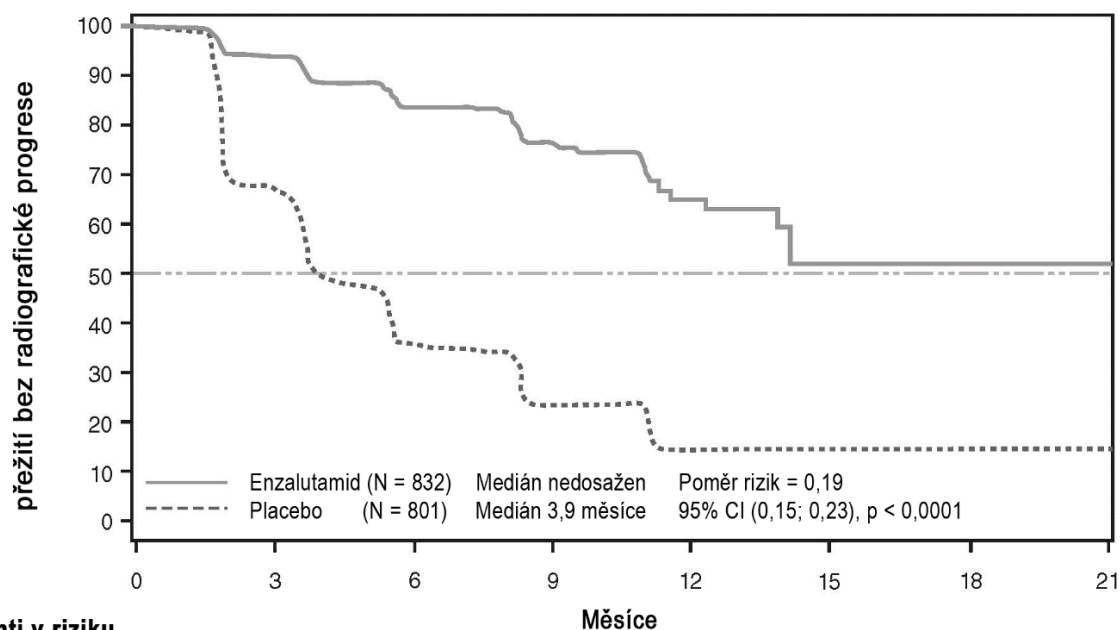


Obrázek 10: Analýza pětiletého celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti v klinickém hodnocení PREVAIL (analýza podle původního záměru léčit)



V předem specifikované analýze rPFS byl prokázán statisticky významný rozdíl 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 11) byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4). Konzistentní benefit pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonnostního stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami s 69,3% snížením rizika radiografické progresy či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35), p < 0,0001]. Medián rPFS byl 19,7 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíců ve skupině s placebem.

Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy v klinickém hodnocení PREVAIL (analýza podle původního záměru léčit)



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

V době primární analýzy bylo randomizováno 1 633 pacientů.

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 užívajících placebo [HR = 0,35 (95% CI: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Podíl pacientů léčených enzalutamidem s měřitelným onemocněním ve výchozím stavu, kteří měli objektivní léčebnou odpověď v měkkých tkáních, byl 58,8 % (95% CI: 53,8; 63,7) v porovnání s 5,0 % (95% CI: 3,0; 7,7) pacientů užívajících placebo. Absolutní rozdíl v objektivní odpovědi v měkkých tkáních mezi rameny s enzalutamidem a placebem byl 53,9 % [(95% CI: 48,5 %, 59,1 %), p-hodnota < 0,0001]. Kompletní odpověď byla hlášena u 19,7 % pacientů léčených enzalutamidem v porovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem a částečná odpověď byla hlášena 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 léčby 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 léčby kvůli léčbě kostní bolesti a 22 příhod (3,7 %) chirurgický zákrok na kostech.

U pacientů léčených enzalutamidem byl prokázán významně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (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 doby do PSA progresu 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-hodnota < 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 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 5,6 měsíců ve skupině s placebem.

Klinické hodnocení 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, byla hodnocena v randomizovaném, placebem kontrolovaném, multicentrickém klinickém hodnocení 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 placebo jednou denně (n = 399). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až do progresu onemocnění (definované jako potvrzená radiografická progresse nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové cytostatické léčby, nepřijatelné toxicity, nebo odstoupení z klinického hodnocení.

