SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmom obalené tablety
Enzalutamid Sandoz 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 58 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Enzalutamid Sandoz 80 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje 116 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmom obalené tablety
Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným označením „EN“ na jednej strane a „40“ na druhej strane, priemer 11 mm.

Enzalutamid Sandoz 80 mg filmom obalené tablety
Žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným označením „EN“ na jednej strane a „80“ na druhej strane, dĺžka 17 mm; šírka 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Enzalutamid Sandoz je indikovaný:
- ako monoterapia alebo v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou na liečbu dospelých mužov s vysoko rizikovým biochemicky rekurentným (*biochemical recurrent,* BCR) nemetastázujúcim hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty (*non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer,* nmHSPC), ktorí nie sú vhodní na záchrannú rádioterapiu (salvage-radiotherapy) (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou na liečbu dospelých mužov s metastatickým, hormonálne citlivým karcinómom prostaty (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) (pozri časť 5.1).
- na liečbu vysoko rizikového nemetastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (*castration-resistant prostate cancer,* CRPC) u dospelých mužov (pozri časť 5.1).
- na liečbu metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej deprivačnej terapie, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- na liečbu metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Počas liečby pacientov s CRPC alebo mHSPC, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

Pacienti s vysoko rizikovým BCR nmHSPC môžu byť liečení Enzalutamidom Sandoz s analógom LHRH alebo bez neho. U pacientov, ktorí dostávajú Enzalutamid Sandoz s analógom LHRH alebo bez neho, je možné liečbu prerušiť, ak majú po 36 týždňoch liečby nedetegovateľnú hodnotu PSA (< 0,2 ng/ml). Liečba sa má znova začať, keď sa hodnota PSA zvýši na ≥ 2,0 ng/ml u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili radikálnu prostatektómiu, alebo na ≥ 5,0 ng/ml u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili primárnu radiačnú terapiu. Ak je hodnota PSA zistiteľná (≥ 0,2 ng/ml) po 36 týždňoch liečby, liečba má pokračovať (pozri časť 5.1).

Ak pacient neužije Enzalutamid Sandoz v obvyklom čase, predpísanú dávku má užiť podľa možnosti čo najskôr. Ak pacient vynechá dávku počas celého dňa, v liečbe má pokračovať nasledujúci deň užitím obvyklej dennej dávky.
Ak sa u pacienta vyskytne toxicita ≥ 3. stupňa alebo netolerovateľná nežiaduca reakcia, má sa užívanie lieku prerušiť na týždeň alebo dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu príznakov na ≤ 2. stupeň, potom sa má v liečbe pokračovať užívaním rovnakej, alebo ak je to potrebné redukovanej dávky (120 mg alebo 80 mg).

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

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

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

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

Pediatrická populácia
Použitie enzalutamidu sa netýka detí a dospievajúcich pre indikáciu, ktorou je liečba CRPC, mHSPC alebo vysoko rizikového BCR nmHSPC u dospelých mužov.

Spôsob podávania
Enzalutamid Sandoz je určený na perorálne použitie. Filmom obalené tablety sa nemajú deliť, drviť alebo žuvať, ale sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom vody a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť (pozri časti 4.6 a 6.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko epileptického záchvatu
Užívanie enzalutamidu býva spájané s epileptickým záchvatom (pozri časť 4.8). Rozhodnutie či pokračovať v liečbe u pacientov, u ktorých došlo k vzniku záchvatov, sa má zvážiť prípad od prípadu.

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

Druhé primárne malignity
V klinických štúdiách boli u pacientov liečených enzalutamidom hlásené prípady druhých primárnych malignít. V klinických štúdiách fázy III, najčastejšie hlásenými udalosťami u pacientov liečených enzalutamidom, viac ako u placeba, boli karcinóm močového mechúra (0,3 %), adenokarcinóm hrubého čreva (0,2 %), karcinóm prechodných buniek (0,2 %) a malígny melanóm (0,2 %).

Pacientom sa má odporučiť, aby okamžite vyhľadali svojho lekára, ak si počas liečby enzalutamidom všimnú príznaky gastrointestinálneho krvácania, makroskopickú hematúriu alebo iné symptómy, ako je dyzúria alebo urgentná potreba močenia.

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

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

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

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

Nedávne kardiovaskulárne poruchy

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

Androgén - deprivačná liečba môže predlžovať QT interval.
Pred začiatkom liečby Enzalutamidom Sandoz má lekár zvážiť pomer prínosu a rizika, vrátane rizika *torsade de pointes*, u pacientov s rizikovými faktormi na predĺženie QT intervalu v anamnéze a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.5).

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

Závažné kožné reakcie
V súvislosti s liečbou enzalutamidom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný.
Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch a majú byť starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce túto reakciu, enzalutamid sa má ihneď vysadiť a má sa zvážiť vhodná alternatívna liečba.

Reakcie precitlivenosti
Pri enzalutamide boli pozorované reakcie precitlivenosti prejavujúce sa príznakmi, ako napríklad vyrážka alebo opuch tváre, jazyka, pery alebo hltana (pozri časť 4.8).

Enzalutamid ako monoterapia u pacientov s vysoko rizikovým BCR nmHSPC
Výsledky štúdie EMBARK naznačujú, že enzalutamid ako monoterapia a v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou nie sú ekvivalentné možnosti liečby u pacientov s vysoko rizikovým BCR nmHSPC (pozri časti 4.8 a 5.1). Enzalutamid v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou sa považuje za preferovanú možnosť liečby s výnimkou prípadov, v ktorých pridanie androgén-deprivačnej terapie môže viesť k neprijateľnej toxicite alebo riziku.

Dysfágia súvisiaca s liekovou formou
Boli hlásené prípady pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním tabliet enzalutamidu vrátane prípadov dusenia sa. Ťažkosti s prehĺtaním a výskyt dusenia boli väčšinou hlásené v súvislosti s liekovou formou kapsúl, čo môže súvisieť s väčšou veľkosťou lieku. Pacientom sa má odporučiť, aby prehĺtali tablety celé a zapili ich dostatočným množstvom vody.

Enzalutamid Sandoz obsahuje laktózu
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Schopnosť iných liekov ovplyvniť expozície enzalutamidu

Inhibítory CYP2C8

CYP2C8 zohráva významnú úlohu v eliminácii enzalutamidu a v tvorbe jeho aktívneho metabolitu. Po perorálnom podaní silného inhibítora CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne) zdravým mužom sa AUC enzalutamidu zvýšila o 362 %, zatiaľ čo sa C_{max} enzalutamidu znížila o 18 %. V prípade súčtu voľného enzalutamidu a jeho voľného aktívneho metabolitu sa AUC zvýšila o 77 %, zatiaľ čo C_{max} sa znížila o 19 %. Počas liečby enzalutamidom je potrebné vyhýbať sa použitiu silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil) alebo ich treba používať so zvýšenou opatrnosťou. Ak sa pacientom musí súbežne podať silný inhibítor CYP2C8, má sa znížiť dávka enzalutamidu na 80 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

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

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

<u>Schopnosť enzalutamidu ovplyvniť expozície iných liekov</u>

Indukcia enzýmov
Enzalutamid je silný enzýmový induktor a zvyšuje syntézu mnohých enzýmov a transportérov; preto sú očakávané interakcie s mnohými bežnými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmov alebo transportérov. Môže dôjsť k značnému zníženiu plazmatických koncentrácií, a tým k strate alebo redukcii klinického účinku. Existuje tiež riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov. Enzýmy, ktoré môžu byť indukované zahŕňajú CYP3A v pečeni a čreve, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridín 5'-difosfo-glukuronyltransferázu (UDP-glukuronid konjugujúce enzýmy). Môže tiež dôjsť k indukcii niektorých transportérov, napr. viacliekového rezistentného proteínu 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2)a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1).

In vivo štúdie ukázali, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a stredne silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Súčasné podávanie enzalutamidu (160 mg jedenkrát denne) s jednorazovými perorálnymi dávkami senzitívnych CYP substrátov u pacientov s karcinómom prostaty viedlo k 86 % zníženiu AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56 % zníženiu AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9) a 70 % zníženiu AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). Podobne mohla byť indukovaná aj UDP1A1.
V klinickej štúdii u pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným na kastráciu nemal enzalutamid (160 mg jedenkrát denne) klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu (75 mg/m^2 infúziou každé 3 týždne). Hodnota AUC docetaxelu sa znížila o 12 % [geometrický priemer (GMR) = 0,882 (90 % IS: 0,767, 1,02)] zatiaľ čo hodnota C_{max} sa znížila o 4 % [GMR = 0,963 (90 % IS: 0,834, 1,11)].

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

Skupiny liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené (avšak nie sú obmedzené iba na tieto skupiny), zahŕňajú:
- analgetiká (napr. fentanyl, tramadol),
- antibiotiká (napr. klaritromycín, doxycyklín),
- protinádorové lieky (napr. kabazitaxel),

- antiepileptiká (napr. karbamazepín, klonazepam, fenytoín, primidón, kyselina valproová),
- antipsychotiká (napr. haloperidol),
- antikoagulanciá (napr. acenokumarol, warfarín, klopidogrel),
- betablokátory (napr. bisoprolol, propranolol),
- blokátory kalciového kanála (napr. diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil),
- srdcové glykozidy (napr. digoxín),
- kortikosteroidy (napr. dexametazón, prednizolón),
- HIV antivirotiká (napr. indinavir, ritonavir),
- hypnotiká (napr. diazepam, midazolam, zolpidem),
- imunosupresíva (napr. takrolimus),
- inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol),
- statíny metabolizované CYP3A4 (napr. atorvastatín, simvastatín),
- hormóny štítnej žľazy (napr. levotyroxín).

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

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

Substráty P-gp
In vitro údaje ukazujú, že enzalutamid môže byť inhibítorom efluxového transportéra P-gp. Mierny inhibičný účinok enzalutamidu, v rovnovážnom stave, na P-gp bol pozorovaný v štúdii u pacientov s rakovinou prostaty, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka testovacieho substrátu P-gp digoxín pred podaním a súbežne s podávaním enzalutamidu (súbežné podávanie nasledovalo minimálne 55 dní v dávke 160 mg enzalutamidu raz denne). Plazmatické hladiny digoxínu sa merali pomocou validovanej kvapalinovej chromatografie s tandemovou hmotnostnou spektrometriou. AUC digoxínu sa zvýšilo o 33 % a C_{max} digoxínu sa zvýšilo o 17 %. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. kolchicín, dabigatran-etexilát, digoxín), sa majú pri súbežnom podávaní s liekom Enzalutamid Sandoz používať opatrne a pre zachovanie optimálnych plazmatických koncentrácií môže byť potrebná úprava dávkovania.

Interferencia s laboratórnym testom
U pacientov liečených enzalutamidom bola zistená falošne zvýšená plazmatická hladina digoxínu stanovená chemiluminiscenčným mikročasticovým imunotestom (*chemiluminescent microparticle immunoassay*, CMIA), nezávisle od liečby digoxínom. Výsledky plazmatických hladín digoxínu stanovené pomocou CMIA sa preto majú interpretovať opatrne a pred prijatím akéhokoľvek opatrenia týkajúceho sa dávok digoxínu sa majú potvrdiť iným typom testu.

Substráty BCPR
V rovnovážnom stave enzalutamid nespôsobil klinicky významnú zmenu v expozícii testovacieho substrátu proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) rosuvastatínu u pacientov s rakovinou prostaty, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka rosuvastatínu pred podaním a pri súbežnom podávaní s enzalutamidom (súbežné podávanie nasledovalo minimálne 55 dní v dávke 160 mg enzalutamidu raz denne). AUC rosuvastatínu sa znížilo o 14 %, zatiaľ čo hodnota C_{max} rosuvastatínu

sa zvýšila o 6 %. Pri súbežnom podávaní substrátu BCRP s enzalutamidom nie je potrebná úprava dávky.

