

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enzalutamid Sandoz 40 mg potahované tablety  
Enzalutamid Sandoz 80 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Enzalutamid Sandoz 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg enzalutamidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 58 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Enzalutamid Sandoz 80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg enzalutamidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 116 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Enzalutamid Sandoz 40 mg potahované tablety

Žluté kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem EN na jedné a 40 na druhé straně, o průměru 11 mm.

Enzalutamid Sandoz 80 mg potahované tablety

Žluté oválné bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem EN na jedné a 80 na druhé straně, o délce 17 mm a šířce 9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Enzalutamid Sandoz je indikován:

- v monoterapii nebo v kombinaci s androgen-deprivační léčbou k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým biochemicky rekurentním (BCR) nemetastazujícím hormon senzitivním karcinomem prostaty (nmHSPC), kteří nejsou vhodní k záchranné („salvage“) radioterapii (viz bod 5.1).
- v kombinaci s androgen-deprivační léčbou k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormon-senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastazujícím kastročně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) (viz bod 5.1).
- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně

symptomatictí po selhání androgen-deprivační terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1).

- k léčbě dospělých mužů s metastazujícím CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

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

U pacientů s CRPC nebo mHSPC, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Pacienti s vysoce rizikovým BCR nmHSPC mohou být léčeni přípravkem Enzalutamid Sandoz s analogem LHRH nebo bez něj. U pacientů, kteří užívají přípravek Enzalutamid Sandoz s analogem LHRH nebo bez něj, lze léčbu přerušit, pokud jsou hodnoty PSA po 36 týdnech léčby nedetekovatelné ( $< 0,2$  ng/ml). Léčba má být znovu zahájena, pokud se hodnoty PSA zvýší na  $\geq 2,0$  ng/ml u pacientů s předchozí radikální prostatektomií, nebo na  $\geq 5,0$  ng/ml u pacientů s předchozí primární radioterapií. Pokud jsou hodnoty PSA detekovatelné ( $\geq 0,2$  ng/ml) po 36 týdnech léčby, má léčba pokračovat (viz bod 5.1).

Pokud pacient zapomene užít Enzalutamid Sandoz v obvyklou dobu, má užít předepsanou dávku co nejbližší k obvyklé době. Jestliže pacient vynechá dávku celý den, má léčba pokračovat následující den obvyklou dávkou.

Pokud se u pacienta vyskytne toxicita  $\geq$  stupeň 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být přípravek vysazen po dobu jednoho týdne nebo dokud se nezlepší příznaky na stupeň 2 nebo nižší. Pak lze pokračovat stejnou, nebo pokud je třeba nižší dávkou (120 mg nebo 80 mg).

### *Současné užívání se silnými inhibitory CYP2C8*

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP2C8. Jestliže pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. Jestliže dojde k přerušení současného podávání silného inhibitoru CYP2C8, má se dávka enzalutamidu vrátit na tu, která byla podávána před zahájením užívání silného inhibitoru CYP2C8 (viz bod 4.5).

### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, B resp. C) není nutná žádná úprava dávky. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno prodloužení poločasu enzalutamidu (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod

5.2). Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné relevantní použití enzalutamidu u pediatrické populace při indikaci, kterou je léčba dospělých mužů s CRPC, mHSPC nebo vysoce rizikovým BCR nmHSPC.

#### Způsob podání

Enzalutamid Sandoz je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se nesmí dělit, drtit nebo žvýkat, ale musí se polykat celé, zapíjet dostatečným množstvím vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět (viz body 4.6 a 6.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko epileptického záchvatu

Užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem (viz bod 4.8). Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně.

#### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících enzalutamid (viz bod 4.8). PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se rozvinul PRES, se doporučuje přerušit léčbu přípravkem Enzalutamid Sandoz.

#### Druhé primární malignity

V klinických studiích u pacientů léčených enzalutamidem byly hlášeny druhé primární malignity. Nejčastěji hlášenými příhodami v klinických studiích fáze 3, které se objevily u pacientů léčených enzalutamidem a kterých bylo více než u placeba, byly rakovina močového měchýře (0,3 %), adenokarcinom tlustého střeva (0,2 %), karcinom z přechodných buněk (0,2 %) a maligní melanom (0,2 %).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali svého lékaře, pokud během léčby enzalutamidem zaznamenají známky gastrointestinálního krvácení, makroskopické hematurie nebo jiné příznaky, například dysurii nebo urgentní močení.

#### Současné užívání s jinými léčivými přípravky

Enzalutamid je silný induktor enzymů, a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodu 4.5). 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 (viz bod 4.5) se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace.

Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulancií kumarinového typu. Pokud je

Enzalutamid Sandoz podáván současně s antikoagulanciem, které je metabolizováno pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR) (viz bod 4.5).

#### Porucha funkce ledvin

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem.

#### Těžká porucha funkce jater

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

#### Nedávné kardiovaskulární onemocnění

Ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF)  $\geq 45$  %, bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Enzalutamid Sandoz předepisován těmto pacientům.

#### Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

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

#### Použití s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání enzalutamidu s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (viz bod 4.5), zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit.

#### Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou enzalutamidem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, které mohou být život ohrožující nebo smrtelné.

O jejich známkách a příznacích mají být pacienti při předepisování přípravku poučeni a vzhledem k možnému výskytu kožních reakcí mají být pečlivě sledováni.

Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o této reakci, je nutné enzalutamid okamžitě vysadit a zvážit vhodnou alternativní léčbu.

#### Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem (viz bod 4.8).

#### Enzalutamid v monoterapii u pacientů s vysoce rizikovým BCP nmHSCP

Výsledky studie EMBARK naznačují, že enzalutamid v monoterapii a v kombinaci s androgen-deprivační léčbou nejsou u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC ekvivalentními možnostmi léčby (viz body

4.8 a 5.1). Enzalutamid v kombinaci s androgen-deprivační léčbou je považován za preferovanou možnost léčby s výjimkou případů, kdy by přidání androgen-deprivační léčby mohlo vést k nepříjemné toxicitě nebo riziku.

#### Dysfagie související s lékovou formou přípravku

Byly hlášeny případy, kdy pacienti měli potíže s polykáním tablet enzalutamidu, včetně hlášení týkajících se dušení. Pacientům se doporučuje polykat tablety celé a zapíjet je dostatečným množstvím vody.

#### Enzalutamid Sandoz obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Enzalutamid Sandoz obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Možné účinky jiných léčivých přípravků na expozice enzalutamidu:

##### *Inhibitory CYP2C8*

CYP2C8 hraje důležitou úlohu při eliminaci enzalutamidu a při tvorbě jeho aktivního metabolitu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC u enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota  $C_{max}$  enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota  $C_{max}$  se snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8, nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně (viz bod 4.2).

##### *Inhibitory CYP3A4*

CYP3A4 hraje nevýznamnou úlohu při metabolismu enzalutamidu. Po perorálním podávání silného inhibitoru CYP3A4 itakonazolu (200 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC enzalutamidu o 41 %, zatímco hodnota  $C_{max}$  zůstala beze změny. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 27 %, zatímco hodnota  $C_{max}$  zůstala opět beze změny. Při podávání Enzalutamid Sandoz současně s inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

##### *Induktory CYP2C8 a CYP3A4*

Po perorálním podání středně silného induktoru CYP2C8 a silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům, se hodnota AUC pro enzalutamid včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota  $C_{max}$  zůstala beze změny. Při podávání přípravku Enzalutamid Sandoz současně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.

#### Možné účinky enzalutamidu na expozici jiných léčivých přípravků:

##### *Indukce enzymů*

Enzalutamid je silný induktor enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto je očekávaná interakce s mnoha běžně užívanými léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů. Pokles plazmatické koncentrace může být značný a vede ke ztrátě nebo snížení klinické účinnosti. Je zde také riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. Mezi enzymy, které mohou být

indukované, patří CYP3A v játrech a střevech CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáza (UGT – glukuronid-konjugující enzymy). Mohou být indukovány také některé transportéry, např. protein mnohočetné lékové rezistence 2 (MRP2) a polypeptidový transportér organických aniontů 1B1 (OATP1B1).

Studie *in vivo* ukázaly, že enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Současné podávání enzalutamidu (160 mg jednou denně) s jednou perorální dávkou citlivých substrátů CYP u pacientů s karcinomem prostaty mělo za následek 86% pokles hodnoty AUC midazolamu (substrát CYP3A4), 56% pokles hodnoty AUC S-warfarinu (substrát CYP2C9) a 70% pokles hodnoty AUC omeprazolu (substrát CYP2C19). UGT1A1 mohla být indukována také. V klinické studii u pacientů s metastazujícím CRPC neměl enzalutamid (160 mg jednou denně) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu (75 mg/m<sup>2</sup> infuzí každé 3 týdny). AUC docetaxelu poklesla o 12 % [poměr geometrického průměru (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], zatímco C<sub>max</sub> poklesla o 4 % [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Jsou očekávané interakce s určitými léčivými přípravky, které jsou vylučovány metabolismem nebo aktivním transportem. Pokud má léčebný účinek pro pacienta velký význam a nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace, je třeba se těmito léčivými přípravky vyhnout nebo je používat s opatrností. Existuje podezření na vyšší riziko poškození jater po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory enzymů.

Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněny, zahrnují mimo jiné:

- analgetika (např. fentanyl, tramadol)
- antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin)
- cytostatika (např. kabazitaxel)
- antiepileptika (např. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- antipsychotika (např. haloperidol)
- antitrombotika (např. acenokumarol, warfarin, klopidoogrel)
- betablokátory (např. bisoprolol, propranolol)
- blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srdeční glykosidy (např. digoxin)
- kortikosteroidy (např. dexamethason, prednisolon)
- antivirotika proti viru HIV (např. indinavir, ritonavir)
- hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresiva (např. takrolimus)
- inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol)
- statiny metabolizované CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin)
- léky na onemocnění štítné žlázy (např. levothyroxin).

Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby, kdy bude dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace enzalutamidu, ačkoli některé účinky indukce mohou být patrné dříve. U pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1 má být hodnocena případná ztráta farmakologických účinků (nebo zvýšení účinků v případech, kdy dochází k tvorbě aktivních metabolitů) během prvního měsíce léčby enzalutamidem, a má se zvážit vhodná úprava dávky. S ohledem na dlouhý poločas rozpadu enzalutamidu (5,8 dne, viz bod 5.2) mohou účinky na enzymy přetrvávat po dobu jednoho měsíce nebo déle po ukončení užívání enzalutamidu. Při ukončení léčby enzalutamidem může být nezbytné postupné snižování dávky současně podávaných léčivých přípravků.

*Substráty CYP1A2 a CYP2C8*

Enzalutamid (160 mg jednou denně) nezpůsobil klinicky významné změny v AUC nebo  $C_{\max}$  kofeinu (substrát CYP1A2) nebo pioglitazonu (substrát CYP2C8). Hodnota AUC pioglitazonu se zvýšila o 20 %, zatímco hodnota  $C_{\max}$  se snížila o 18 %. Hodnota AUC kofeinu se snížila o 11 % a  $C_{\max}$  o 4 %. Při současném podávání substrátu CYP1A2 nebo CYP2C8 s enzalutamidem není indikována žádná úprava dávky.

#### *Substráty P-gp*

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid může být inhibítozem efluxního transportéru P-gp. Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostávali jednu perorální dávku testovacího substrátu P-gp digoxinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání probíhalo nejméně 55 dnů při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), byl pozorován v ustáleném stavu mírný inhibiční účinek enzalutamidu na P-gp. Hladiny digoxinu v plazmě byly měřeny pomocí validovaného testu kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií. AUC a  $C_{\max}$  digoxinu se zvýšily o 33 % a 17 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým rozpětím, které jsou substráty pro P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin) mají být při současném podávání enzalutamidu používány s opatrností a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální koncentrace v plazmě.

#### *Vliv na výsledek laboratorního testu*

U pacientů léčených enzalutamidem byly při chemiluminiscenční imunoanalýze na mikročásticích (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) zjištěny falešně zvýšené hladiny digoxinu v plazmě, a to nezávisle na léčbě digoxinem. Proto před přijetím jakýchkoli opatření týkajících se dávek digoxinu mají být výsledky hladin digoxinu v plazmě získané pomocí CMIA interpretovány s opatrností a potvrzeny jiným typem testu.

#### *Substráty BCRP*

U pacientů s karcinomem prostaty, kteří dostávali jednu perorální dávku testovacího substrátu proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) rosuvastatinu před podáním enzalutamidu a následně současně s ním (současné podávání probíhalo nejméně 55 dnů při dávce 160 mg enzalutamidu jednou denně), enzalutamid nezpůsobil v ustáleném stavu klinicky významnou změnu v expozici rosuvastatinu. AUC rosuvastatinu se snížila o 14 % a  $C_{\max}$  se zvýšila o 6 %. Při současném podávání substrátu BCRP společně s enzalutamidem není nutná žádná úprava dávky.

#### *Substráty MRP2, OAT3 a OCT1*

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit inhibici MRP2 (ve střevě), stejně jako transportéru organických aniontů 3 (OAT3) a transportéru organických kationtů 1 (OCT1) (systémově). Teoreticky je také možná indukce těchto transportérů a čistý účinek není v současnosti znám.

#### *Léčivé přípravky, které prodlužují QT interval*

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

#### Vliv jídla na expozici enzalutamidu

Jídlo nemá žádný klinicky významný účinek na rozsah expozice enzalutamidu. V klinických studiích byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití enzalutamidu v těhotenství a tento léčivý přípravek není určen k použití u žen ve fertilním věku. Jestliže je tento přípravek užíván těhotnými ženami, může způsobit poškození u nenarozených dětí nebo případnou ztrátu těhotenství (viz body 4.3, 5.3 a 6.6).

#### Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou enzalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. V průběhu léčby enzalutamidem a 3 měsíce po léčbě pacient musí používat kondom, pokud je sexuálně aktivní s těhotnou ženou. Pokud má pacient pohlavní styk s ženou ve fertilním věku, musí používat kondom a další formu antikoncepce v průběhu léčby a 3 měsíce po jejím skončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Těhotenství

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

#### Kojení

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Enzalutamid Sandoz může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože byly hlášeny psychiatrické a neurologické příhody včetně epileptického záchvatu (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni o možném riziku výskytu psychiatrické nebo neurologické příhody při řízení nebo obsluhování strojů. Nebyly provedeny žádné studie, které by stanovily vliv enzalutamidu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, hypertenze, fraktury a pády. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou ischemická choroba srdeční a epileptické záchvaty.

K epileptickému záchvatu došlo u 0,6 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bicalutamidem.

Vzácně byl u pacientů léčených enzalutamidem hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.4).

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

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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



závažnosti.

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

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek a frekvence</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie Není známo*: trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*: snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost Méně časté: zrakové halucinace
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, dysgeuzie, syndrom neklidných nohou, kognitivní porucha Méně časté: epileptický záchvat ‡ Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční† Není známo*: prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: dysfagie <sup>∞</sup> , nauzea, zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté: zvýšené jaterní enzymy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: suchá kůže, svědění Není známo*: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté: fraktury‡ Není známo*: myalgie, svalové spasmy, svalová slabost, bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie, bolest bradavky #, citlivost prsu #
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté: pád

\* Spontánní hlášení po uvedení na trh.

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

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

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

# Nežádoucí účinky enzalutamidu v monoterapii.

<sup>∞</sup> Byly hlášeny případy dysfagie, včetně dušení (viz bod 4.4).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Epileptický záchvat*

V kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 31 pacientů (0,6 %) z 5 110

pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u čtyř pacientů (0,1 %) užívajících placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bicalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyřazeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu.

V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců.

Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu.

#### *Ischemická choroba srdeční*

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 3,5 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 2 % pacientů léčených placebem s ADT. Čtrnáct (0,4 %) pacientů léčených enzalutamidem s ADT a 3 (0,1 %) pacienti dostávající placebo s ADT měli příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

Ve studii EMBARK byl výskyt ischemické choroby srdeční 5,4 % u pacientů léčených enzalutamidem s leuprolidem a 9 % u pacientů léčených enzalutamidem v monoterapii. Žádný pacient léčený enzalutamidem s leuprolidem a jeden (0,3 %) pacient léčený enzalutamidem v monoterapii měl příhodu ischemické choroby srdeční vedoucí k úmrtí.

#### *Gynekomastie*

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

#### *Bolest bradavky*

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

#### *Citlivost prsu*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

případně na adresu:

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

#### 4.9 Předávkování

Enzalutamid nemá žádné antidotum. V případě předávkování má být léčba enzalutamidem přerušena a mají být zahájena obecná podpůrná opatření beroucí v úvahu poločas 5,8 dní. U pacientů po předávkování může být zvýšené riziko epileptických záchvatů.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzná léčiva, antiandrogeny, ATC kód: L02BB04.

##### Mechanismus účinku

O karcinomu prostaty je známo, že je citlivý na androgeny a reaguje na inhibici signálních drah androgenních receptorů. I přes nízké nebo dokonce nedetekovatelné hladiny androgenu v séru signální dráhy androgenních receptorů i nadále podporují progresi onemocnění. Stimulace růstu nádorových buněk prostřednictvím androgenního receptoru vyžaduje jeho translokaci do jádra buňky a vazbu na DNA. Enzalutamid je silný inhibitor signalizace androgenních receptorů, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Enzalutamid kompetitivně inhibuje vazbu androgenu na androgenní receptory a následně inhibuje translokaci aktivovaných receptorů do jádra a inhibuje spojení aktivovaného androgenního receptoru s DNA dokonce i v případě nadměrné exprese androgenních receptorů a v buňkách karcinomu prostaty rezistentních na antiandrogeny. Léčba enzalutamidem snižuje růst buněk karcinomu prostaty a umí vyvolat zánik rakovinných buněk a regresi nádoru. V preklinických studiích enzalutamidu postrádá aktivitu agonisty androgenního receptoru.

##### Farmakodynamické účinky

Ve fázi 3 klinické studie (AFFIRM) z pacientů, u nichž došlo k progresi po předchozí chemoterapii docetaxelem, vykázalo 54 % pacientů léčených enzalutamidem nejméně 50% pokles hladiny PSA oproti výchozímu stavu oproti 1,5 % pacientů, kteří dostávali placebo.

V jiné klinické studii fáze 3 (PREVAIL) u chemo-naivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako  $\geq 50\%$  pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %;  $p < 0,0001$ ).

V klinické studii fáze 2 (TERRAIN) u chemo-naivních pacientů, byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší celkový výskyt PSA odpovědi (definované jako  $\geq 50\%$  pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 82,1 % versus 20,9 % (rozdíl = 61,2 %;  $p < 0,0001$ ).