Následující demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými skupinami vyrovnané. Medián věku byl 69 let (rozmezí hodnot 41–92) a rasové rozdělení bylo 93 % bělochů, 4 % černochů, 1 % Asijců a 2 % ostatních. Výkonnostní stav podle ECOG byl 0–1 u 91,5 % pacientů a 2 u 8,5 % pacientů; 28 % mělo průměrnou hodnotu skóre bolesti pomocí dotazníku na bolest (Brief Pain Inventory) ≥ 4 (průměrná hodnota pacientem hlášené nejhorší bolesti v průběhu předchozích 24 hodin počítaná po dobu sedm dní 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 PSA progresi, zatímco 59 % pacientů mělo radiografickou progresi. Padesát jedno procento (51 %) pacientů bylo ve výchozím stavu 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 5 a obr. 12 a 13).

Tabulka 6: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem v klinickém hodnocení AFFIRM (analýza podle původního záměru léčit)

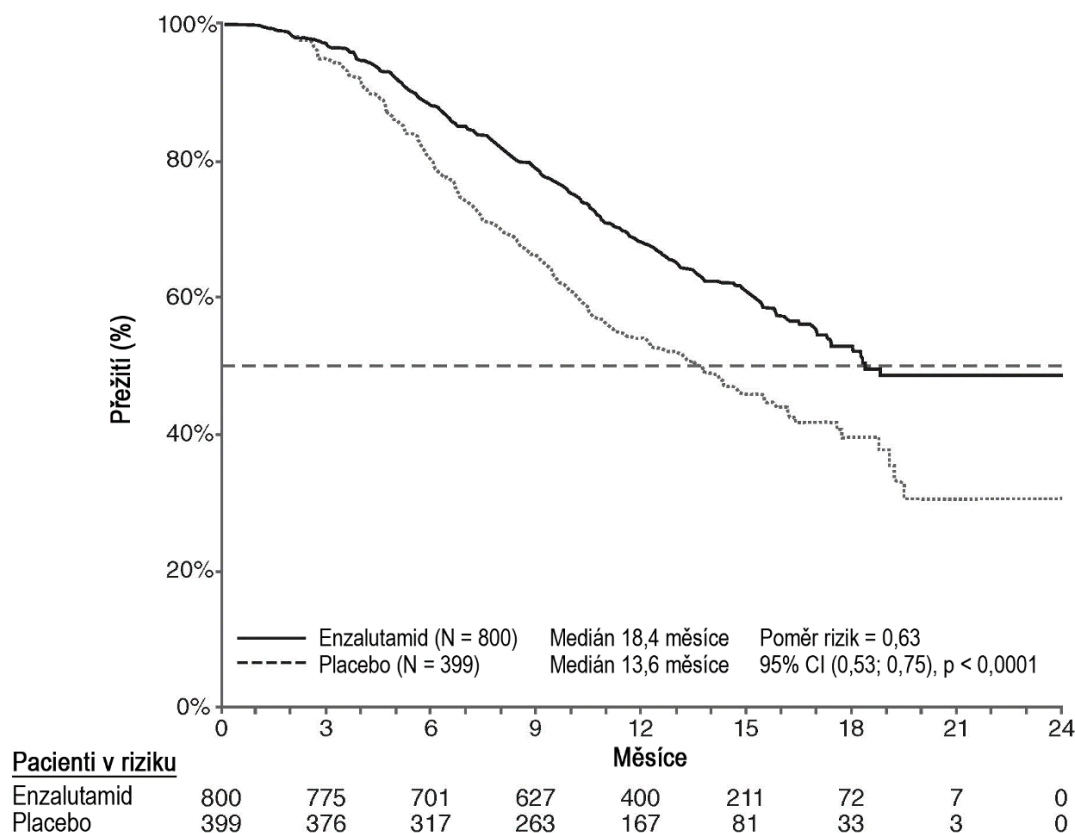
	Enzalutamid (n = 800)	Placebo (n = 399)
Úmrtí (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-hodnota ¹	p < 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosaženo.