SubstrátyMRP2, OAT3 a OCT1
Na základe *in vitro* údajov nemožno vylúčiť inhibíciu MRP2 (v čreve), rovnako ako aj inhibíciu transportéra organického aniónu 3 (OAT3) a transportéra organického katiónu 1 (OCT1) (systémovo). Teoreticky je možná indukcia aj týchto transportérov, ale výsledný efekt je v súčasnosti neznámy.

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

Vplyv jedla na expozíciu enzalutamidu
Jedlo nemá žiadny klinicky významný vplyv na rozsah expozície enzalutamidu. V klinických skúšaniach bol enzalutamid podávaný bez ohľadu na príjem potravy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Nie sú k dispozícii údaje o použití enzalutamidu počas gravidity a tento liek nie je určený na použitie u žien vo fertilnom veku. Tento liek môže spôsobiť poškodenie plodu alebo aj prípadný potrat, ak ho užívajú ženy, ktoré sú tehotné (pozri časti 4.3, 5.3 a 6.6).

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

Gravidita
Enzalutamid nie je určený na použitie u žien. Enzalutamid je kontraindikovaný u žien, ktoré sú alebo môžu byť tehotné (pozri časti 4.3, 5.3 a 6.6).

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enzalutamid Sandoz môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože boli hlásené psychiatrické a neurologické príhody, vrátane epileptického záchvatu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení o možnom riziku výskytu psychickej alebo neurologickej príhody pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov. Nevykonali sa žiadne štúdie preukazujúce účinky enzalutamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti
Najčastejšie nežiaduce reakcie sú asténia/únava, návaly tepla, hypertenzia, zlomeniny, pád a bolesť

hlavy. Medzi ďalšie významné nežiaduce reakcie patria ischemická choroba srdca a epileptický záchvat.

Epileptický záchvat sa vyskytol u 0,6 % pacientov liečených enzalutamidom, 0,1 % pacientov užívajúcich placebo a 0,3 % pacientov liečených bikalutamidom.

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

V súvislosti s liečbou enzalutamidom bol hlásený Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4).

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

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Nežiaduca reakcia a frekvencia**
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: leukopénia, neutropénia Neznáme*: trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Neznáme*: opuch tváre, opuch jazyka, opuch pery, opuch hltana
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme*: znížená chuť do jedla
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkosť, Menej časté: zraková halucinácia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy Časté: zhoršenie pamäti, amnézia, poruchy pozornosti, dysgeúzia, syndróm nepokojných nôh, poruchy kognitívnych funkcií Menej časté: epileptický záchvat[¥] Neznáme*: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: ischemická choroba srdca[†] Neznáme*: predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	Veľmi časté: návaly tepla, hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme*: dysfágia[∞], nauzea, vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté: zvýšená hladina pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: suchá koža, svrbenie Neznáme*: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté: zlomeniny[‡] Neznáme*: myalgia, svalové spazmy, svalová slabosť, bolesť chrbta
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté: gynekomastia, bolesť bradaviek[#], citlivosť prsníkov[#]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté: asténia, únava

Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku	Veľmi časté: pád

*Spontánne hlásenia z praxe po uvedení lieku na trh.

¥ Podľa hodnotenia na základe zúžených štandardizovaných otázok MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahŕňajú záchvat, grand mal záchvaty, komplexné parciálne záchvaty, parciálne záchvaty a status epilepticus. Toto zahŕňa aj vzácne prípady záchvatu s komplikáciami vedúcimi k smrti.

† Podľa hodnotenia na základe zúžených štandardizovaných otázok MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „iná ischemická choroba srdca“ zahŕňajú tieto preferované termíny pozorované najmenej u dvoch pacientov v randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III: angína pectoris, koronárna choroba srdca, infarkty myokardu, akútny infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, nestabilná angína pectoris, ischémia myokardu a artérioskleróza koronárnej tepny.

‡ Zahŕňa všetky preferované termíny so slovom „zlomenina“ kostí.
# Nežiaduce reakcie na enzalutamid v monoterapii.
∞ Boli hlásené prípady dysfágie vrátane prípadov dusenia sa. Obe udalosti boli väčšinou hlásené pri liekovej forme kapsúl, čo môže súvisieť s väčšou veľkosťou lieku (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Epileptický záchvat
V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytol epileptický záchvat u 31 pacientov (0,6 %) z 5 112 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, zatiaľ čo epileptický záchvat sa vyskytol u štyroch pacientov (0,1 %) dostávajúcich placebo a jedného pacienta (0,3 %) dostávajúceho bikalutamid. Dávka sa zdá byť dôležitým prediktorom rizika záchvatu, čo vyplýva z predklinických údajov a údajov zo štúdie s eskaláciou dávky. Pacienti s predchádzajúcim epileptickým záchvatom alebo rizikovými faktormi záchvatu boli vylúčení z kontrolovaných klinických štúdií.

V klinickom skúšaní 9785-CL-0403 (UPWARD) s jednou skupinou na posúdenie výskytu záchvatov u pacientov s predisponujúcimi faktormi záchvatov (z ktorých 1,6 % malo záchvaty v anamnéze) sa u 8 z 366 (2,2 %) pacientov liečených enzalutamidom vyskytli záchvaty. Medián trvania liečby bol 9,3 mesiaca.

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

Ischemická choroba srdca
V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa ischemická choroba srdca vyskytla u 3,5 % pacientov liečených enzalutamidom plus ADT v porovnaní s 2,1 % pacientov liečených placebom plus ADT. U pätnástich pacientov (0,4 %) liečených enzalutamidom plus ADT a 3 pacientov (0,1 %) liečených placebom plus ADT sa vyskytla ischemická choroba srdca, ktorá viedla k smrti.

V štúdii EMBARK sa ischemická choroba srdca vyskytla u 6,2 % pacientov liečených enzalutamidom plus leuprolid a u 10,7 % pacientov liečených enzalutamidom v monoterapii. Výskyt ischemickej choroby srdca, ktorá viedla k smrti, bol zaznamenaný u jedného (0,3 %) pacienta liečeného enzalutamidom plus leuprolid, u jedného (0,3 %) pacienta liečeného placebom plus leuprolid a u jedného (0,3 %) pacienta liečeného enzalutamidom v monoterapii.

Gynekomastia
V štúdii EMBARK bola gynekomastia (všetky stupne) pozorovaná u 31 z 353 pacientov (8,8 %), liečených enzalutamidom plus leuprolid, a u 163 z 354 pacientov (46 %), liečených enzalutamidom v monoterapii. Gynekomastia 3. alebo vyššieho stupňa nebola pozorovaná u žiadneho pacienta, liečeného enzalutamidom plus leuprolid, bola pozorovaná u 1 pacienta (0,3 %) liečeného placebom plus leuprolid a u 3 pacientov (0,8 %), liečených enzalutamidom v monoterapii.

Bolesť bradaviek
V štúdii EMBARK bola bolesť bradaviek (všetky stupne) pozorovaná u 13 z 353 pacientov (3,7 %) liečených enzalutamidom plus leuprolid, a u 54 z 354 pacientov (15,3 %), liečených enzalutamidom v

monoterapii. Bolesť bradaviek 3. alebo vyššieho stupňa nebola pozorovaná u žiadneho pacienta, liečeného enzalutamidom plus leuprolid alebo enzalutamidom v monoterapii.

Citlivosť prsníkov
V štúdii EMBARK bola citlivosť prsníkov (všetky stupne) pozorovaná u 4 z 353 pacientov (1,1 %) liečených enzalutamidom plus leuprolid, a u 51 z 354 pacientov (14,4 %), liečených enzalutamidom v monoterapii. Citlivosť prsníkov 3. alebo vyššieho stupňa nebola pozorovaná u žiadneho pacienta, liečeného enzalutamidom plus leuprolid alebo liečeného enzalutamidom v monoterapii.

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku
Je známe, že karcinóm prostaty je citlivý na androgény a odpovedá na inhibíciu signalizácie androgénneho receptora. Napriek nízkym alebo dokonca nedetekovateľným hladinám sérového androgénu, signalizácia androgénneho receptora ďalej podporuje progresiu ochorenia. Na stimuláciu rastu nádorových buniek cez androgénny receptor je potrebný transport do jadra a väzba na DNA. Enzalutamid je účinný inhibítor signalizácie androgénneho receptora, ktorý blokuje niekoľko krokov v signálnej dráhe androgénneho receptora. Enzalutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na androgénne receptory a následne inhibuje translokáciu aktivovaných receptorov do jadra a inhibuje spojenie aktivovaného androgénneho receptora s DNA dokonca aj v prostredí nadmernej expresie androgénneho receptora a u buniek karcinómu prostaty rezistentných na antiandrogény. Liečba enzalutamidom spomaľuje rast buniek karcinómu prostaty a môže indukovať zánik nádorových buniek a regresiu nádoru. V predklinických štúdiách enzalutamid nepreukázal aktivitu agonistu androgénneho receptora.

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

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

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

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

V klinickom skúšaní MDV3100-09 (STRIVE) u pacientov s nemetastázujúcim a metastázujúcim CRPC bola u pacientov, ktorí dostávali enzalutamid, preukázaná signifikantne vyššia miera PSA odpovede (definovanej ako ≥ 50 % pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali bikalutamid, 81,3 % oproti 31,3 % (rozdiel = 50,0 %, p < 0,0001).

V klinickom skúšaní MDV3100-14 (PROSPER) u pacientov s nemetastázujúcim CRPC bola u pacientov, ktorí dostávali enzalutamid, preukázaná signifikantne vyššia miera PSA odpovede (definovanej ako ≥ 50 % pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 76,3 % oproti 2,4 % (rozdiel = 73,9 %, p < 0,0001).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť enzalutamidu bola stanovená v troch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách fázy III [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientov s progresívnym karcinómom prostaty, u ktorých nastala progresia ochorenia počas androgénnej deprivačnej terapie [analóg LHRH alebo po obojstrannej orchiektómii]. Do štúdie PREVAIL boli zahrnutí pacienti s metastázujúcim CRPC, ktorí predtým nepodstúpili chemoterapiu, zatiaľ čo do štúdie AFFIRM boli zahrnutí pacienti s metastázujúcim CRPC, ktorí predtým dostávali docetaxel a do štúdie PROSPER boli zaradení pacienti s nemetastázujúcim CRPC. Účinnosť u pacientov s mHSPC bola stanovená v jednej randomizovanej, placebom kontrolovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Ďalšia randomizovaná, placebom kontrolovaná multicentrická klinická štúdia fázy III. [MDV3100-13 (EMBARK)] preukázala účinnosť u pacientov s vysoko rizikovým BCR nmHSPC. Všetci pacienti boli liečení analógom LHRH alebo predtým podstúpili obojstrannú orchiektómiu, pokiaľ nebolo indikované inak.

V skupinách s aktívnou liečbou bol enzalutamid podávaný perorálne v dávke 160 mg denne. V piatich klinických štúdiách (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM a PREVAIL) užívali pacienti v kontrolnej skupine placebo a pacienti nemuseli užívať prednizón.