V jednoramenné studii (9785–CL–0410) u pacientů, kteří byli v minulosti alespoň po dobu 24 týdnů léčeni abirateronem (plus prednisonem), mělo 22,4 % pacientů  $\geq 50\%$  pokles hladiny PSA oproti výchozí hodnotě. Podle předchozí chemoterapie v anamnéze byl výsledný poměr pacientů s  $\geq 50\%$  poklesem PSA 22,1 % ve skupině bez předchozí chemoterapie a 23,2 % s předchozí chemoterapií.

V klinické studii MDV3100-09 (STRIVE) u pacientů s nemetastazujícím a metastazujícím CRPC byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako  $\geq 50\%$  pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali bicalutamid, 81,3 % versus 31,3 % (rozdíl = 50,0 %,  $p < 0,0001$ ).

V klinické studii MDV3100-14 (PROSPER) u pacientů s nemetastazujícím CRPC byl u pacientů, kteří dostávali enzalutamid, prokázán signifikantně vyšší výskyt PSA odpovědi (definované jako  $\geq 50\%$  pokles vůči výchozímu stavu) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 76,3 % versus 2,4 % (rozdíl = 73,9 %,  $p < 0,0001$ ).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost enzalutamidu byla zjišťována ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích fáze 3 [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] u pacientů s progredujícím karcinomem prostaty, u nichž došlo k progresi onemocnění při androgen-deprivační terapii [analog LHRH nebo po bilaterální orchiektomii]. Do studie PREVAIL byli zařazeni pacienti s metastazujícím CRPC, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii, zatímco pacienti s metastazujícím CRPC zařazení do studie AFFIRM již předtím byli léčeni docetaxelem, do studie PROSPER byli zařazeni pacienti s nemetastazujícím CRPC. Účinnost u pacientů s mHSPC byla stanovena v jedné randomizované placebem kontrolované multicentrické klinické studii fáze 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Další randomizovaná placebem kontrolovaná multicentrická klinická studie fáze 3 [MDV3100 13 (EMBARC)] prokázala účinnost u pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC. Všichni pacienti byli léčeni analogem LHRH nebo podstoupili bilaterální orchiektomii, pokud není uvedeno jinak.

V ramenech s aktivní léčbou byl perorálně podáván enzalutamid v dávce 160 mg denně. V pěti klinických studiích (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM a PREVAIL) pacienti dostávali placebo v kontrolním rameni a nevyžadovalo se, aby užívali prednison.

Změny v sérových koncentracích PSA nezávisle nepredikují vždy klinický přínos. Proto bylo ve všech pěti studiích doporučeno, aby pacienti pokračovali ve studijní léčbě, dokud nebudou splněna kritéria pro přerušení nebo ukončení, jak je dále pro každou studii uvedeno.

#### *Studie MDV3100-13 (EMBARC) (pacienti s vysoce rizikovým BCR nemetastazujícím HSPC)*

Do studie EMBARK bylo zařazeno 1 068 pacientů s vysoce rizikovým BCR nmHSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně současně s ADT ( $n = 355$ ), enzalutamidem perorálně v dávce 160 mg jednou denně v otevřené monoterapii ( $n = 355$ ) nebo placebem perorálně jednou denně současně s ADT ( $n = 358$ ) (ADT definována jako leuprolid). Všichni pacienti podstoupili předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií nebo radioterapií (včetně brachyterapie) nebo obojím s kurativním záměrem. U pacientů bylo vyžadováno potvrzení nemetastazujícího onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) a vysoce rizikové biochemické rekurence (definované dobou zdvojení PSA  $\leq 9$  měsíců). Pacienti rovněž museli mít hodnoty PSA  $\geq 1$  ng/ml, pokud předtím podstoupili radikální prostatektomii (s radioterapií nebo bez ní) jako primární léčbu karcinomu prostaty, nebo hodnoty PSA alespoň 2 ng/ml nad nejnižší hodnotou poklesu (nadír), pokud předtím podstoupili pouze radioterapii. Pacienti, kteří podstoupili předchozí prostatektomii a byli vhodnými kandidáty k záchranné („salvage“) radioterapií podle rozhodnutí zkoušejícího, byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli stratifikováni podle screeningu PSA ( $\leq 10$  ng/ml vs.  $> 10$  ng/ml), doby zdvojení PSA ( $\leq 3$  měsíce vs.  $> 3$  měsíce až  $\leq 9$  měsíců) a předchozí hormonální léčby (předchozí hormonální léčba vs. žádná předchozí hormonální léčba). U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly v 36. týdnu nedetekovatelné

(< 0,2 ng/ml), byla léčba v 37. týdnu přerušena a poté znovu zahájena, když se hodnoty PSA zvýšily na  $\geq 2,0$  ng/ml u pacientů s předchozí prostatektomií nebo na  $\geq 5,0$  ng/ml u pacientů bez předchozí prostatektomie. U pacientů, jejichž hodnoty PSA byly detekovatelné v 36. týdnu ( $\geq 0,2$  ng/ml), pokračovala léčba bez přerušení až do splnění kritérií pro trvalé ukončení léčby. Léčba byla trvale ukončena, pokud byl vývoj radiografické progresy potvrzen centrálním hodnocením po prvním místním odečtu.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi třemi léčenými skupinami dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 69 let (rozmezí: 49,0–93,0 let). Většina pacientů z celkové populace byli běloši (83,2 %), 7,3 % byli Asijci a 4,4 % byli černoši. Medián doby zdvojení PSA byl 4,9 měsíce. Sedmdesát čtyři procent pacientů podstoupilo předchozí definitivní léčbu radikální prostatektomií, 75 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu radioterapií (včetně brachyterapie) a 49 % pacientů podstoupilo předchozí léčbu oběma způsoby. Třicet dva procent pacientů mělo Gleasonovo skóre  $\geq 8$ . ECOG skóre bylo při vstupu do studie u 92 % pacientů 0 a u 8 % pacientů 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz MFS u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu s ADT ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT. Přežití bez metastáz bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí v průběhu studie, podle toho, co nastane dříve.

Sekundárními cílovými parametry testovanými na multiplicitu, které byly hodnoceny, byly doba do progresy PSA, doba do prvního použití cytostatické terapie a celkové přežití. Dalším sekundárním cílovým parametrem testovaným na multiplicitu bylo MFS u pacientů randomizovaných k užívání enzalutamidu v monoterapii ve srovnání s pacienty randomizovanými k užívání placeba s ADT.

Enzalutamid s ADT a v monoterapii prokázal statisticky významné zlepšení MFS ve srovnání s placebem s ADT. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

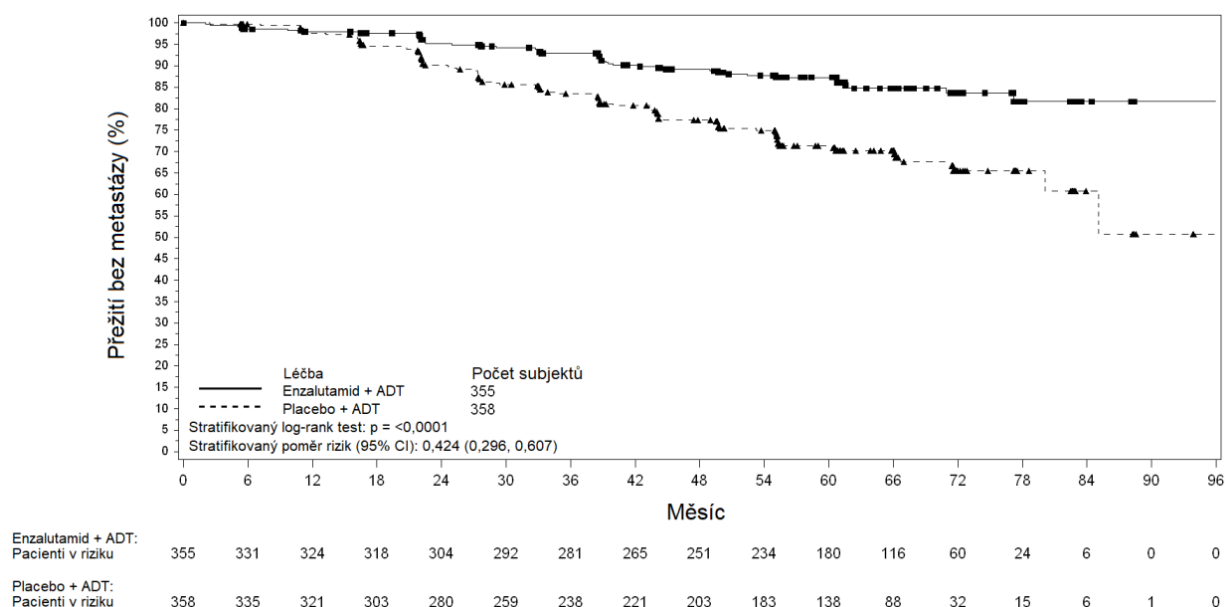
**Tabulka 2: Souhrn účinnosti u pacientů léčených buď enzalutamidem s ADT, placebem s ADT, nebo enzalutamidem v monoterapii ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)**