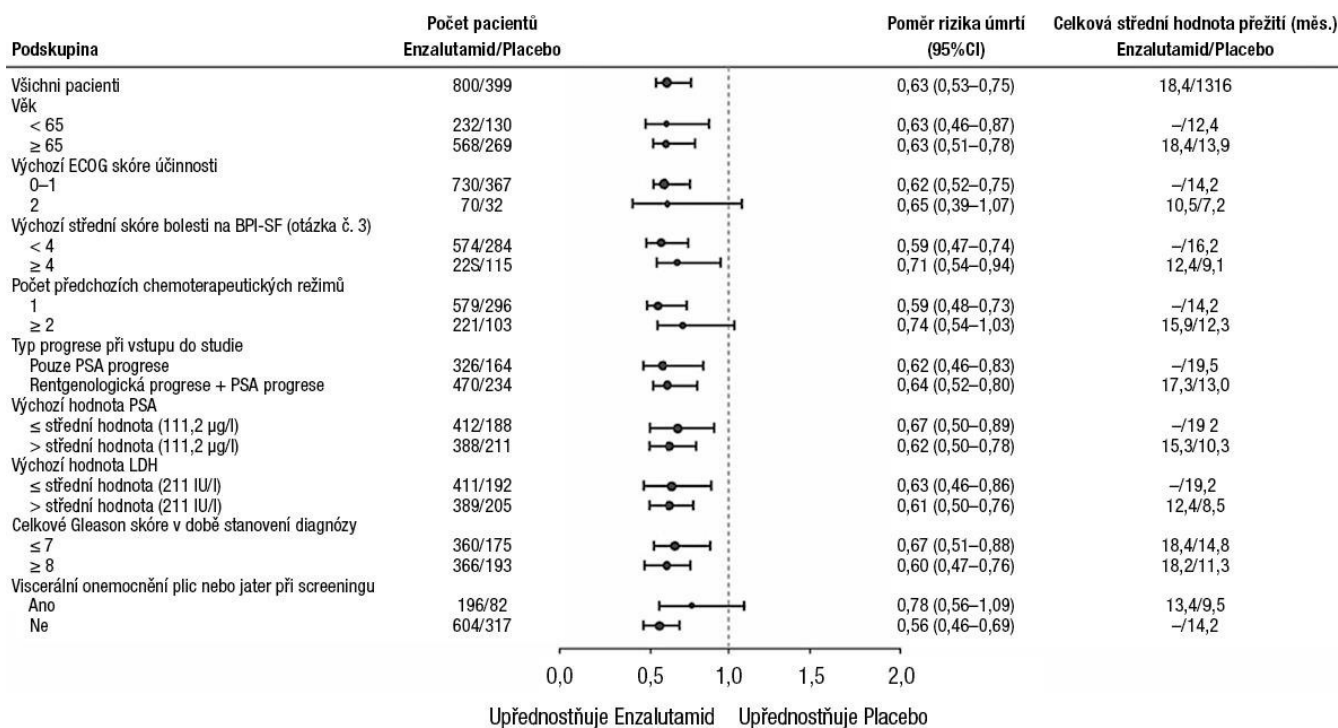
¹ p-hodnota je odvozena od log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre výkonnostního stavu (0–1 vs. 2) a průměrné hodnoty skóre bolesti (< 4 vs. ≥ 4)

² Poměr rizik je odvozen od stratifikovaného proporcionalního modelu rizika. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.

Obrázek 12: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití v klinickém hodnocení AFFIRM (analýza podle původního záměru léčit)



Obrázek 13: Celkové přežití podle podskupin v klinickém hodnocení AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti



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

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

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

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

Medián doby do první skeletální příhody činil 16,7 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 13,3 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo operace kostí, patologická fraktura kostí, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie kvůli 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 kvůli léčbě bolesti kostí a 7 příhod (2 %) byly operace kostí.

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

Jednoramenné klinické hodnocení zahrnovalo 214 pacientů s progredujícím metastazujícím CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, užívali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiologické progresse – primární cílový parametr klinického hodnocení) byl 8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako ≥ 50 % pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíců (95% CI: 5,5; 10,8). PSA odpověď 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).

Ačkoli byla odpověď u některých pacientů léčených enzalutamidem po abirateronu limitovaná, důvod tohoto zjištění není v současné době znám. Na základě designu klinického hodnocení nebylo možné ani identifikovat pacienty, u kterých by byl přínos pravděpodobnější, ani pořadí, v kterém by měly být enzalutamid a abirateron optimálně podávány.