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

Štúdia MDV3100-13 (EMBARK) (pacienti s vysoko rizikovým BCR nemetastázujúcim HSPC)

Do štúdie EMBARK bolo zaradených 1 068 pacientov s vysoko rizikovým BCR nmHSPC, ktorí boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na liečbu enzalutamidom perorálne v dávke 160 mg jedenkrát denne súbežne s ADT (N = 355), enzalutamidom perorálne v dávke 160 mg jedenkrát denne vo forme otvorenej monoterapie (N = 355) alebo podávanie placeba perorálne jedenkrát denne súbežne s ADT (N = 358) (ADT definovaný ako leuprolid). Všetci pacienti v minulosti podstúpili definitívnu liečbu radikálnou prostatektómiou alebo rádioterapiou (vrátane brachyterapie) alebo obomi spôsobmi s liečebným zámerom. Pacienti museli mať potvrdené nemetastázujúce ochorenie na základe zaslepeného nezávislého centrálneho hodnotenia (blinded independent central review, BICR) a vysoko rizikovú biochemickú recidívu (definovanú časom zdvojenia hodnoty PSA ≤ 9 mesiacov). Pacienti tiež museli mať hodnoty PSA ≥ 1 ng/ml, ak v minulosti podstúpili radikálnu prostatektómiu (s rádioterapiou alebo bez nej) ako primárnu liečbu rakoviny prostaty, alebo hodnoty PSA aspoň 2 ng/ml nad najnižšou hodnotou (nadir), ak v minulosti podstúpili iba rádioterapiu. Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili prostatektómiu a boli na základe posúdenia skúšajúcim lekárom vhodnými kandidátmi na záchrannú rádioterapiu, boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti boli stratifikovaní podľa skríningovej hodnoty PSA (≤ 10 ng/ml verzus > 10 ng/ml), času zdvojenia hodnoty PSA (≤ 3 mesiace verzus > 3 mesiace až ≤ 9 mesiacov) a predchádzajúcej

hormonálnej liečby (predchádzajúca hormonálna liečba verzus hormonálna liečba). V prípade pacientov, ktorých hodnoty PSA boli v 36. týždni nedetegovateľné (< 0,2 ng/ml), bola liečba v 37. týždni prerušená a následne znovu nasadená, keď sa hodnoty PSA zvýšili na ≥ 2,0 ng/ml u pacientov s predchádzajúcou prostatektómiou alebo ≥ 5,0 ng/ml u pacientov bez predchádzajúcej prostatektómie. V prípade pacientov, ktorých hodnoty PSA boli v 36. týždni detekovateľné (≥ 0,2 ng/ml), liečba pokračovala bez prerušenia až do splnenia kritérií pre trvalé ukončenie liečby. Liečba bola natrvalo ukončená, keď bola na základe centrálneho hodnotenia po počiatočnom lokálnom vyhodnotení potvrdená rádiografická progresia.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi tromi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku pri randomizácii bol 69 rokov (rozsah: 49,0 – 93,0). Väčšinu pacientov v celkovej populácii tvorili belosi (83,2 %), 7,3 % bolo Aziatov a 4,4 % černochov. Medián času zdvojenia hodnoty PSA bol 4,9 mesiaca. Sedemdesiatštyri percent pacientov v minulosti podstúpilo definitívnu liečbu radikálnou prostatektómiou, 75 % pacientov v minulosti podstúpilo liečbu rádioterapiou (vrátane brachyterapie) a 49 % pacientov v minulosti podstúpilo oba spôsoby liečby. Tridsaťdva percent pacientov malo Gleasonovo skóre ≥ 8. Pri zaradení do štúdie bolo výkonnostné skóre ECOG PS 0 u 92 % pacientov a 1 u 8 % pacientov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez metastáz (*metastasis-free survival*, MFS) u pacientov randomizovaných na liečbu enzalutamidom plus ADT v porovnaní s pacientmi randomizovanými na liečbu placebom plus ADT. Prežívanie bez metastáz bolo definované ako čas od randomizácie do rádiografickej progresie alebo úmrtia počas štúdie, podľa toho, čo nastalo skôr.

Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi testovanými na multiplicitu boli čas do progresie PSA, čas do prvého použitia antineoplastickej liečby a celkové prežívanie. Ďalším sekundárnym cieľovým ukazovateľom testovanými na multiplicitu bolo MFS u pacientov randomizovaných na monoterapiu enzalutamidom v porovnaní s pacientmi randomizovanými na liečbu placebom plus ADT.

Enzalutamid plus ADT a enzalutamid v monoterapii preukázal štatisticky významné zlepšenie MFS v porovnaní s placebom plus ADT. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 2.

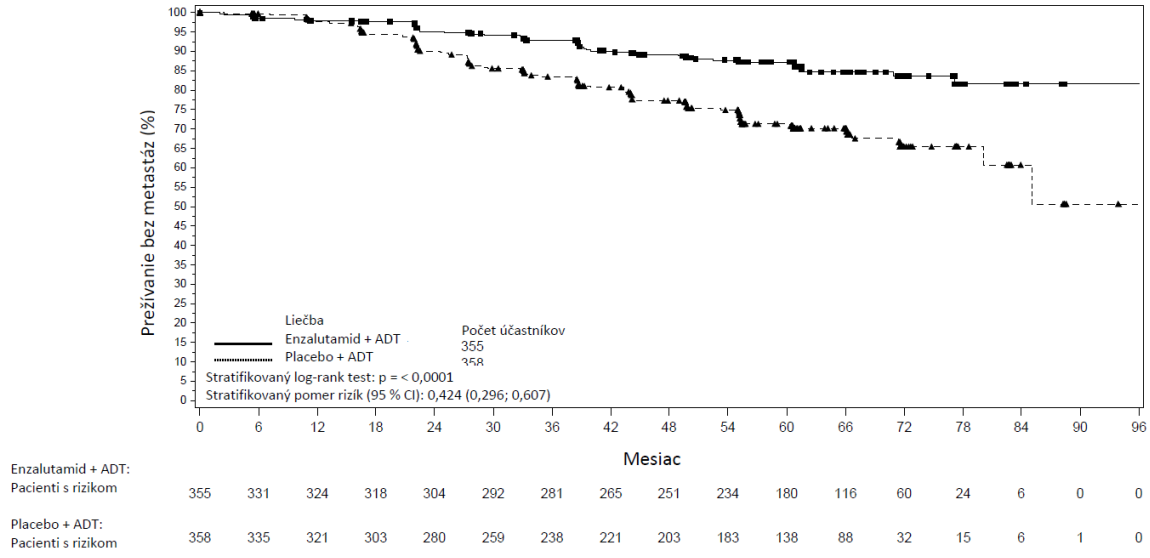
Tabuľka 2: Súhrn výsledkov účinnosti u pacientov liečených enzalutamidom plus ADT, placebom plus ADT alebo enzalutamidom v monoterapii v štúdii EMBARK (analýza zámeru liečby)

	Enzalutamid plus ADT (N = 355)	**Placebo plus ADT (N = 358)**	**Monoterapia enzalutamidom (N = 355)**
Prežívanie bez metastáz[1]			
Počet udalostí (%)[2]	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, mesiace (95 % CI)[3]	NR (NR, NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizík v porovnaní s placebom plus ADT (95 % CI)[4]	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Hodnota P na porovnanie s placebom plus ADT[5]	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Čas do progresie PSA[6]			
Počet udalostí (%)[2]	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, mesiace (95 % CI)[3]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizík v porovnaní s placebom plus ADT (95 % CI)[4]	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Hodnota P na porovnanie s placebom plus ADT[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Čas do začatia novej antineoplastickej terapie			
Počet udalostí (%)[7]	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)

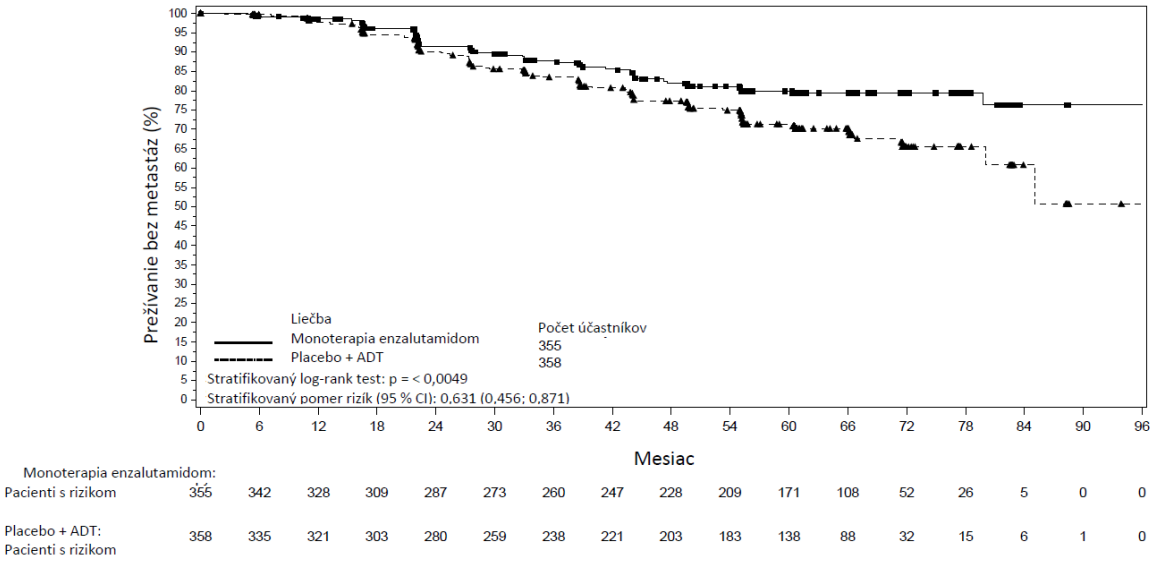
Medián, mesiace (95 % CI)[3]	NR (NR, NR)	76,2 (71,3; NR)	NR (NR, NR)
Pomer rizík v porovnaní s placebom plus ADT (95 % CI)[4]	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Hodnota P na porovnanie s placebom plus ADT[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001

NR = nedosiahnuté.
1. Medián doby sledovania 61 mesiacov.
2. Na základe najskoršej prispievajúcej udalosti (rádiografická progresia alebo úmrtie).
3. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.
4. Pomer rizík je založený na Coxovom regresnom modeli stratifikovanom podľa skríningovej hodnoty PSA, času zdvojenia hodnoty PSA a predchádzajúcej hormonálnej liečbe.
5. Obojstranná hodnota P je založená na log-rank teste stratifikovanom podľa skríningovej hodnoty PSA, času zdvojenia hodnoty PSA a predchádzajúcej hormonálnej liečbe.
6. Na základe progresie hodnoty PSA v súlade s kritériami 2. pracovnej skupiny pre klinické skúšania rakoviny prostaty (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2).
7. Na základe prvého použitia antineoplastickej liečby rakoviny prostaty od počiatočnej liečby.

