

Zkrácená informace o léčivém přípravku XTANDI. Název: Xtandi 40 mg měkké tobolky. **Složení léčivého přípravku:** enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** Léčba dospělých mužů s metastatickým kastrocně rezistentním karcinomem prostaty: – kteří jsou asymptomaticí nebo mírně symptomaticí po selhání androgen deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; – u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 160 mg (čtyři 40 mg tobolky) jako jedna perorální dávka. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Riziko epileptického záchvatu:** Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Xtandi pacientům s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predispozičních faktorů, včetně, mimo jiné, poranění mozku, cévní mozková příhoda, primárních nádorů mozku nebo mozkových metastáz nebo alkoholismu. Riziko epileptického záchvatu navíc může být zvýšeno u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, jež snižují práh vzniku epileptických záchvatů. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých se vyvinul epileptický záchvat, musí být hodnoceno individuálně¹. **Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie:** Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi. PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjecími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. **Současné užívání s jinými léčivými přípravky:** Enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících enzymů nebo transportérů se má vyhnout, pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). **Porucha funkce ledvin:** Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie enzalutamidu. **Závažná porucha funkce jater:** U pacientů se závažnou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení poločasů léku, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. **Nedávné kardiovaskulární onemocnění:** Ze studií 3. fáze byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdeční selhání třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF) \geq 45%, nebo jde o bradykardii nebo neléčenou hypertenzi. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. **Androgen-deprivační léčba může prodloužovat QT interval:** Před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. **Použití s chemoterapií:** Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. **Pomocné látky:** Xtandi obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat. **Hypersenzitivní reakce:** Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou edém jazyka, edém rtů a edém faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Interakce:** Doporučuje se vyhnout nebo podávat s opatrností silné inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo snížit dávku enzalutamidu na 80 mg. Enzalutamid je silný induktor enzymů a při současném užívání přípravků, které jsou substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, by měla být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků během prvního měsíce léčby a měla by být zvážena úprava dávky. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp, podávat s opatrností nebo upravit dávku. Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Xtandi s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy I A, III a jiné. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Tento léčivý přípravek není určen k použití u žen, které mohou otěhotnět. Jestliže je tento lék užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství¹. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Enzalutamid může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly epileptické záchvaty nebo jiné predisponující faktory, by měli být poučeni o riziku. **Nežádoucí účinky:** Shrnutí bezpečnostního profilu: Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, bolest hlavy a hypertenze. Ostatními důležitými nežádoucími účinky jsou pády, nepatologické zlomeniny, kognitivní poruchy a neutropenie. K epileptickému záchvatu došlo u 0,5 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % u pacientů léčených placebem a 0,3 % u pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Přehled nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté (\geq 1/10); časté (\geq 1/100 až $<$ 1/10); méně časté (\geq 1/1000 až $<$ 1/100); vzácné (\geq 1/10000 až $<$ 1/1000); velmi vzácné ($<$ 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Poruchy krve a lymfatického systému:** méně časté: leukopenie, neutropenie; není známo*: trombocytopenie. **Poruchy imunitního systému:** není známo*: edém jazyka, edém rtů, edém faryngu. **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** velmi časté: astenie/únava; **Psychiatrické poruchy:** časté: úzkost; méně časté: zrakové halucinace. **Poruchy nervového systému:** velmi časté: bolest hlavy; časté: poruchy paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklinických nohou; méně časté: kognitivní poruchy, epileptický záchvat; není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie. **Srdeční poruchy:** není známo*: prodloužení QT intervalu. **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** časté: gynekomastie. **Cévní poruchy:** velmi časté: návaly horka, hypertenze. **Gastrointestinální poruchy:** není známo*: nauzea, zvracení, průjem. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** časté: suchá kůže, svědění; není známo*: vyrážka. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** časté: zlomeniny**; není známo*: myalgie, svalové spazmy, svalová slabost, bolest zad. **Poranění, otravy a procedurální komplikace:** časté: pády. *Spontánní hlášení ze zkušeností po uvedení na trh; **Zahrnují všechny zlomeniny s výjimkou patologických zlomenin. Popis vybraných nežádoucích účinků: **Epileptický záchvat:** V kontrolovaných klinických studiích se epileptické záchvaty objevily u 10 pacientů (0,5 %) z 2051 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu, zatímco epileptický záchvat byl zaznamenán u jednoho pacienta ($<$ 0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V obou kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik epileptického záchvatu. V klinické studii AFFIRM došlo při léčbě enzalutamidem v denní dávce 160 mg k epileptickému záchvatu u sedmi (0,9 %) z 800 chemoterapeuticky v minulosti již léčených pacientů, zatímco u pacientů dostávajících placebo nedošlo k žádnému epileptickému záchvatu. U několika z těchto pacientů byly přítomny potenciálně přispívající faktory, které mohly samostatně zvýšit riziko epileptického záchvatu. V klinické studii PREVAL u pacientů, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, došlo k epileptickému záchvatu u jednoho pacienta (0,1 %) z 871 pacientů, léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu, a u jednoho pacienta (0,1 %) užívajícího placebo. V kontrolované studii s bikalutamidem došlo k epileptickému záchvatu u 3 pacientů (0,8 %) z 380 pacientů léčených enzalutamidem, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii a u 1 pacienta (0,3 %) z 387 pacientů užívajících bikalutamid. V jednoramenné studii hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (kde u 1,6 % se vyvinul záchvat v minulosti) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat¹. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců¹. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webová stránka: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky. Doba použitelnosti 3 roky. **Poslední revize textu:** 21.9.2017. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku dostupné na www.sukl.cz nebo na adrese Astellas Pharma s.r.o., Meteor Centre Office Park, Sokolovská 100/94, 186 00 Praha 8, ČR; www.astellas.cz.

¹Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.