	<b>Enzalutamid s ADT (n = 355)</b>	<b>Placebo s ADT (n = 358)</b>	<b>Enzalutamid v monoterapii (n = 355)</b>
<b>Přežití bez metastáz<sup>1</sup></b>			
Počet příhod (%) <sup>2</sup>	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>3</sup>	NR (NR; NR)	NR (85,1; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) <sup>4</sup>	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
P-hodnota v e srovnání s placebem s ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p = 0,0049
<b>Doba do progresy PSA<sup>6</sup></b>			
Počet příhod (%) <sup>2</sup>	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>3</sup>	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) <sup>4</sup>	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)

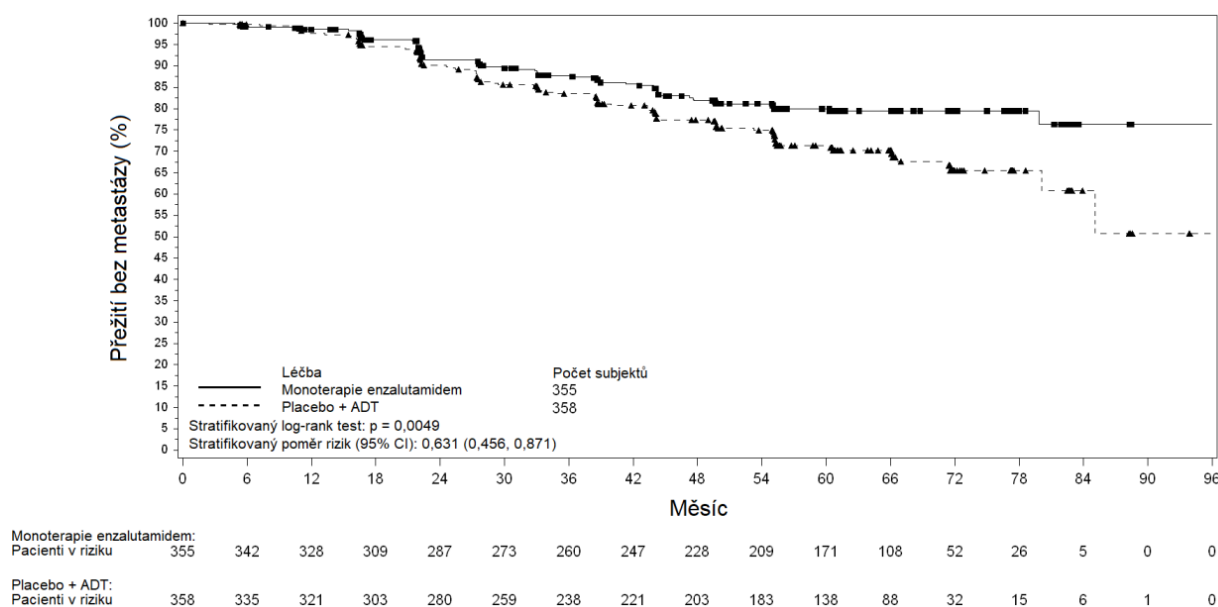
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p < 0,0001
<b>Doba do zahájení nové cytostatické terapie</b>			
Počet příhod (%) <sup>7</sup>	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>3</sup>	NR (NR; NR)	76.2 (71,3; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) <sup>4</sup>	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT <sup>5</sup>	p < 0,0001	--	p < 0,0001
<b>Celkové přežití<sup>8</sup></b>			
Počet příhod (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>3</sup>	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Poměr rizik ve srovnání s placebem s ADT (95% CI) <sup>4</sup>	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
P-hodnota ve srovnání s placebem s ADT <sup>5</sup>	p = 0,0153 <sup>9</sup>	--	p = 0,2304 <sup>9</sup>

NR = nedosaženo.

1. Medián doby sledování 61 měsíců.
2. Na základě nejčasnější přispívající příhody (radiografická progresse či úmrtí).
3. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
4. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
5. Oboustranná p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle screeningu PSA, doby zdvojení PSA a předchozí hormonální léčby.
6. Na základě progresse PSA v souladu s kritérii pracovní skupiny Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Na základě prvního použití cytostatické terapie karcinomu prostaty po zahájení léčby.
8. Na základě předem specifikované interim analýzy s uzávěrkou dat ke dni 31. 1. 2023 a mediánem doby návazného sledování 65 měsíců.
9. Výsledek nesplnil předem stanovenou oboustrannou hladinu významnosti  $p \leq 0,0001$ .



**Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid s ADT vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)**



**Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky MFS v léčebných ramenech enzalutamid v monoterapii vs. placebo s ADT ve studii EMBARK (analýza intent-to-treat)**

Po podání ADT ve formě enzalutamid s ADT nebo placebo s ADT se hladina testosteronu rychle snížila na kastrací úroveň a zůstala nízká až do přerušení léčby v 37. týdnu. Po přerušení léčby se hladiny testosteronu postupně zvýšily na téměř výchozí hodnoty. Po opětovném zahájení léčby opět klesly na kastrací úroveň. V rameni s enzalutamidem v monoterapii se hladiny testosteronu po zahájení léčby zvýšily a po přerušení léčby se vrátily k výchozím hodnotám. Po opětovném zahájení léčby enzalutamidem se opět zvýšily.

*Studie 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienti s metastazujícím HSPC)*

Do studie ARCHES bylo zařazeno 1 150 pacientů s metastazujícím HSPC, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání léčby enzalutamidem plus ADT nebo placebem plus ADT (ADT definováno jako analog LHRH nebo bilaterální orchiektomie). Pacienti užívali enzalutamid v dávce 160 mg jednou denně (n = 574) nebo placebo (n = 576).

Zařazení byli pacienti s metastazujícím karcinomem prostaty zdokumentovaným pozitivním scintigrafickým vyšetřením kostí (v případě onemocnění kostí) nebo metastatickými lézemi při vyšetření CT nebo MRI (v případě měkkých tkání). Pacienti, u kterých bylo rozšíření onemocnění omezeno na regionální pánevní mízní uzliny, nebyli zařazeni. Pacienti mohli dostat až 6 cyklů léčby docetaxelem s poslední dávkou podanou do 2 měsíců od 1. dne zahájení léčby a bez důkazu progresu onemocnění během léčby docetaxelem nebo po jejím ukončení. Vyloučení byli pacienti se známou metastázou v mozku nebo s podezřením na ni nebo s aktivním leptomeningeálním onemocněním nebo s anamnézou epileptického záchvatu nebo s jakýmkoliv faktorem, který by mohl vyvolat epileptický záchvat.

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi oběma léčenými skupinami dobře vyváženy. Medián věku při randomizaci byl 70 let u obou léčených skupin. Většina pacientů z celkové populace byli běloši (80,5 %), 13,5 % byli Asiaté a 1,4 % byli černoši. Zhodnocení performance statusu podle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG PS) bylo při vstupu do studie 0 u 78 % pacientů a 1 u 22 % pacientů. Pacienti byli stratifikováni podle nízkého vs. vysokého objemu onemocnění a podle předchozí léčby rakoviny prostaty docetaxelem. Třicet sedm procent pacientů mělo nízký objem onemocnění a 63 % pacientů mělo vysoký objem onemocnění. Osmdesát dva procent pacientů předtím nedostalo léčbu docetaxelem, 2 % dostalo 1–5 cyklů a 16 % dostalo 6 předchozích cyklů. Souběžná léčba docetaxelem nebyla dovolena.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) na základě nezávislého centrálního přezkoumání bylo primárním cílovým parametrem definovaným jako doba od randomizace do prvního objektivního průkazu radiografické progresy onemocnění nebo do úmrtí (v důsledku jakékoli příčiny od doby randomizace až do 24 týdnů od přerušení léčby lékem ve studii), podle toho, co nastalo dříve.

Enzalutamid prokázal statisticky významné 61% snížení rizika výskytu rPFS příhody ve srovnání s placebem [HR = 0,39 (95% CI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Konzistentní výsledky rPFS byly pozorovány u pacientů s vysokým nebo nízkým objemem onemocnění a u pacientů s předchozí léčbou docetaxelem nebo bez ní. Medián doby do výskytu rPFS příhody nebyl dosažen v rameni léčeném enzalutamidem a v rameni léčeném placebem byl 19,0 měsíců (95% CI: 16,6; 22,2).

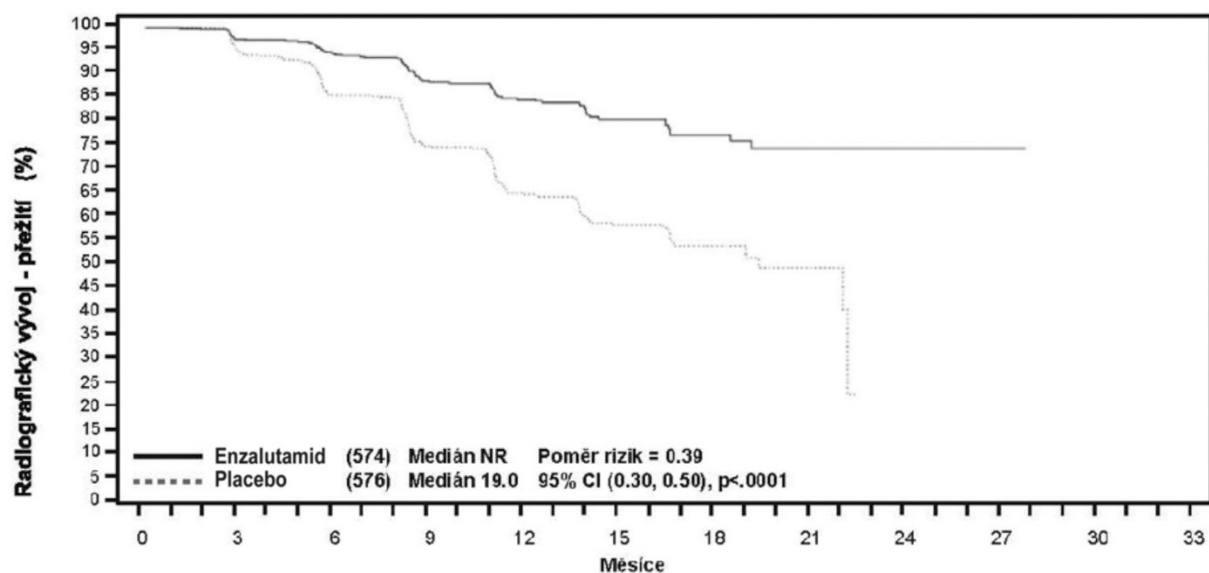
**Tabulka č. 3: Shrnutí účinnosti u pacientů léčených enzalutamidem nebo placebem ve studii ARCHES (intent-to-treat analýza)**

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

NR = nedosaženo.