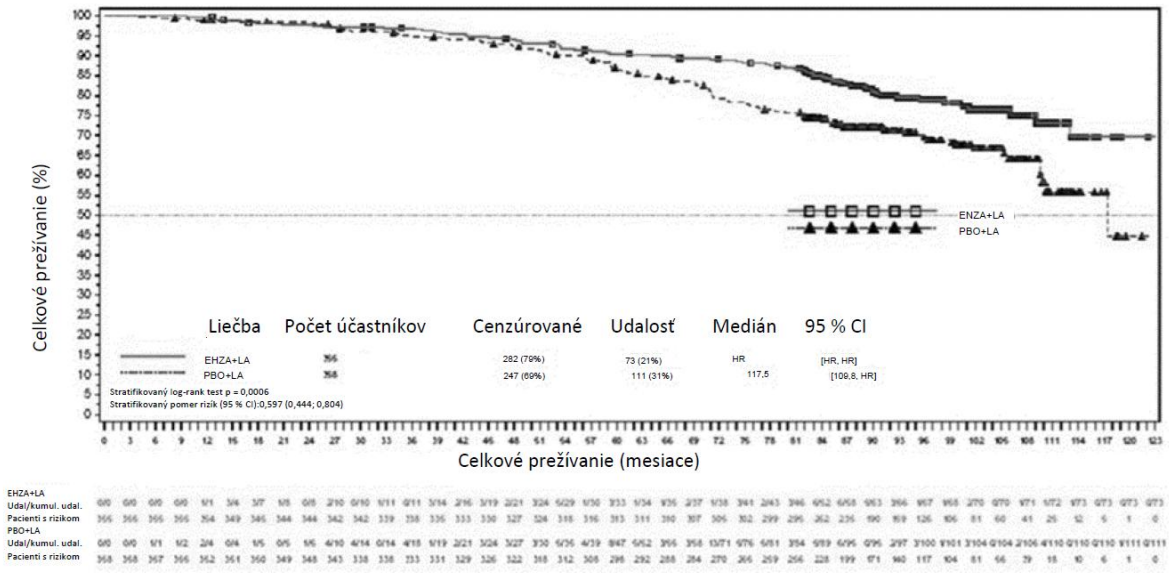
Vo finálnej analýze (medián sledovania 94,0 mesiacov) preukázal enzalutamid v kombinácii s ADT štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s placebom plus ADT [HR = 0,60; (95 % CI: 0,44; 0,80), p = 0,0006]. Medián celkového prežívania nebol v ramene s enzalutamidom plus ADT dosiahnutý a v ramene s placebom plus ADT bol 117,5 mesiacov (95 % CI: 109,8; NR) (pozri obrázok 3). Pri monoterapii enzalutamidom oproti placebu plus ADT sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel (HR = 0,83; 95 % CI: 0,63 – 1,10) (pozri obrázok 4).



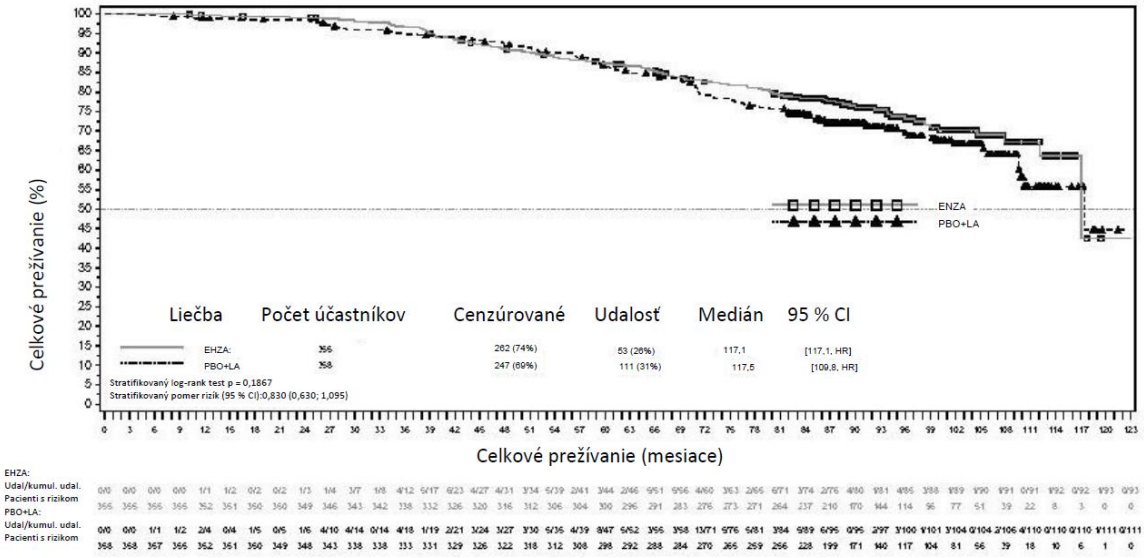
Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky MFS v liečebných ramenách s enzalutamidom plus ADT verzus placebom plus ADT v štúdii EMBARK (intent-to-treat analýza)



Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky MFS v liečebných ramenách s enzalutamidom v monoterapii verzus placebom plus ADT v štúdii EMBARK (intent-to-treat analýza)



Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v liečebných ramenách enzalutamid plus ADT oproti placebu plus ADT v štúdii EMBARK (intent-to-treat analýza)



Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v liečebných ramenách enzalutamid ako monoterapia oproti placebu plus ADT v štúdii EMBARK (intent-to-treat analýza)

Po podaní ADT ako enzalutamid plus ADT alebo placebo plus ADT sa hladina testosterónu rýchlo znížila na kastračnú úroveň a zostala nízka až do prerušenia liečby v 37. týždni. Po prerušení liečby sa hladiny testosterónu postupne zvýšili na takmer východiskové hodnoty. Po opätovnom začatí liečby opäť klesli na kastračnú úroveň. V ramene s enzalutamidom v monoterapii sa hladiny testosterónu po začatí liečby zvýšili a po prerušení liečby sa vrátili k východiskovým hodnotám. Po opätovnom začatí liečby enzalutamidom sa opäť zvýšili.

Štúdia 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienti s metastatickým HSPC)

Štúdia ARCHES zahŕňala 1 150 pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty (mHSPC) randomizovaných v pomere 1:1, ktorí boli liečení enzalutamidom plus ADT alebo placebom plus ADT (ADT definovaná ako analóg LHRH alebo bilaterálna orchiektómia). Pacienti dostávali enzalutamid v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 574) alebo placebo (N = 576).

Vhodní boli pacienti s metastatickým karcinómom prostaty, so zdokumentovaným pozitívnym kostným skenom (pre chorobu kostí) alebo metastatickými léziami na CT alebo MRI (pre mäkké tkanivá). Pacienti u ktorých šírenie choroby bolo obmedzené na regionálne panvové lymfatické uzliny zaradení neboli. Pacienti mohli dostať až 6 cyklov liečby docetaxelom s poslednou dávkou podanou do 2 mesiacov od prvého dňa začatia liečby a bez dôkazu progresie ochorenia počas alebo po ukončení terapie docetaxelom. Vylúčení boli pacienti s potvrdenými metastázami na mozgu alebo s podozrením na ne alebo s aktívnym leptomeningeálnym ochorením alebo s anamnézou epileptického záchvatu alebo akýmkoľvek faktorom, ktorý môže vyvolať epileptický záchvat.

Demografické a základné charakteristiky boli medzi obidvoma liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku pri randomizácii bol 70 rokov v obidvoch liečebných skupinách. Väčšina pacientov v celkovej populácii bola belošskej rasy (80,5 %), 13,5 % bolo ázijskej rasy a 1,4 % černošskej rasy. Pri vstupe do štúdie bolo skóre výkonnosti podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (ECOG PS) 0 u 78 % pacientov a 1 u 22 % pacientov. Pacienti boli stratifikovaní podľa nízkeho verzus vysokého objemu ochorenia a podľa predchádzajúcej liečby rakoviny prostaty docetaxelom. Tridsaťsedem percent pacientov malo nízky objem ochorenia a 63 % pacientov malo vysoký objem ochorenia. Osemdesiatdva percent pacientov nedostalo predchádzajúcu liečbu docetaxelom, 2 % dostalo 1-5 cyklov a 16 % dostalo 6 predchádzajúcich cyklov. Súbežná liečba docetaxelom nebola povolená.

Prežívanie bez rádiologickej progresie (rPFS) na základe nezávislého centrálneho preskúmania bolo

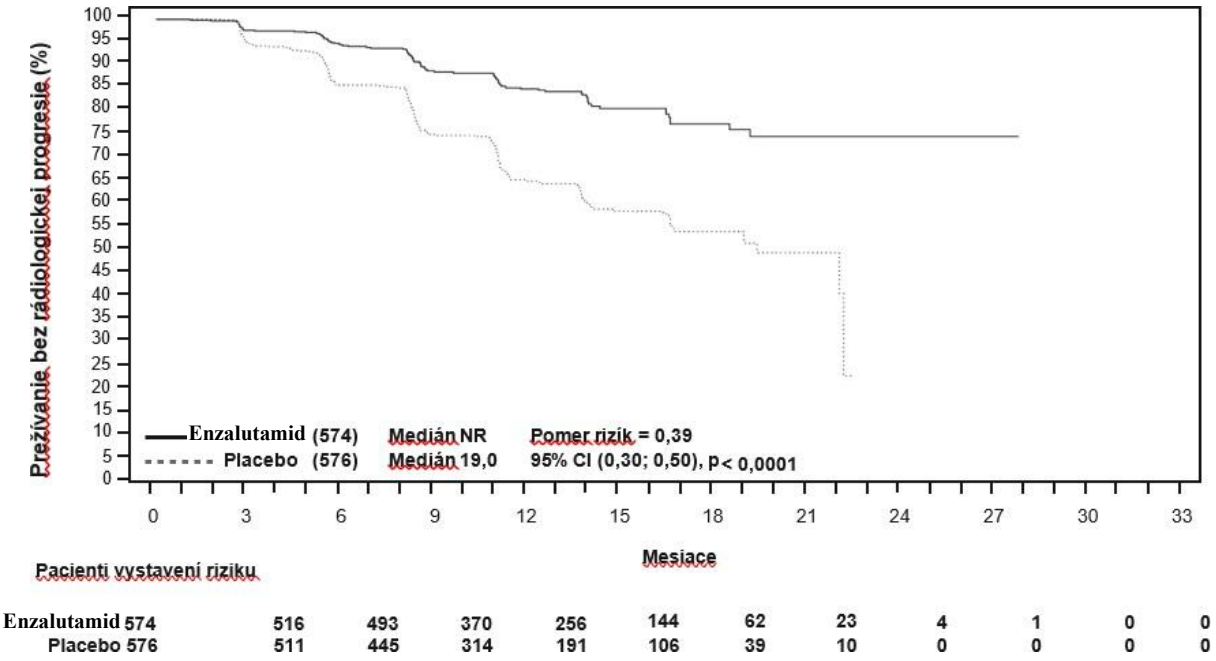
primárnym cieľovým parametrom definovaným ako čas od randomizácie po prvý objektívny dôkaz rádiografickej progresie ochorenia alebo po úmrtie (z akýchkoľvek príčin od času randomizácie až do 24 týždňov od ukončenia užívania liečiva v štúdii) podľa toho, čo nastalo skôr.

Enzalutamid preukázal štatisticky významné 61 % zníženie rizika výskytu rPFS v porovnaní s placebom [HR = 0,39 (95 %)IS: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Konzistentné výsledky rPFS sa pozorovali u pacientov s vysokým alebo nízkym objemom ochorenia a u pacientov s predchádzajúcou liečbou docetaxelom a bez nej. Medián času do výskytu rPFS nebol dosiahnutý v ramene s enzalutamidom a predstavoval 19,0 mesiacov (95 % IS: 16,6; 22.2) v ramene s placebom.

Tabuľka 3: Súhrn výsledkov účinnosti u pacientov liečených enzalutamidom alebo placebom v štúdii ARCHES (intent-to-treat analýza)

	Enzalutamid plus ADT (N = 574)	**Placebo plus ADT (N = 576)**
Prežívanie bez rádiologickej progresie		
Počet udalostí (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Medián, mesiace (95 % IS)[1]	NR	19,0 (16,6; 22,2)
Pomer rizík (95 % IS)[2]	0,39 (0,30; 0,50)	
p-hodnota[2]	p < 0,0001	

NR = nedosiahnuté.
1. Vypočítané za využitia metódy Brookmeyera a Crowleyho.
2. Stratifikované podľa objemu ochorenia (nízky vs. vysoký) a predchádzajúceho užívania docetaxelu (áno alebo nie).