Starší pacienti

Z 5 110 pacientů v kontrolovaných klinických hodnoceních 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 dětí – 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 pacientů mužského pohlaví. Průměrný terminální poločas rozpadu ($t_{1/2}$) u enzalutamidu u pacientů po jednorázové perorální dávce je 5,8 dne (rozmezí hodnot 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 jednorázovou dávkou. Denní kolísání plazmatických koncentrací je nízké (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

Absorpce po perorálním podání potahovaných tablet enzalutamidu byla hodnocena u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví po jednorázové 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 doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) enzalutamidu činí 2 hodiny (rozmezí hodnot od 0,5 do 6 hodin) a že farmakokinetické profily enzalutamidu a jeho aktivního metabolitu v ustáleném stavu jsou u potahovaných tablet a měkkých tobolek enzalutamidu podobné. Po perorálním podání měkkých tobolek (enzalutamid 160 mg denně) u pacientů s metastazujícím CRPC jsou v ustáleném stavu průměrné hodnoty C_{max} v plazmě pro enzalutamid 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (variační koeficient [CV] 23 %) a pro jeho aktivní metabolit 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (CV 30 %).

Na základě bilanční studie celkového příjmu a výdeje u člověka se absorpce po perorálním podání 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 hodnoceních byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

Distribuce

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

Enzalutamid je z 97 % až 98 % vázán 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 karboxylové kyseliny 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 silným induktorem cytochromu CYP3A4, středně silným induktorem CYP2C9 a CYP2C19 a nemá žádný klinicky významný účinek na CYP2C8 (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) enzalutamidu u pacientů se pohybuje v rozmezí hodnot 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 hodnoty C_{\min} 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 hodnocení 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 pacienty zdvojnásoben (10,4 dnů v porovnání k 4,7 dnům), pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních.

Farmakokinetika enzalutamidu byla zkoumána u pacientů 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 pacientů s normální funkcí jater. V porovnání se zdravými kontrolními pacienty se po jednorázové perorální dávce 160 mg enzalutamidu u pacientů s lehkou poruchou jater hodnota AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a C_{\max} o 24 %, u pacientů se středně těžkou poruchou jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 29 %, resp. C_{\max} klesla o 11 % a u pacientů 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 pacientů s lehkou poruchou jater zvýšila AUC o 14 % a C_{\max} o 19 %, u pacientů se středně těžkou poruchou jater se AUC zvýšila o 14 %, resp. C_{\max} klesla o 17 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 34 % a C_{\max} klesla o 27 % v porovnání se zdravými kontrolními pacienty.

Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických hodnoceních ($>75 \%$) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u pacientů s karcinomem prostaty z Japonska a Číny 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 myši 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 reprodukčních orgánů, v souladu s farmakologickou aktivitou enzalutamidu.

Při studiích u myší (4 týdny), potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly ve spojení s enzalutamidem pozorovány změny reprodukčních orgánů, a to pokles hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlete. Hypertrofie a/nebo hyperplazie Leydigových 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 reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou enzalutamidu a k jejich odeznění nebo částečné úpravě došlo po 8týdenním období zotavení. Ani u jednoho z těchto druhů zvířat nebyly žádné další významné změny v klinické patologii nebo histopatologii v jakémkoliv dalším orgánovém systému, včetně jater.

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

Studie u laktujících potkanů ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka 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 rasH2 myší neprokázal enzalutamid kancerogenní potenciál (absence neoplastických nálezů) při dávkách až 20 mg/kg denně ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$), které měly za následek plazmatickou expozici podobnou klinické expozici ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$) u pacientů s mCRPC užívajících dávku 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 vaječníků 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

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Ftalát hypromelózy

Natrium-lauryl-sulfát

Částečně substituovaná hyprolóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al, PVC/PE/PVDC-Al: 3 roky

Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al: 3 roky

PVC/PE/PVDC-Al: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al, PVC/PE/PVDC-Al
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/PE/PVDC-Al
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al nebo PVC/PE/PVDC-Al blistry nebo kalendářní blistry obsahující 112 potahovaných tablet.

Přípravek Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al nebo PVC/PE/PVDC-Al blistry nebo kalendářní blistry obsahující 56 potahovaných tablet.

Přípravek Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety
PVC/PCTFE/PVC-Al nebo PVC/PE/PVDC-Al perforované jednodávkové blistry nebo perforované jednodávkové kalendářní blistry obsahující 56x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S přípravkem Enzalutamid Zentiva nesmí manipulovat jiné osoby než pacient nebo jeho pečovatelé. Vzhledem k mechanismu účinku a embryofetální toxicitě pozorované u myší může přípravek Enzalutamid Zentiva poškodit vyvíjející se plod. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými tabletami přípravku Enzalutamid Zentiva bez ochrany, např. rukavic. Viz bod 5.3. Potahované tablety

se nesmí žvýkat, krájet ani drtit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Enzalutamid Zentiva 40 mg potahované tablety: 44/237/25-C

Enzalutamid Zentiva 80 mg potahované tablety: 44/238/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 1. 2026