1. Vypočítáno s použitím Brookmeyerovy a Crowleyovy metody.
2. Stratifikováno podle objemu onemocnění (nízký vs. vysoký) a předchozího užívání docetaxelu (ano nebo ne).



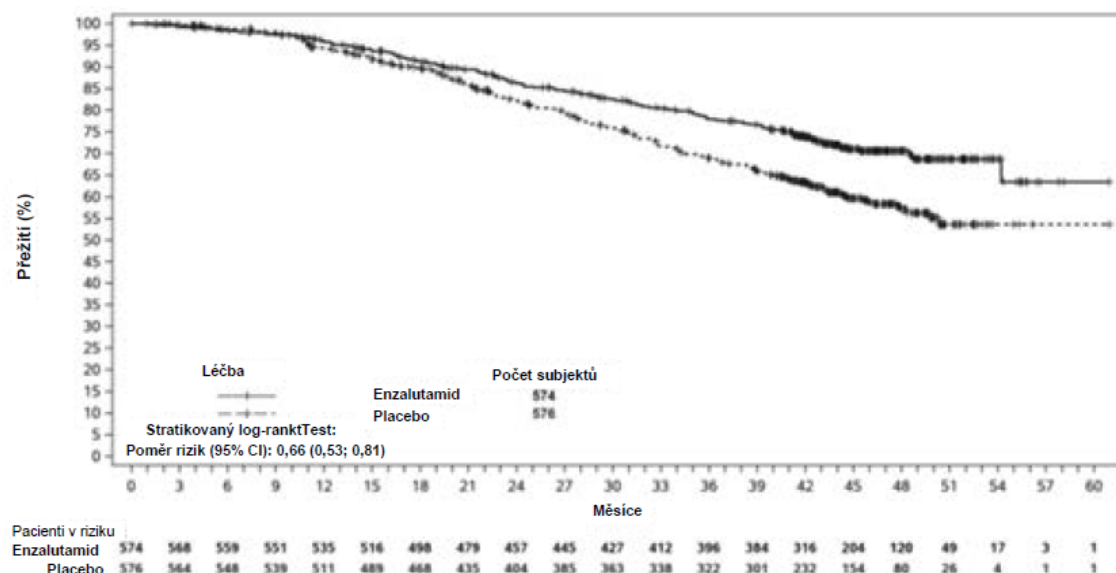


Pacienti v riziku												
Enzalutamid	574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0
Placebo	576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0

**Obrázek 3: Kaplanovy-Meierovy křivky rPFS ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)**

Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti posuzované ve studii zahrnovaly dobu do progresu PSA, dobu do zahájení nové antineoplastické terapie, nedetekovatelnou hladinu PSA (pokles na  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) a objektivní míru odpovědi (RECIST 1.1 podle nezávislého přezkoumání). Statisticky významná zlepšení u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem byla prokázána u všech těchto sekundárních cílových parametrů.

Dalším klíčovým sekundárním cílovým parametrem účinnosti hodnoceným v této studii bylo celkové přežití. V předem specifikované konečné analýze celkového přežití, která byla provedena při zaznamenání 356 úmrtí, bylo prokázáno statisticky významné 34% snížení rizika úmrtí ve skupině randomizované pro podání enzalutamidu oproti skupině randomizované pro placebo [HR = 0,66, (95% CI: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Medián času celkového přežití nebyl dosažen v žádné z léčebných skupin. Odhad mediánu času sledování všech pacientů byl 44,6 měsíce (viz obrázek 4).



**Obrázek 4: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití ve studii ARCHES (analýza intent-to-treat)**

#### *Studie MDV3100-14 (PROSPER) (pacienti s nemetastazujícím CRPC)*

Do studie PROSPER bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým nemetastazujícím CRPC, kteří pokračovali s androgen-deprivační terapií (ADT; definované jako analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie). Bylo požadováno, aby doba pro zdvojnásobení PSA u pacientů byla  $\leq 10$  měsíců, PSA  $\geq 2$  ng/ml a potvrzení nemetastazujícího onemocnění zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR).

Zařazení pacientů s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II) a pacientů užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu pro vznik epileptických záchvatů bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo s onemocněním, které by je mohlo k záchvatu predisponovat, nebo pacienti, kteří dříve podstoupili určitou léčbu karcinomu prostaty (tj. chemoterapii, léčbu ketokonazolem, abirateron-acetátem, aminoglutethimidem a/nebo enzalutamidem).

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

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku při randomizaci byl 74 let v rameni s enzalutamidem a 73 let v rameni s placebem. Většina pacientů (přibližně 71 %) ve studii byli běloši; 16 % bylo Asiátů a 2 % černochů. Celkem 81 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 19 % mělo stav ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry hodnocené ve studii byly doba do progresy PSA, doba do prvního užití nové antineoplastické terapie, celkové přežití (OS). Další

sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do prvního užití cytotoxické chemoterapie a přežití bez chemoterapie. Viz níže uvedené výsledky (tabulka 4).

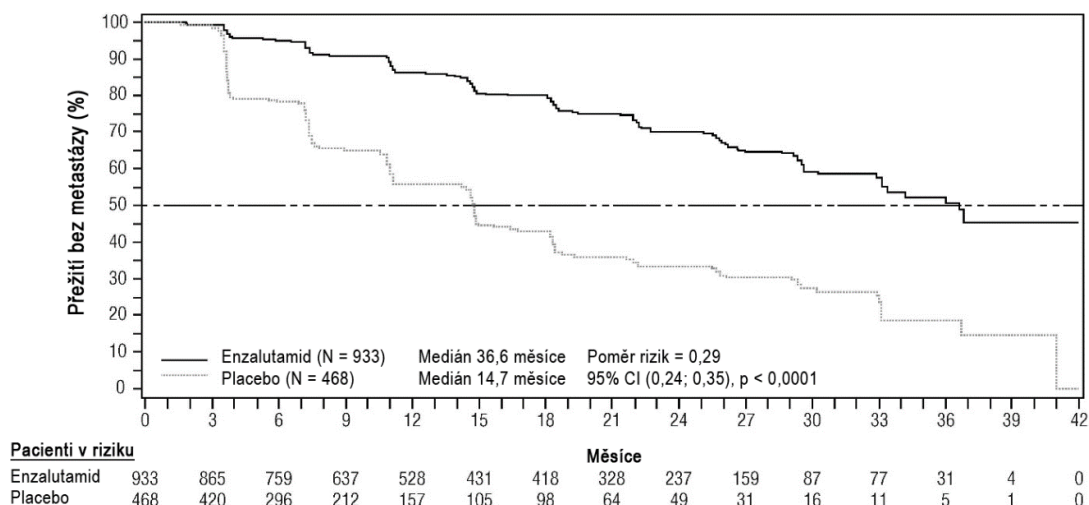
Enzalutamid prokázal statisticky významné 71% snížení relativního rizika radiografické progresse nebo úmrtí v porovnání s placebem [HR = 0,29 (95% CI: 0,24, 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Medián MFS byl 36,6 měsíce (95% CI: 33,1, NR) v rameni s enzalutamidem oproti 14,7 měsíce (95% CI: 14,2, 15,0) v rameni s placebem. Konzistentní výsledky MFS byly rovněž pozorovány u všech předem specifikovaných podskupin pacientů zahrnujících PSADT (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců), demografické oblasti (Severní Amerika, Evropa, zbytek světa), věk (<75 nebo ≥75), dřívější užívání léků cílených na kostní tkáň (ano nebo ne) (viz obrázek 5).