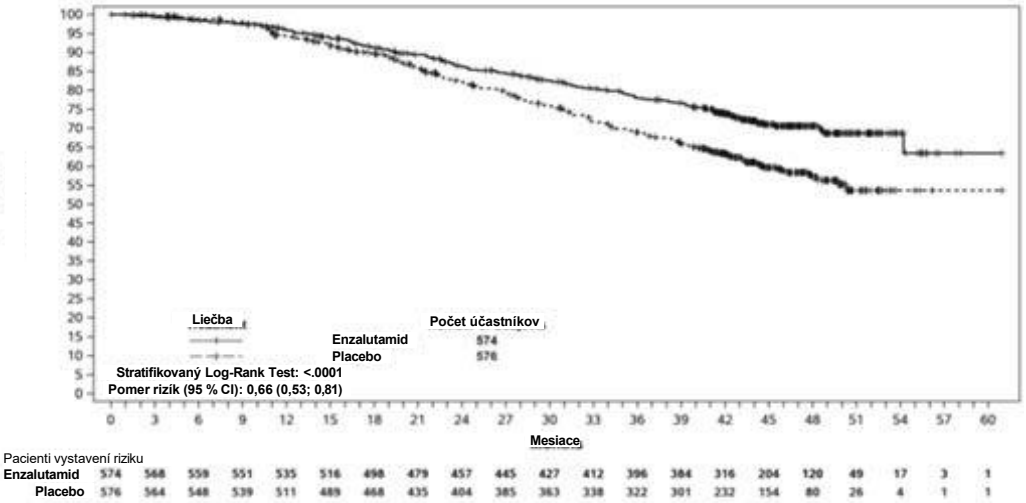


Obrázok 5: Kaplan-Meierova krivka rPFS v štúdii ARCHES (intent-to-treat analýza)

Kľúčové sekundárne cieľové parametre účinnosti hodnotené v štúdii zahŕňali čas do progresie PSA, čas do začiatku novej antineoplastickej terapie, nedetegovateľnú hladinu PSA (pokles na <0,2 µg/l), objektívnu mieru odpovede (RECIST 1,1 na základe nezávislého preskúmania). Všetky tieto sekundárne cieľové parametre preukázali štatisticky významné zlepšenie u pacientov liečených enzalutamidom v porovnaní s placebom.

Ďalším kľúčovým sekundárnym cieľovým parametrom účinnosti hodnoteným v štúdii bolo celkové prežívanie. V preddefinovanej záverečnej analýze celkového prežívania, ktorá bola vykonaná po 356 pozorovaných úmrtiach, bolo štatisticky významné zníženie rizika smrti o 34 % preukázané v skupine randomizovanej na užívanie enzalutamidu v porovnaní so skupinou randomizovanou na užívanie placeba [pomer rizík (HR) = 0,66, (95 % CI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Medián času pre celkové

prežívanie nebol dosiahnutý v žiadnej z liečebných skupín. Odhadovaný medián času sledovania pre všetkých pacientov bol 44,6 mesiaca (pozri obrázok 6).



Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdii ARCHES (intent-to-treat analýza)

Štúdia MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastázujúcim CRPC)

Do štúdie PROSPER bolo zaradených 1 401 pacientov s asymptomatickým, vysokorizikovým nemetastázujúcim CRPC, ktorí pokračovali s androgén-deprivačnou terapiou (ADT; definovaná ako analóg LHRH alebo predchádzajúca bilaterálna orchiektómia). Bolo požadované, aby čas na zdvojnásobenie PSA u pacientov bol ≤ 10 mesiacov, PSA ≥ 2 ng/ml, a potvrdenie zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (BICR).

Zaradenie pacientom s anamnézou mierneho až stredne ťažkého srdcového zlyhania (NYHA trieda I alebo II) a pacientom užívajúcim lieky spojené so znížením prahu záchvatu bolo povolené. Boli vylúčení pacienti s predchádzajúcou anamnézou záchvatu alebo s ochorením, ktoré by ich mohlo k záchvatu predisponovať, alebo pacienti, ktorí predtým podstúpili určitú liečbu karcinómu prostaty (napr. chemoterapiu, liečbu ketokonazolom, abiraterónium-acetátom, aminoglutetimidom a/alebo enzalutamidom).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na užívanie buď enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 933), alebo placeba (N = 468). Pacienti boli stratifikovaní podľa času zdvojenia prostatického špecifického antigénu (PSA, resp. PSADT) (< 6 mesiacov alebo ≥ 6 mesiacov) a podľa užívania liekov na kostnú bolesť (áno alebo nie).

Demografické parametre a charakteristiky ochorení pacientov pri vstupe do štúdie boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Medián veku pri randomizácii bol 74 rokov v ramene enzalutamid a 73 rokov v ramene placebo. Väčšina pacientov (približne 71 %) v štúdii boli belosi; 16 % bolo aziatov a 2 % černochov. Osemdesiatjeden percent (81 %) pacientov malo skóre stavu výkonnosti ECOG 0 a 19 % pacientov malo stav výkonnosti ECOG 1.

Primárnym cieľovým parametrom bolo prežívanie bez metastáz (MFS), ktoré bolo definované ako obdobie od randomizácie do rádiografickej progresie alebo úmrtia do 112 dní od prerušenia liečby bez preukázania rádiografickej progresie, podľa toho, čo nastane skôr. Kľúčové sekundárne cieľové parametre hodnotené v štúdii boli čas do progresie PSA, čas do prvého užitia novej antineoplastickej terapie (TTA), celkové prežívanie (OS). Ďalšie sekundárne cieľové parametre zahŕňali čas do prvého užitia cytotoxickej chemoterapie a prežívanie bez chemoterapie. Pozri nižšie uvedené výsledky (tabuľka 4).

Enzalutamid preukázal štatisticky významné 71 % zníženie relatívneho rizika rádiologickej progresie

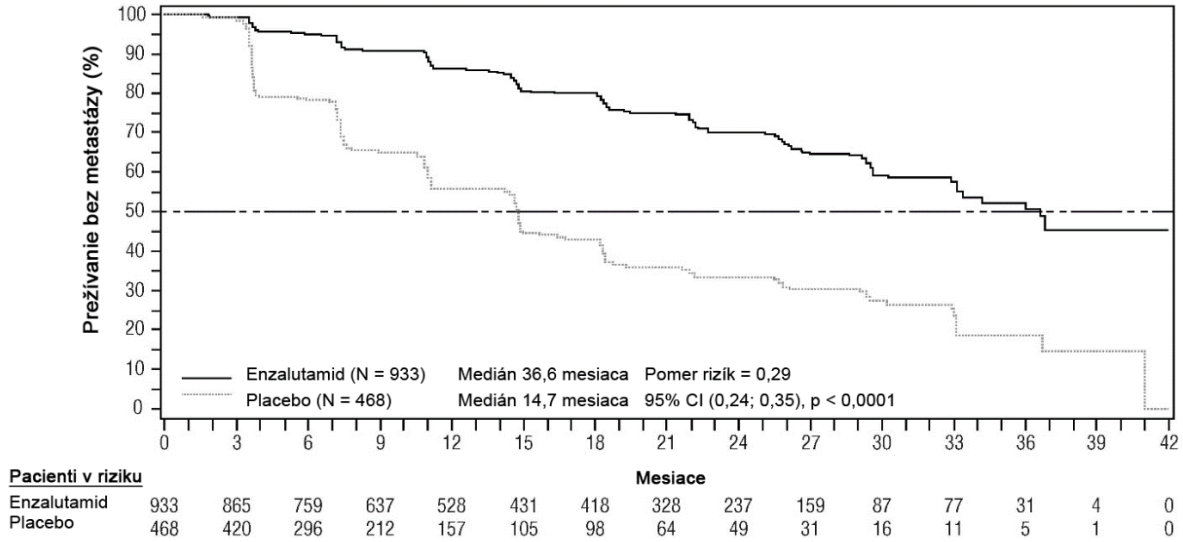
alebo úmrtia v porovnaní s placebom [HR = 0,29 (95 % IS: 0,24; 0,35), p < 0,0001]. Medián MFS bol 36,6 mesiaca (95 % IS: 33,1, NR) v ramene s enzalutamidom oproti 14,7 mesiaca (95 % IS: 14,2; 15,0) v ramene s placebom. Konzistentné výsledky MFS boli tiež pozorované vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov zahŕňajúcich PSADT (< 6 mesiacov alebo ≥ 6 mesiacov), demografické oblasti (Severná Amerika, Európa, zvyšok sveta), vek (< 75 alebo ≥ 75), predchádzajúce užívanie liekov na kostnú bolesť (áno alebo nie) (pozri obrázok 7).

Tabuľka 4: Súhrn výsledkov účinnosti v štúdii PROSPER (intent-to-treat analýza)

	Enzalutamid (N = 933)	**Placebo (N = 468)**
Primárny cieľový parameter		
Prežívanie bez metastáz		
Počet udalostí (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)[1]	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Pomer rizík (95 % IS) [2]	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota[3]	p < 0,0001	
Kľúčové sekundárne cieľové parametre účinnosti		
Celkové prežívanie[4]		
Počet udalostí (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)[1]	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,4; 63,0)
Pomer rizík (95 % IS)[2]	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota[3]	p = 0,0011	
Čas do progresie PSA		
Počet udalostí (%)	208 (22,3 %)	324 (69,2 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)[1]	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Pomer rizík (95 % IS) [2]	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota[3]	p < 0,0001	
Čas do prvého užitia novej antineoplastickej terapie		
Počet udalostí (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)[1]	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Pomer rizík (95 % IS) [2]	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota[3]	p < 0,0001	

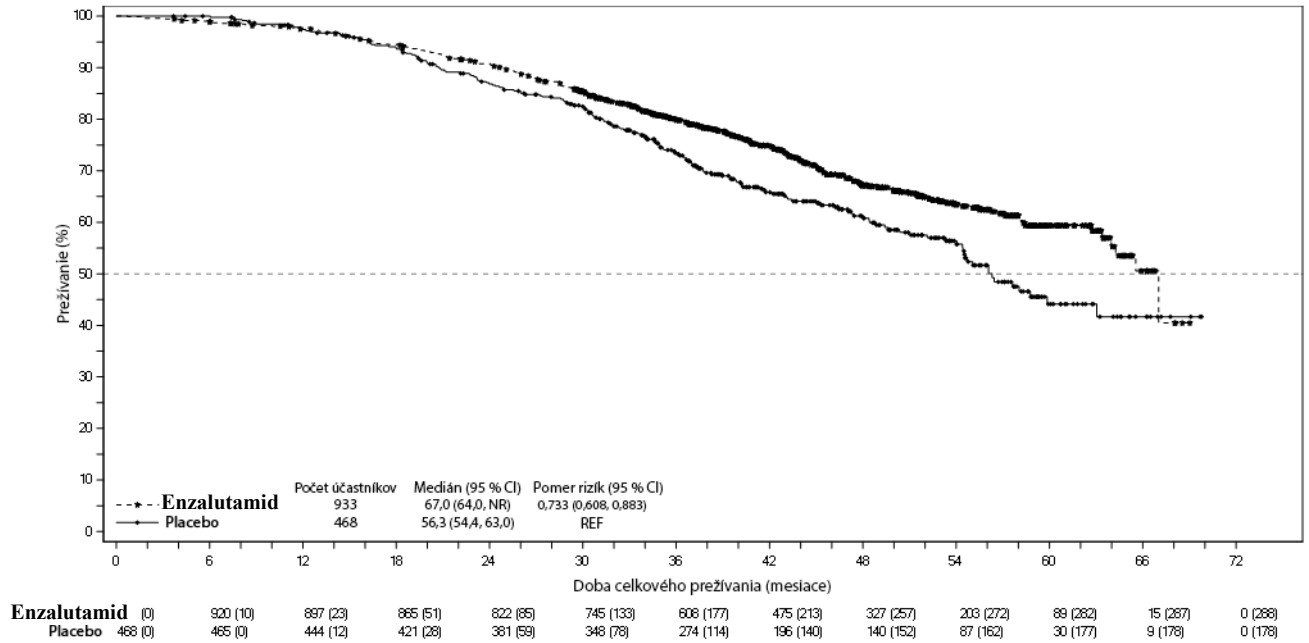
NR = nedosiahnuté.

1. Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.
2. Pomer rizík je odvodený od Coxovho regresného modelu (s liečbou ako jedinou premennou), stratifikovaného podľa času zdvojenia PSA a predchádzajúceho alebo súbežného užívania lieku na kostnú bolesť. Pomer rizík v porovnaní s placebom < 1 favorizuje enzalutamid.
3. p-hodnota je odvodená zo stratifikovaného log-rank testu podľa času zdvojenia PSA (< 6 mesiacov, ≥ 6 mesiacov) a predchádzajúceho užívania lieku na kostnú bolesť (áno, nie).
4. Na základe vopred špecifikovanej predbežnej analýzy s údajmi k 15. októbru 2019.



Obrázok 7: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez metastázy v štúdii PROSPER (intent-to-treat analýza)

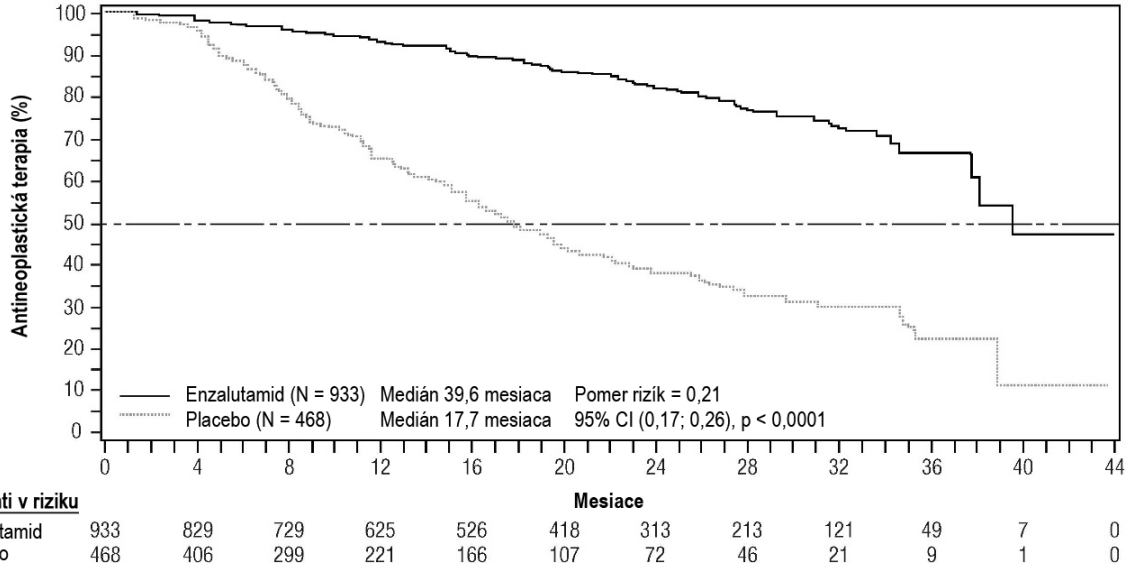
gV záverečnej analýze celkového prežívania, ktorá bola vykonaná po 466 pozorovaných úmrtiach, bolo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania preukázané u pacientov randomizovaných na užívanie enzalutamidu v porovnaní s pacientmi randomizovanými na užívanie placeba so znížením rizika úmrtia vo výške 26,6 % [pomer rizík (HR) = 0,734, (95 % IS: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (pozri obrázok 8). Medián času sledovania bol 48,6 mesiaca pre skupinu s enzalutamidom a 47,2 mesiaca pre skupinu s placebom.
33 % pacientov liečených enzalutamidom a 65 % pacientov liečených placebom dostalo minimálne jednu následnú antineoplastickú liečbu, ktorá môže predĺžiť celkové prežívanie.



Obrázok 8: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdii PROSPER (intent-to-treat analýza)

Enzalutamid preukázal štatisticky významné 93 % zníženie relatívneho rizika progresie PSA v porovnaní s placebom [HR = 0,07 (95 % IS: 0,05; 0,08), p < 0,0001]. Medián času do progresie PSA bol 37,2 mesiaca (95 % IS: 33,1; NR) v ramene s enzalutamidom oproti 3,9 mesiaca (95 % IS: 3,8;

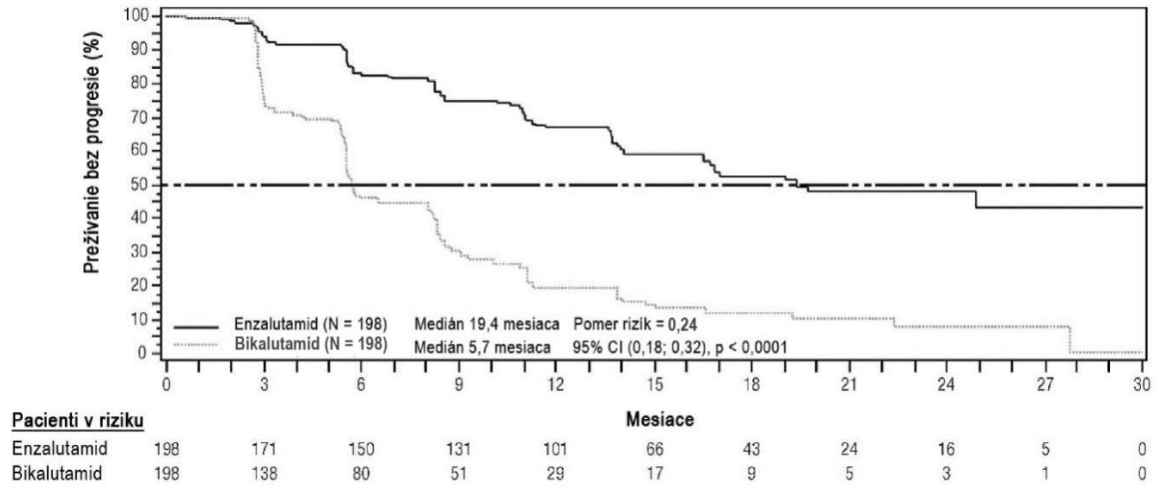
4,0) v ramene s placebom.
Enzalutamid preukázal štatisticky významné oneskorenie času do prvého užitia novej antineoplastickej liečby v porovnaní s placebom [HR = 0,21 (95 % IS: 0,17; 0,26), p < 0,0001]. Medián času do prvého užitia novej antineoplastickej terapie bol 39,6 mesiaca (95 % IS: 37,7, NR) v ramene s enzalutamidom oproti 17,7 mesiaca (95 % IS: 16,2; 19,7) v ramene s placebom (pozri obrázok 9).



Obrázok 9: Kaplanove-Meierove krivky času do prvého užitia novej antineoplastickej terapie v štúdii PROSPER (intent-to-treat analýza)

Štúdia MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastázujúcim/metastázujúcim CRPC bez predchádzajúcej chemoterapie)

Do štúdie STRIVE bolo zaradených 396 pacientov s nemetastatickým alebo metastatickým CRPC, ktorí mali sérologickú alebo rádiologickú progresiu ochorenia napriek primárnej androgén-deprivačnej terapii, ktorí boli randomizovaní na podávanie buď enzalutamidu v dávke 160 mg jedenkrát denne (N = 198), alebo bikalutamidu v dávke 50 mg jedenkrát denne (N = 198). Primárnym cieľovým parametrom bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré bolo definované ako čas od randomizácie do najranejšieho objektívneho potvrdenia rádiologickej progresie, progresie PSA alebo smrti počas štúdie.
Medián PFS bol 19,4 mesiaca (95 % IS: 16,5; nedosiahnuté) u skupiny s enzalutamidom oproti 5,7 mesiaca (95 % IS: 5,6; 8,1) v skupine s bikalutamidom [HR = 0,24 (95 % IS: 0,18; 0,32), p < 0,0001]. Konzistentný benefit enzalutamidu nad bikalutamidom na PFS bol pozorovaný vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov. V nemetastatickej podskupine (N = 139) malo spolu 19 zo 70 (27,1 %) pacientov liečených enzalutamidom a 49 z 69 (71,0 %) pacientov liečených bikalutamidom prípad PFS (spolu 68 prípadov). Pomer rizík bol 0,24 (95 % IS: 0,14; 0,42) a medián času do prípadu PFS nebol dosiahnutý v skupine s enzalutamidom oproti 8,6 mesiaca v skupine s bikalutamidom (pozri obrázok 10).



Obrázok 10: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie v štúdii STRIVE (intent-to-treat analýza)

Štúdia 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienti s metastázujúcim CRPC bez predchádzajúcej chemoterapie)

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

Štúdia MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti s metastázujúcim CRPC bez predchádzajúcej chemoterapie)

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

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

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

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

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze celkového prežívania, keď bolo zaznamenaných 540 úmrtí, sa pri liečbe enzalutamidom preukázalo štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní s užívaním placeba, s 29,4 % znížením rizika úmrtia [HR = 0,706 (95 % IS: 0,60; 0,84), p < 0,0001]. Aktualizovaná analýza prežívania bola vykonaná, keď bolo zaznamenaných 784 úmrtí. Výsledky z tejto analýzy boli v súlade s výsledkami predbežnej analýzy (tabuľka 5). V aktualizovanej analýze 52 % pacientov liečených enzalutamidom a 81 % pacientov užívajúcich placebo dostalo následnú liečbu na metastázujúci karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (CRPC), ktorá môže predĺžiť celkové prežívanie.

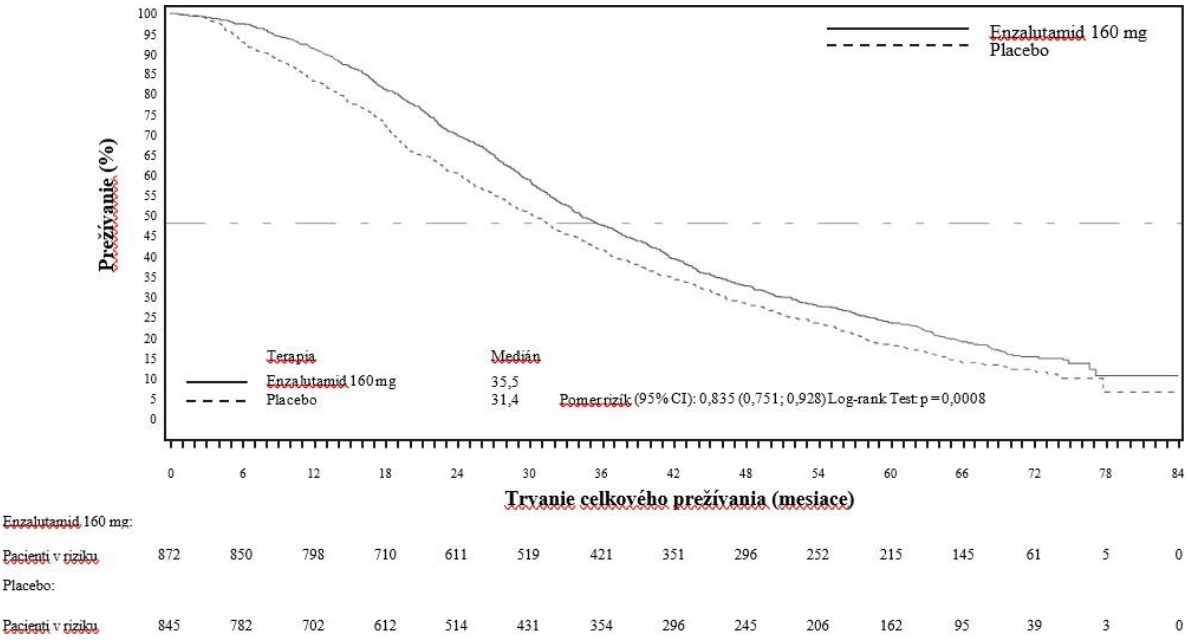
Záverečná analýza údajov z 5 rokov zo štúdie PREVAIL preukázala štatisticky významné zvýšenie celkového prežívania u pacientov liečených enzalutamidom v porovnaní s placebom [HR = 0,835, (95 % IS: 0,75; 0,93); p hodnota = 0,0008] napriek tomu, že 28 % pacientov užívajúcich placebo prešlo na enzalutamid. 5 ročná miera celkového prežívania bola 26 % pre rameno s enzalutamidom v porovnaní s 21 % pre rameno s placebom.