**Tabulka 4: Souhrn výsledků účinnosti ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)**

	Enzalutamid n = 933	Placebo n = 468
Primární cílový parametr		
Přežití bez metastázy		
Počet příhod (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>1</sup>	36,6 (33,1; NR)	14,7 (14,2; 15,0)
Poměr rizik (95% CI) <sup>2</sup>	0,29 (0,24; 0,35)	
p-hodnota <sup>3</sup>	p <0,0001	
Celkové přežití <sup>4</sup>		
Počet příhod (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>1</sup>	67,0 (64,0; NR)	56,3 (54,48; 63,0)
Poměr rizik (95% CI) <sup>2</sup>	0,734 (0,608; 0,885)	
p-hodnota <sup>3</sup>	p <0,0011	
Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti		
Doba do progresse PSA		
Počet příhod (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>1</sup>	37,2 (33,1; NR)	3,9 (3,8; 4,0)
Poměr rizik (95% CI) <sup>2</sup>	0,07 (0,05; 0,08)	
p-hodnota <sup>3</sup>	p <0,0001	
Doba do prvního užití nové antineoplastické terapie		
Počet příhod (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Medián, měsíce (95% CI) <sup>1</sup>	39,6 (37,7; NR)	17,7 (16,2; 19,7)
Poměr rizik (95% CI) <sup>2</sup>	0,21 (0,17; 0,26)	
p-hodnota <sup>3</sup>	p <0,0001	

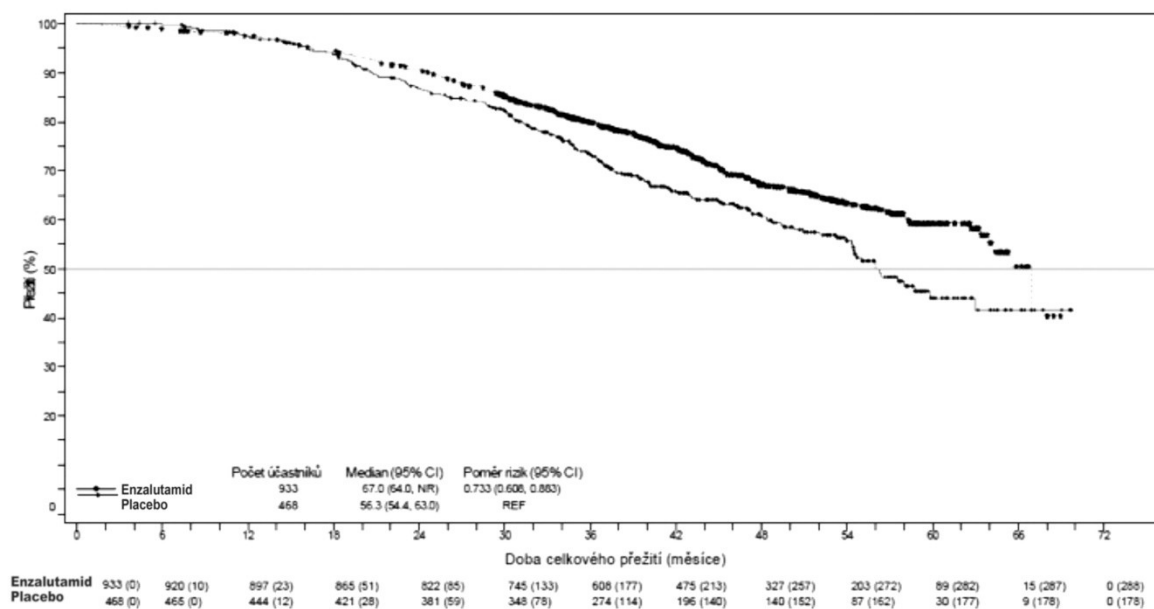
NR = nedosaženo.

1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou proměnnou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání léků cílených na kostní tkáň. Poměr rizik v porovnání s placebem <1 favorizuje enzalutamid.
3. P-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (<6 měsíců, ≥6 měsíců) a dřívějšího užívání léků cílených na kostní tkáň (ano, ne).
4. Na základě předem specifikované interim analýzy dat s ukončením sběru dat k 15. 10. 2019.



**Obrázek 5: Kaplanovy-Meierovy křivky přezítí bez metastázy ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)**

Při závěrečné analýze celkového přezítí provedené v době, kdy bylo zaznamenáno 466 úmrtí, bylo statisticky významné zlepšení celkového přezítí prokázáno u pacientů randomizovaných k léčbě enzalutamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k léčbě placebem, a to snížením rizika úmrtí o 26,6 % [poměr rizika (HR) = 0,734, (95% CI: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (viz obrázek 6). Medián doby sledování činil 48,6 měsíce ve skupině s enzalutamidem a 47,2 měsíce ve skupině s placebem. Třicet tři procent pacientů léčených enzalutamidem a 65 % pacientů léčených placebem obdrželo alespoň jednu následnou antineoplastickou léčbu, která může prodloužit celkové přezítí.

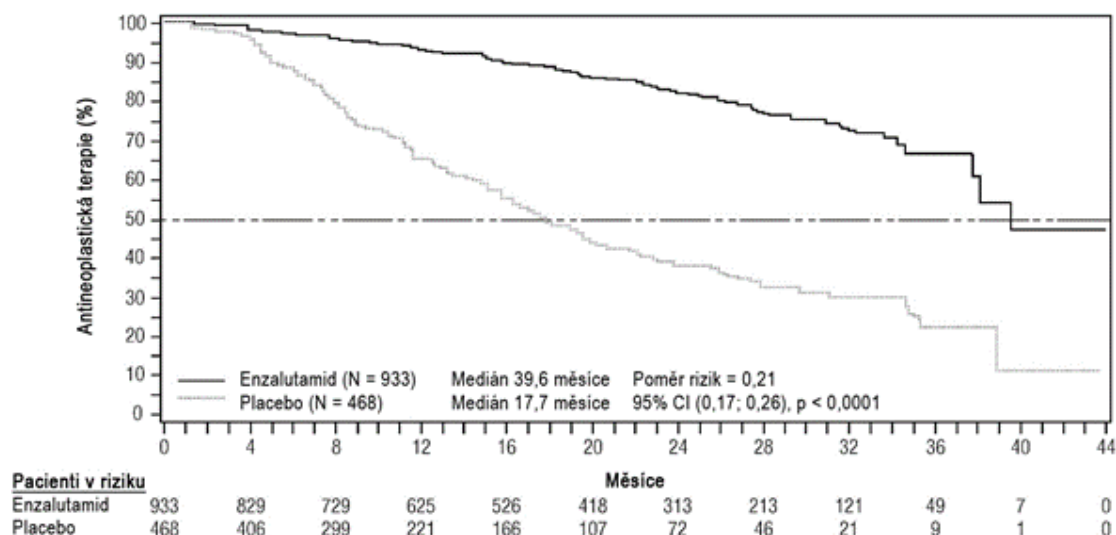


**Obrázek 6: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přezítí ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)**

Enzalutamid prokázal statisticky významné 93% snížení relativního rizika progresu PSA v porovnání s

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

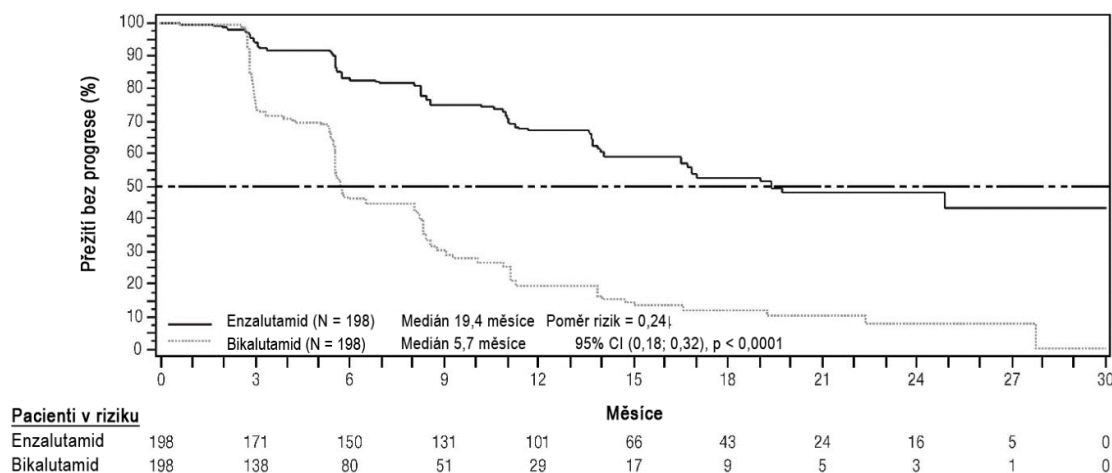
Enzalutamid prokázal statisticky významné zpoždění doby do prvního užití nové antineoplastické terapie v porovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,21 (95% CI: 0,17; 0,26),  $p < 0,0001$ ]. Medián doby do prvního užití nové antineoplastické terapie byl 39,6 měsíců (95% CI: 37,7; NR) v rameni s enzalutamidem oproti 17,7 měsíců (95% CI: 16,2; 19,7) v rameni s placebem (viz obrázek 7).



**Obrázek 7: Kaplanovy-Meierovy křivky doby do prvního užití nové antineoplastické terapie ve studii PROSPER (analýza intent-to-treat)**

*Studie MDV3100-09 (STRIVE) (pacienti s nemetastazujícím/metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)*

Do studie STRIVE bylo zařazeno 396 pacientů s nemetastazujícím nebo metastazujícím CRPC, kteří měli serologickou nebo radiografickou progresi onemocnění navzdory primární androgen-deprivační terapii, kteří byli randomizováni k podávání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ( $n = 198$ ), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ( $n = 198$ ). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS), které je definováno jako doba od randomizace do nejranějšího objektivního potvrzení radiografické progresu, progresu PSA nebo úmrtí během studie. Medián PFS byl 19,4 měsíce (95% CI: 16,5; nedosažen) u skupiny s enzalutamidem oproti 5,7 měsíce (95% CI: 5,6; 8,1) ve skupině s bicalutamidem [HR = 0,24 (95% CI: 0,18; 0,32),  $p < 0,0001$ ]. Konzistentní benefit enzalutamidu nad bicalutamidem na PFS byl pozorován u všech předem specifikovaných podskupin pacientů. U nemetastazující podskupiny ( $n = 139$ ) mělo celkem 19 ze 70 (27,1 %) pacientů léčených enzalutamidem a 49 z 69 (71,0 %) pacientů léčených bicalutamidem případ PFS (celkem 68 případů). Poměr rizik byl 0,24 (95% CI: 0,14; 0,42) a medián doby do případu PFS nebyl dosažen ve skupině s enzalutamidem oproti 8,6 měsíce ve skupině s bicalutamidem (viz obrázek 8).