Tabuľka 5: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo užívajúcich placebo v štúdii PREVAIL (intent-to-treat analýza)

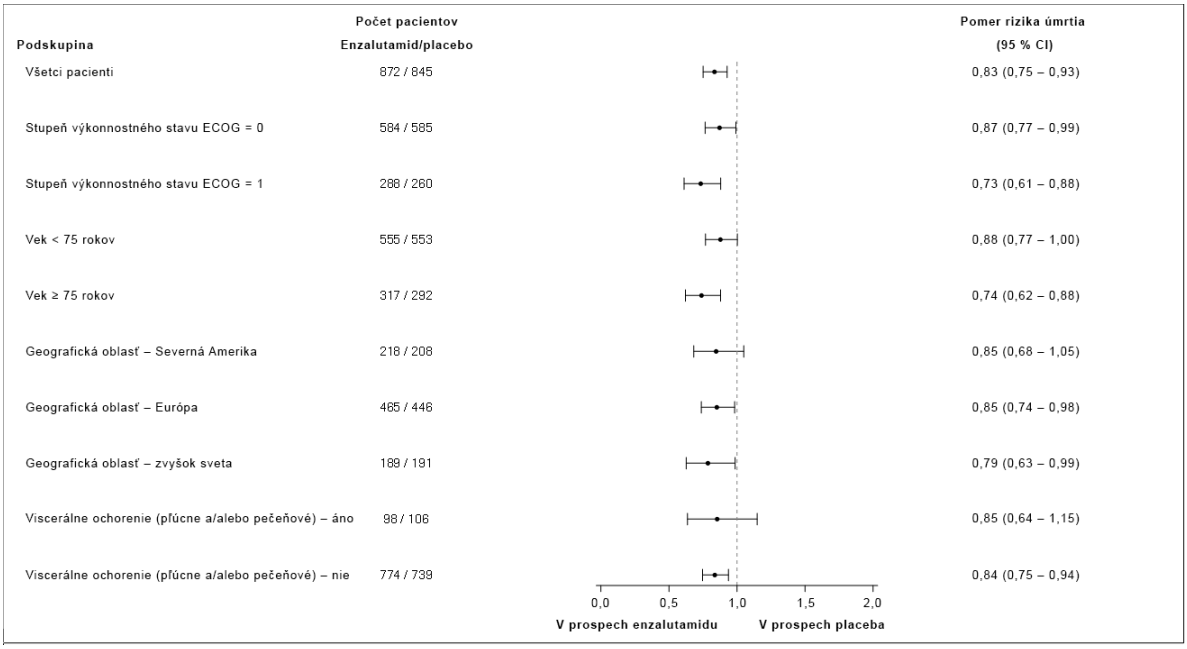
	Enzalutamid (N = 872)	**Placebo (N = 845)**
Vopred špecifikovaná predbežná analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)	32,4 (30,1; NR)	30.2 (28,0; NR)
p-hodnota[1]	p< 0,0001	
Pomer rizík (95 % IS) [2]	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza prežívania		
Počet úmrtí (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
p-hodnota[1]	p = 0,0002	
Pomer rizík (95 % IS) [2]	0,77 (0,67; 0,88)	
5-ročná analýza prežívania		
Počet úmrtí (%)	689 (79)	693 (82)
Medián prežívania, mesiace (95 % IS)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
p-hodnota[1]	p = 0,0008	
Pomer rizík (95 % IS)[2]	0,835 (0,75; 0,93)	

NR = nedosiahnuté

1. p-hodnota odvodená z nestratifikovaného log-rank testu
2. Pomer rizík je odvodený z nestratifikovaného proporcionálneho modelu rizík. Pomer rizík < 1 favorizuje enzalutamid.



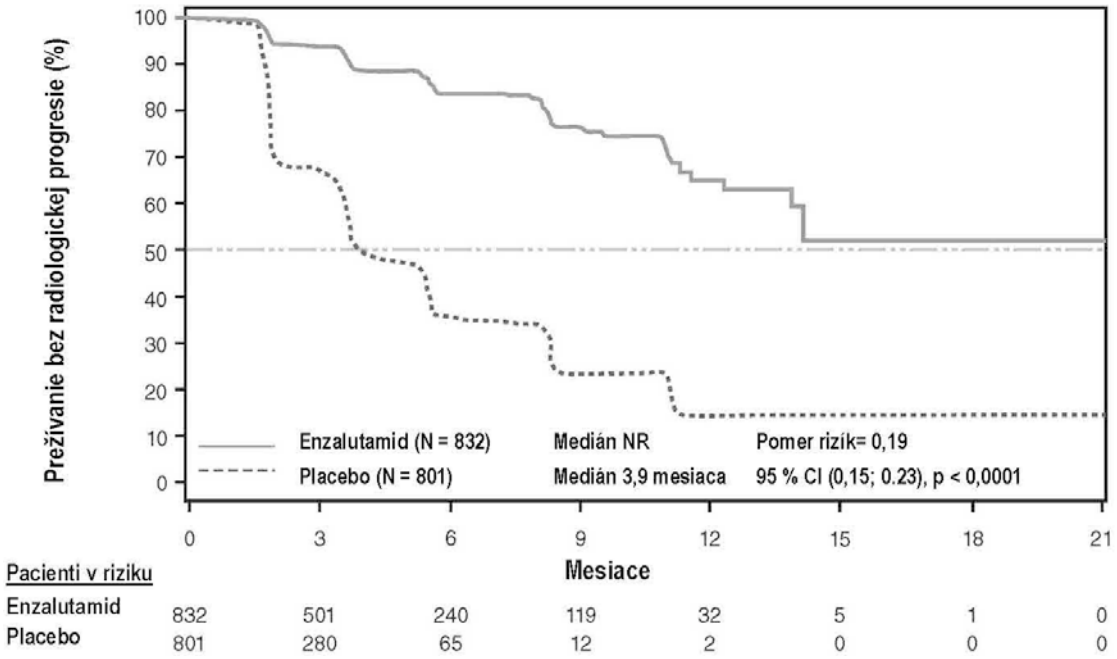
Obrázok 11: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania na základe 5 ročnej analýzy prežívania v štúdii PREVAIL (intent-to-treat analýza)



Obrázok 12: 5 ročná analýza celkového prežívania podľa podskupín: Pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti v štúdii PREVAIL (intent-to-treat analýza)

Vo vopred špecifikovanej analýze rPFS bolo preukázané štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 81,4 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0,19 (95 % IS: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. U 118 (14 %) pacientov liečených enzalutamidom a 321 (40 %) pacientov užívajúcich placebo sa vyskytla príhoda. Medián hodnoty rPFS nebol dosiahnutý (95 % IS: 13,8; nedosiahnuté) v skupine liečenej enzalutamidom a bol 3,9 mesiacov (95 % IS: 3,7; 5,4) v skupine užívajúcej placebo (obrázok 13). Konzistentný prínos v rPFS sa pozoroval vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov (napr. vek, východiskový výkonnostný stav ECOG, východiskové hladiny PSA a LDH, Gleasonovo skóre pri diagnóze a viscerálne ochorenie pri skríningu). Vopred špecifikovaná analýza sledovania rPFS založená na hodnotení rádiologickej progresie skúšajúcim preukázala štatisticky významné zlepšenie medzi liečebnými skupinami s 69,3 % znížením rizika rádiologickej progresie alebo úmrtia [HR = 0,31 (95 % IS: 0,27; 0,35), p <

0,0001]. Medián hodnoty rPFS bol 19,7 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,4 mesiacov v skupine s placebom.



V čase primárnej analýzy bolo randomizovaných 1633 pacientov.

Obrázok 13: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiologickej progresie v štúdii PREVAIL (intent-to-treat analýza)

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

Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 28,0 mesiacov pre pacientov liečených enzalutamidom a 10,8 mesiacov pre pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,35, (95 % IS: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

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

Enzalutamid výrazne znížil riziko výskytu prvej skeletálnej udalosti o 28 % [HR = 0,718 (95 % IS: 0,61; 0,84) p < 0,0001]. Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach z dôvodu karcinómu prostaty, patologická fraktúra kostí, kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu bolesti kostí. Analýza zahŕňala 578 skeletálnych udalostí, z toho v 389 prípadoch (66,3 %) išlo o rádioterapiu kostí, v 79 prípadoch (13,5 %) o kompresiu miechy, v 70 prípadoch (11,9 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 45 prípadoch (7,6 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 22 prípadoch (3,7 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

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

Medián času do progresie PSA podľa kritérií PCWG2 bol 11,2 mesiacov u pacientov liečených enzalutamidom a 2,8 mesiacov u pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,17 (95 % IS: 0,15; 0,20), p < 0,0001].
Liečba enzalutamidom znížila riziko zhoršenia FACT-P skóre o 37,5 % v porovnaní s placebom (p < 0,0001). Medián času do zhoršenia FACT-P bol 11,3 mesiacov v skupine s enzalutamidom a 5,6 mesiacov v skupine s placebom.

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

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

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

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

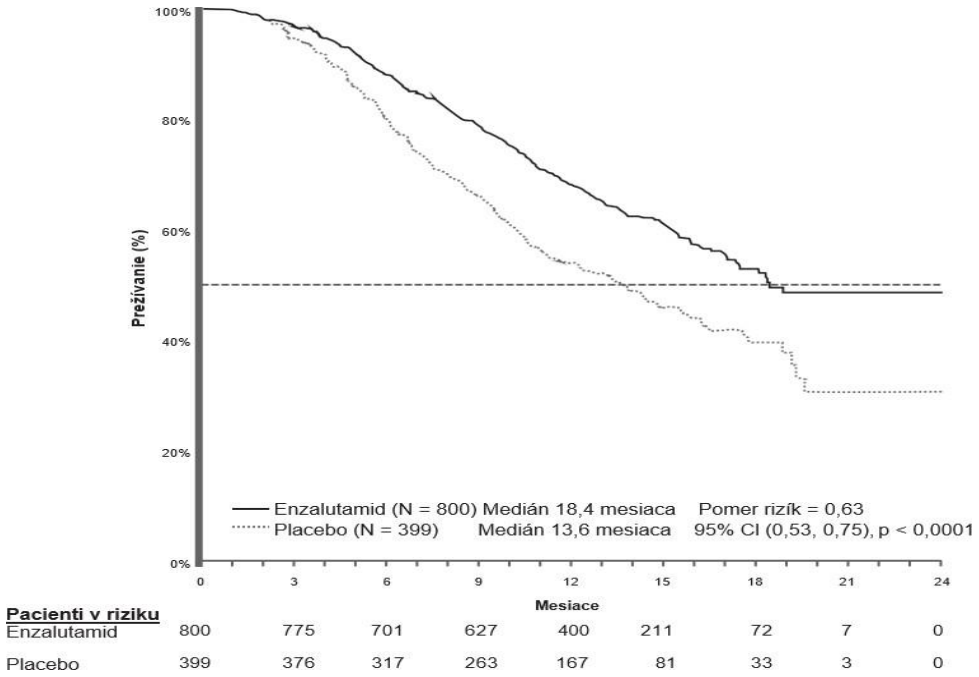
Protokolom vopred špecifikovaná predbežná analýza po 520 úmrtiach ukázala štatisticky významnú superioritu v celkovom prežívaní u pacientov liečených enzalutamidom oproti placebu (tabuľka 6 a obrázky 14 a 15).