**Obrázek 8: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce ve studii STRIVE (analýza intent-to-treat)**

*Studie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienti s metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)*

Do studie TERRAIN bylo celkem zařazeno 375 pacientů s metastazujícím CRPC dříve neléčených ani chemoterapií ani antiandrogeny, kteří byli randomizováni buď k užívání enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ( $n = 184$ ), nebo bicalutamidu v dávce 50 mg jednou denně ( $n = 191$ ). Medián PFS byl 15,7 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem oproti 5,8 měsíce u pacientů na bicalutamidu [HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Přežití bez progresce bylo definováno jako potvrzená radiografická progresse onemocnění podle nezávislého centrálního vyhodnocení, výskyt skeletální příhody, zahájení nové antineoplastické léčby nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, podle toho, co nastane dříve. Konzistentní benefit pro PFS byl pozorován napříč všemi předem specifikovanými podskupinami pacientů.

*Studie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacienti s metastazujícím CRPC bez předchozí chemoterapie)*

Celkem bylo 1 717 asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů, kteří neabsolvovali chemoterapii, randomizováno v poměru 1:1 k podávání buď enzalutamidu perorálně v dávce 160 mg jednou denně ( $n = 872$ ) nebo placebo perorálně jednou denně ( $n = 845$ ). Zařazení pacientů s viscerálním onemocněním, s anamnézou lehkého až středně těžkého srdečního selhání (NYHA třída I nebo II) nebo užívajících léčivé přípravky spojené se snížením prahu epileptického záchvatu bylo povoleno. Byli vyloučeni pacienti s předchozí anamnézou epileptického záchvatu nebo onemocněním, které by mohlo k epileptickému záchvatu predisponovat a pacienti se středně silnou nebo silnou bolestí způsobenou karcinomem prostaty. Studijní léčba pokračovala do progresse onemocnění (průkazu radiografické progresse, výskytu skeletální příhody nebo klinické progresse) a iniciace podávání buď cytotoxické chemoterapie, nebo jiného hodnoceného přípravku, nebo do nepřijatelné toxicity.

Demografické parametry a charakteristiky onemocnění pacientů při vstupu do studie byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 71 let (rozsah 42-93) a rasové rozdělení bylo 77 % bělochů, 10 % Asiatů, 2 % černochů a 11 % jiných nebo neznámých ras. Šedesát osm procent (68 %) pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0 a 32 % pacientů mělo ECOG 1. Výchozí hodnocení bolesti bylo 0–1 (asymptomatický) u 67 % pacientů a 2–3 (mírně symptomatický) u 32 % pacientů, jak je definováno dle krátkého formuláře hodnocení bolesti (Brief Pain Inventory Short Form) (nejhorší bolest za posledních 24 hodin na stupnici od 0 do 10). Přibližně 45 % pacientů mělo při vstupu do studie měřitelné onemocnění v měkkých tkáních a 12 % pacientů mělo viscerální metastázy (plíce a/nebo játra).

Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly celkové přežití a přežití bez radiografické progresse (radiographic progression-free survival, rPFS). Kromě společných primárních cílových parametrů se rovněž hodnotil přínos léčby prostřednictvím doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, nejlepší celkové léčebné odpovědi v měkkých tkáních, doby do první kostní příhody, PSA odpovědi (>50 % pokles vůči výchozímu stavu), doby do progresse PSA a doby do zhoršení celkového skóre dle FACT-P.

Radiografická progresse byla hodnocena pomocí sekvenčního zobrazovacího sledování, jak je definují kritéria pracovní skupiny Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (pro kostní léze) a/nebo kritéria hodnocení odpovědi na léčbu u solidních tumorů (RECIST v 1.1) (pro léze v měkkých tkáních). Při hodnocení rPFS bylo využito centrálního hodnocení.

V předem specifikované průběžné analýze celkového přežití, kde bylo zaznamenáno 540 úmrtí, bylo prokázáno při léčbě enzalutamidem statisticky významné zlepšení celkového přežití v porovnání s léčbou placebem se snížením rizika úmrtí o 29,4 % [HR = 0,706; (95% CI: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ].

Aktualizovaná analýza přežití byla provedena, když bylo zaznamenáno 784 úmrtí. Výsledky této analýzy byly shodné s výsledky průběžné analýzy (tabulka 5). V aktualizované analýze dostávalo 52 % pacientů léčených enzalutamidem a 81 % pacientů léčených placebem následnou terapii kvůli metastazujícímu CRPC, která může prodloužit celkové přežití.

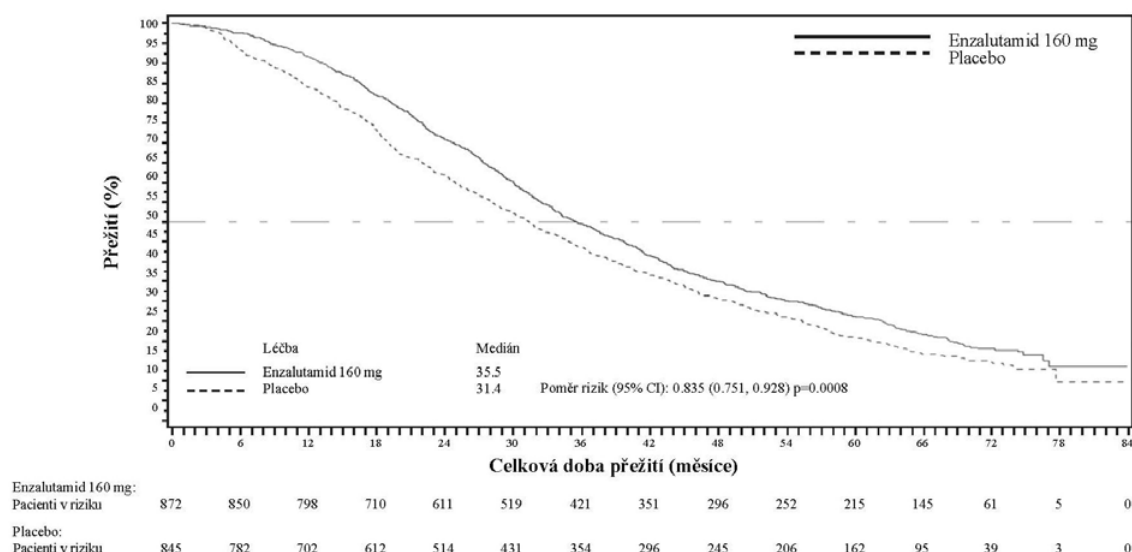
Závěrečná analýza pětiletých údajů studie PREVAIL prokázala zachování statisticky významného zvýšení celkového přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s pacienty léčenými placebem [HR = 0,835, (95% CI: 0,75; 0,93); hodnota  $p = 0,0008$ ] i přes to, že 28 % pacientů na placebo přešlo na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

**Tabulka 5: Celkové přežití pacientů léčených enzalutamidem či placebem ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)**

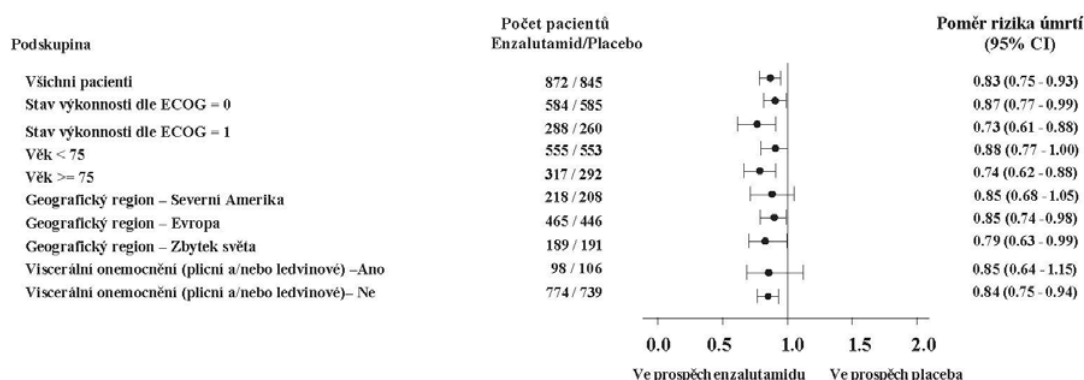
	Enzalutamid (n = 872)	Placebo (n = 845)
Plánovaná interim analýza		
Počet úmrtí (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Medián přežití, měsíce (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
p-hodnota <sup>1</sup>	p<0,0001	
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,71 (0,60; 0,84)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Počet úmrtí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

NR – nedosaženo

1. p-hodnota odvozena z nestratifikovaného log-rank testu
2. Poměr rizik je odvozen z nestratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.