Tabuľka 6: Celkové prežívanie pacientov liečených buď enzalutamidom alebo placebom v štúdii AFFIRM (intent–to-treat analýza)

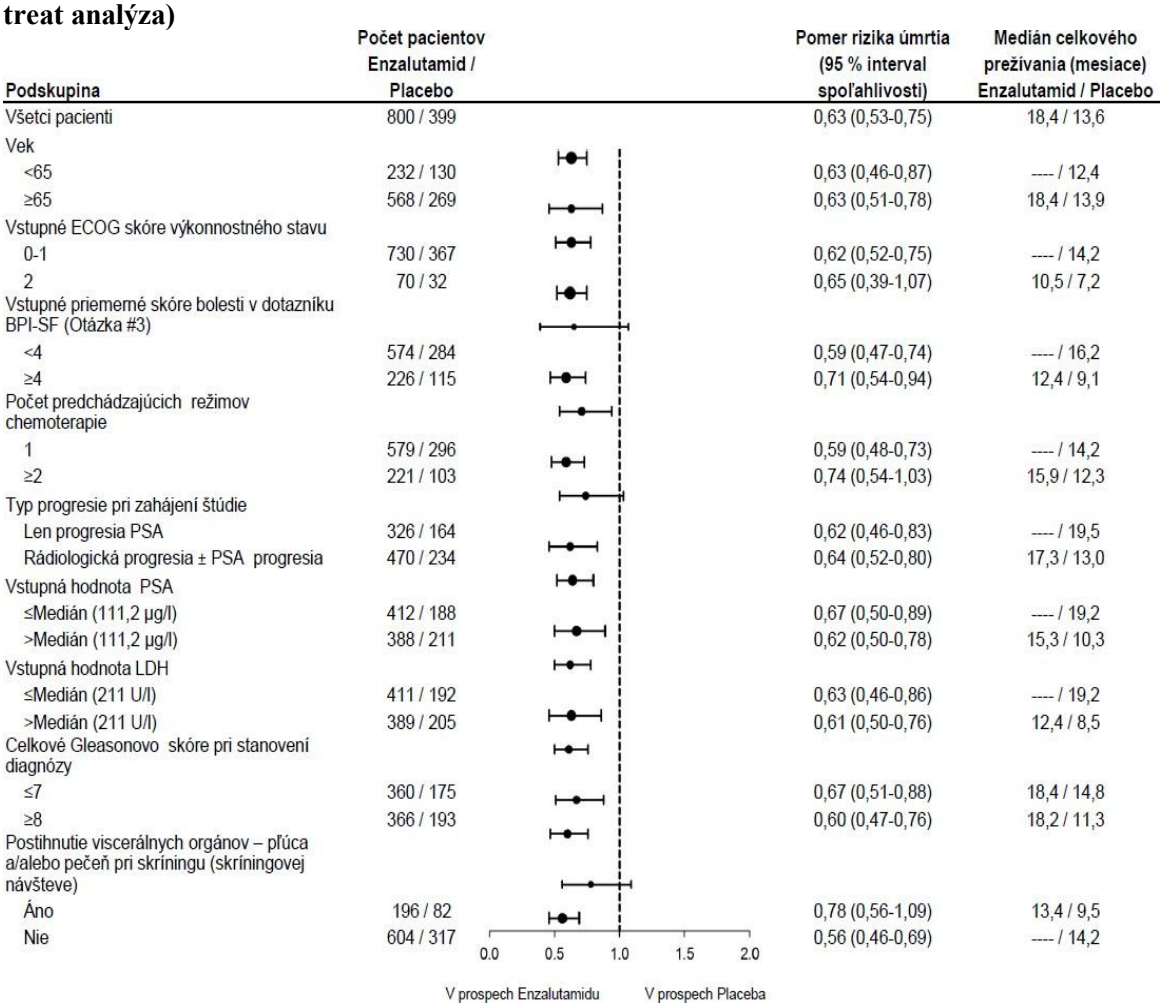
	Enzalutamid (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Úmrtia (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	18,4 (17,3, NR)	13,6 (11,3; 15,8)
p-hodnota[1]	p < 0,0001	
Pomer rizík (95 % IS)[2]	0,63 (0,53; 0,75)	

NR = nedosiahnuté.
1. p-hodnota je odvodená od log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnosti ECOG (0 - 1 oproti 2) a stredného skóre bolesti (< 4 oproti ≥ 4).

2. Pomer rizík je odvodený od stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 favorizuje enzalutamid.



Obrázok 14: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania v štúdii AFFIRM (intent-to-treat analýza)



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

Obrázok 15: Celkové prežívanie podľa podskupín v štúdii AFFIRM – pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti

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

Prežívanie bez rádiologickej progresie hodnotené skúšajúcim podľa kritérií RECIST v 1.1 pre mäkké tkanivá a podľa výskytu 2 alebo viacerých kostných lézií na snímku kostí bolo 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 2,9 mesiaca pre pacientov, ktorí užívali placebo [HR = 0,40, (95 % IS: 0,35; 0,47), p < 0,0001]. Analýza zahŕňala 216 úmrtí bez potvrdenej progresie a 645 potvrdených príhod progresie, z ktorých v 303 prípadoch (47 %) išlo o progresiu do mäkkých tkanív, v 268 prípadoch (42 %) o kostnú progresiu a v 74 prípadoch (11 %) išlo súčasne o lézie v mäkkých tkanivách aj v kostiach.

Potvrdený 50 % alebo 90 % pokles PSA bol prítomný u 54,0 % a 24,8 % pacientov, ktorí užívali enzalutamid a 1,5 % a 0,9 % pacientov užívajúcich placebo (p < 0,0001). Medián času do progresie PSA bol 8,3 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 3,0 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,25 (95 % IS: 0,20; 0,30), p < 0,0001].

Medián času do prvej skeletálnej udalosti bol 16,7 mesiaca pre pacientov liečených enzalutamidom a 13,3 mesiaca pre pacientov užívajúcich placebo [HR = 0,69 (95 % IS: 0,57; 0,84), p < 0,0001]. Skeletálna udalosť bola definovaná ako potreba rádioterapie kostí alebo chirurgického výkonu na kostiach, patologická fraktúra kostí, kompresia miechy alebo zmena protinádorovej liečby z dôvodu bolesti kostí. Analýza zahŕňala 448 skeletálnych udalostí, z toho v 227 prípadoch (62 %) išlo o rádioterapiu kostí, v 95 prípadoch (21 %) o kompresiu miechy, v 47 prípadoch (10 %) udalostí tvorili patologické kostné fraktúry, v 36 prípadoch (8 %) došlo k zmene protinádorovej liečby pre bolesti kostí a v 7 prípadoch (2 %) bol potrebný chirurgický zásah do kostí.

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

Išlo o štúdiu u 214 pacientov s progredujúcim metastázujúcim CRPC v jednej skupine, ktorí po liečbe abiraterónium-acetátom a prednizónom, ktorá trvala najmenej 24 týždňov, dostávali enzalutamid (160 mg raz denne). Medián rPFS (prežívanie bez rádiologickej progresie, hlavný cieľ štúdie) bol 8,1 mesiaca (95 % IS: 6,1; 8,3). Medián OS nebol dosiahnutý. PSA odpoveď (definovaná ako ≥ 50 % zníženie oproti východiskovej hodnote) bola 22,4 % (95 % IS:17,0; 28,6.). U 69 pacientov, ktorí predtým dostávali chemoterapiu, bol medián rPFS 7,9 mesiaca (95 % IS: 5,5; 10,8). PSA odpoveď bola 23,2 % (95 % IS: 13,9; 34,9). U 145 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie bol medián rPFS 8,1 mesiaca (95 % IS: 5,7; 8,3). PSA odpoveď bola 22,1 % (95 % IS: 15,6; 29,7).

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

Starší ľudia
Z 5 110 pacientov v kontrolovanom klinickom skúšaní užívajúcich enzalutamid malo 3 988 (78 %) viac ako 65 rokov a 1 703 pacientov (33 %) malo viac ako 75 rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi týmito staršími a mladšími pacientmi.

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci enzalutamid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

Jedlo nemá žiadny klinicky významný účinok na mieru absorpcie. V klinických skúšaniach bol enzalutamid podávaný bez ohľadu na príjem potravy.

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

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

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

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

Eliminácia

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

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

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

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

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

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

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

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

Rasa
Väčšina pacientov v kontrolovaných klinických štúdiách (> 75 %) patrila k belošskej rase. Na základe farmakokinetických údajov zo štúdií u japonských a čínskych pacientov s karcinómom prostaty nebol nájdený žiaden klinicky významný rozdiel v expozícii medzi populáciami. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov na vyhodnotenie možných rozdielov vo farmakokinetike u iných rás.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

Enzalutamid nebol genotoxický v štandardnom súbore testov *in vitro* a *in vivo*. V 6-mesačnej štúdii u transgénnych myší rasH2 nepreukázal enzalutamid karcinogénny potenciál (absencia neoplastických nálezov) pri dávkach až 20 mg/kg denne (AUC_{24h} ~317 µg.h/ml), ktoré mali za následok plazmatickú expozícii podobnú klinickej expozícii (AUC_{24h} ~322 µg.h/ml) u pacientov s mCRPC dostávajúcich 160 mg denne.

Denné dávkovanie enzalutamidu potkanom po dobu dvoch rokov viedlo k zvýšenému výskytu neoplastických nálezov. Patrili medzi ne benígny tymóm, fibroadenóm v mliečnych žľazách, benígne nádory z Leydigových buniek v semenníkoch a uroteliálny papilóm a karcinóm močového mechúra u samcov; benígny nádor granulóznych buniek vo vaječníkoch u samíc a adenóm v *pars distalis* hypofýzy u oboch pohlaví. Nie je možné vylúčiť možnosť vzniku tymómu, adenómu hypofýzy a fibroadenómu prsníka, ako aj uroteliálneho papilómu a karcinómu močového mechúra u ľudí.

Enzalutamid nebol *in vitro* fototoxický.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
acetát-sukcinát hypromelózy
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
mikrokryštalická celulóza (E460)

stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety
hypromelóza (E464)
makrogol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC//Al blister

HDPE fľaša s vysúšadlom (silikagél), uzavretá polypropylénovým skrutkovacím detským bezpečnostným uzáverom s indukčným tepelným tesnením.

Veľkosti balenia 40 mg filmom obalené tablety:
Blister:
- 28 a 112 filmom obalených tabliet (v blistroch alebo v blistroch v kartónovom puzdre)
- 28x1 a 112x1 filmom obalená tableta (v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami)

Fľaša:
- 112 filmom obalených tabliet

Veľkosti balenia 80 mg filmom obalené tablety:
Blister:
- 14 a 56 filmom obalených tabliet (v blistroch alebo v blistroch v kartónovom puzdre)
- 14x1 a 56x1 filmom obalená tableta (v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami)

Fľaša:
- 56 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

S Enzalutamidom Sandoz nemajú zaobchádzať iné osoby, než pacient alebo jeho ošetrovatelia. Na základe jeho mechanizmu účinku a embryofetálnej toxicity pozorovanej u myší môže enzalutamid poškodiť vyvíjajúci sa plod. Ženy, ktoré sú tehotné alebo by mohli otehotnieť nemajú manipulovať s polámanými alebo poškodenými tabletami bez ochrany, napr. rukavíc. Pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti. Filmom obalené tablety sa nemajú žuť, deliť ani drviť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Enzalutamid Sandoz 40 mg filmom obalené tablety: 44/0256/23-S
Enzalutamid Sandoz 80 mg filmom obalené tablety: 44/0257/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026