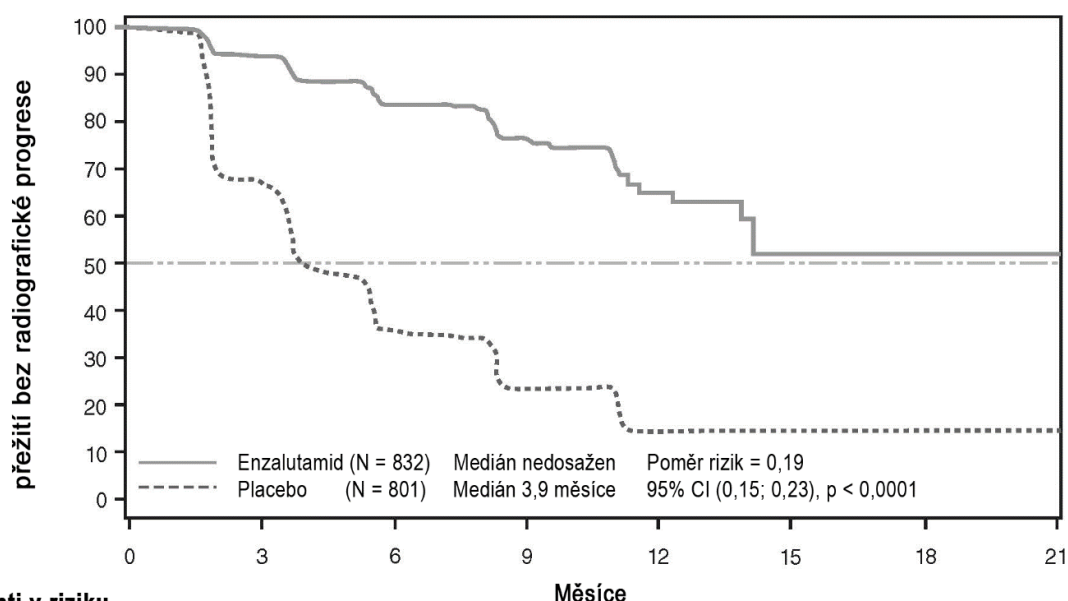
**Obrázek 9: Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití na základě pětileté analýzy přežití ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)**



**Obrázek 10: Pětiletá analýza celkového přežití v jednotlivých podskupinách: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)**

V předem specifikované analýze rPFS bylo prokázáno statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami se snížením rizika radiografické progresy nebo úmrtí o 81,4 % [HR = 0,19 (95% CI: 0,15 0,23),  $p < 0,0001$ ]. Sto osmnáct (14 %) pacientů léčených enzalutamidem a 321 (40 %) pacientů léčených placebem mělo příhodu. Mediánu rPFS nebylo dosaženo (95% CI: 13,8; nedosaženo) ve skupině léčené enzalutamidem, ve skupině léčené placebem (obrázek 11) byl dosažen medián rPFS 3,9 měsíců (95% CI: 3,7; 5,4). Konzistentní benefit pro rPFS při léčbě enzalutamidem byl prokázán v rámci všech předem specifikovaných podskupin pacientů (např. dle věku, výchozího výkonnostního stavu dle ECOG, výchozího PSA a LDH, Gleasonova skóre při diagnóze a přítomnosti viscerálního onemocnění při screeningu). Předem specifikovaná analýza rPFS založená na hodnocení radiografické progresy zkoušejícím lékařem prokázala statisticky významné zlepšení mezi léčebnými skupinami s 69,3% snížením rizika radiografické progresy či úmrtí [HR = 0,31 (95% CI: 0,27; 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Medián rPFS byl 19,7 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,4 měsíců ve skupině s placebem.





#### Pacienti v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21
Enzalutamid	832	501	240	119	32	5	1	0
Placebo	801	280	65	12	2	0	0	0

V době primární analýzy bylo randomizováno 1633 pacientů.

#### Obrázek 11: Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez radiografické progresse ve studii PREVAIL (analýza intent-to-treat)

Kromě společných primárních cílových parametrů účinnosti byla rovněž prokázána statisticky významná zlepšení v následujících prospektivně definovaných cílových parametrech.

Medián doby do zahájení cytotoxické chemoterapie byla 28,0 měsíců u pacientů užívajících enzalutamid a 10,8 měsíců u pacientů dostávající placebo [HR = 0,35 (95% CI: 0,30; 0,40), p < 0,0001].

Podíl pacientů léčených enzalutamidem s měřitelným onemocněním při vstupu do studie, kteří měli objektivní léčebnou odpověď v měkkých tkáních, byl 58,8 % (95% CI: 53,8; 63,7) v porovnání s 5,0 % (95% CI: 3,0; 7,7) pacientů užívajících placebo. Absolutní rozdíl v objektivní odpovědi v měkkých tkáních mezi rameny s enzalutamidem a placebem byl [53,9 % (95% CI: 48,5 %, 59,1 %), p < 0,0001]. Kompletní léčebné odpovědi byly hlášeny u 19,7 % pacientů léčených enzalutamidem v porovnání s 1,0 % pacientů léčených placebem a částečné odpovědi na léčbu byly hlášeny u 39,1 % pacientů léčených enzalutamidem versus 3,9 % pacientů léčených placebem.

Enzalutamid významně snížil riziko první skeletální příhody o 28 % [HR = 0,718 (95% CI: 0,61; 0,84), p < 0,0001]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo chirurgický výkon na kostech kvůli karcinomu prostaty, patologická fraktura, komprese míchy nebo změna antineoplastické terapie kvůli léčbě kostní bolesti. Analýza zahrnovala 587 skeletálních příhod, z nichž 389 příhod (66,3 %) představovalo radiační léčbu, 79 příhod (13,5 %) kompresi míchy, 70 příhod (11,9 %) patologickou frakturu, 45 příhod (7,6 %) změnu antineoplastické terapie kvůli léčbě kostní bolesti a 22 příhod (3,7 %) chirurgický zákrok na kostech.

U pacientů léčených enzalutamidem byl prokázán významně vyšší celkový výskyt odpovědi PSA (definované jako ≥ 50% snížení od výchozí hodnoty) v porovnání s pacienty užívajícími placebo, a to 78,0 % versus 3,5 % (rozdíl = 74,5 %, p < 0,0001).

Medián dogrese PSA podle PCWG2 kritérií byl 11,2 měsíců pro pacienty léčené enzalutamidem a 2,8 měsíců pro pacienty, kteří užívali placebo [HR = 0,17 (95% CI: 0,15; 0,20),  $p < 0,0001$ ].

Při léčbě enzalutamidem došlo ke snížení rizika zhoršení celkového skóre FACT-P o 37,5 % v porovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ). Medián doby do zhoršení FACT-P skóre byl 11,3 měsíců ve skupině s enzalutamidem a 5,6 měsíců ve skupině s placebem.

*Studie CRPC2 (AFFIRM) (pacienti s metastazujícím CRPC, kteří již dříve podstoupili chemoterapii)*

Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s metastazujícím CRPC, kteří dostávali docetaxel, užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii, byla hodnocena v randomizované, placebem kontrolované, multicentrické klinické studii fáze 3. Celkem 1 199 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k perorálnímu užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně ( $n = 800$ ), nebo placebo jednou denně ( $n = 399$ ). Pacientům bylo povoleno, ale nebylo vyžadováno, aby užívali prednison (povolená maximální denní dávka činila 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu). Pacienti randomizovaní do jakékoli z těchto skupin pokračovali v léčbě až dogrese onemocnění (definované jako potvrzená radiografická progresse nebo výskyt skeletální příhody) a zahájení nové systémové antineoplastické léčby, nepříjemné toxicity, nebo odstoupení ze studie.

Následující demografické údaje pacientů a základní charakteristiky onemocnění byly mezi léčenými skupinami vyrovnané. Medián věku byl 69 let (rozmezí 41–92) a rasové rozdělení bylo 93 % bělochů, 4 % černochů, 1 % Asiatů a 2 % ostatních. Hodnocení účinnosti podle ECOG skóre činilo 0–1 u 91,5 % pacientů a 2 u 8,5 % pacientů; 28 % mělo průměrné skóre bolesti pomocí stručných dotazníků bolesti (Brief Pain Inventory)  $\geq 4$  (pacientem hlášená střední nejhorší bolest v průběhu předchozích 24 hodin počítaná po dobu sedm dní před randomizací). Většina (91 %) pacientů měla metastázy v kostech a 23 % mělo viscerální metastázy v plicích a/nebo játrech. Při vstupu do studie mělo 41 % randomizovaných pacientů pouze progresi PSA, zatímco 59 % pacientů mělo radiografickou progresi. Padesát jedno procento (51 %) pacientů bylo na počátku léčby léčeno bisfosfonáty.

Ze studie AFFIRM byli vyloučeni pacienti se zdravotními potížemi, které je mohly predisponovat k epileptickým záchvatům (viz bod 4.8), a pacienti užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují práh pro vznik epileptických záchvatů, stejně jako pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním, jako je nekontrolovaná hypertenze, nedávno prodělaný infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris, selhání srdce funkční třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (pokud ejekční frakce nebyla  $\geq 45$  %), klinicky významné komorové arytmie nebo AV blokáda (bez permanentního kardiostimulátoru).

Protokolem předem specifikovaná předběžná analýza po 520 úmrtích ukázala statisticky významnou převahu v celkovém přežití u pacientů léčených enzalutamidem ve srovnání s placebem (tabulka 6 a obrázky 12 a 13).

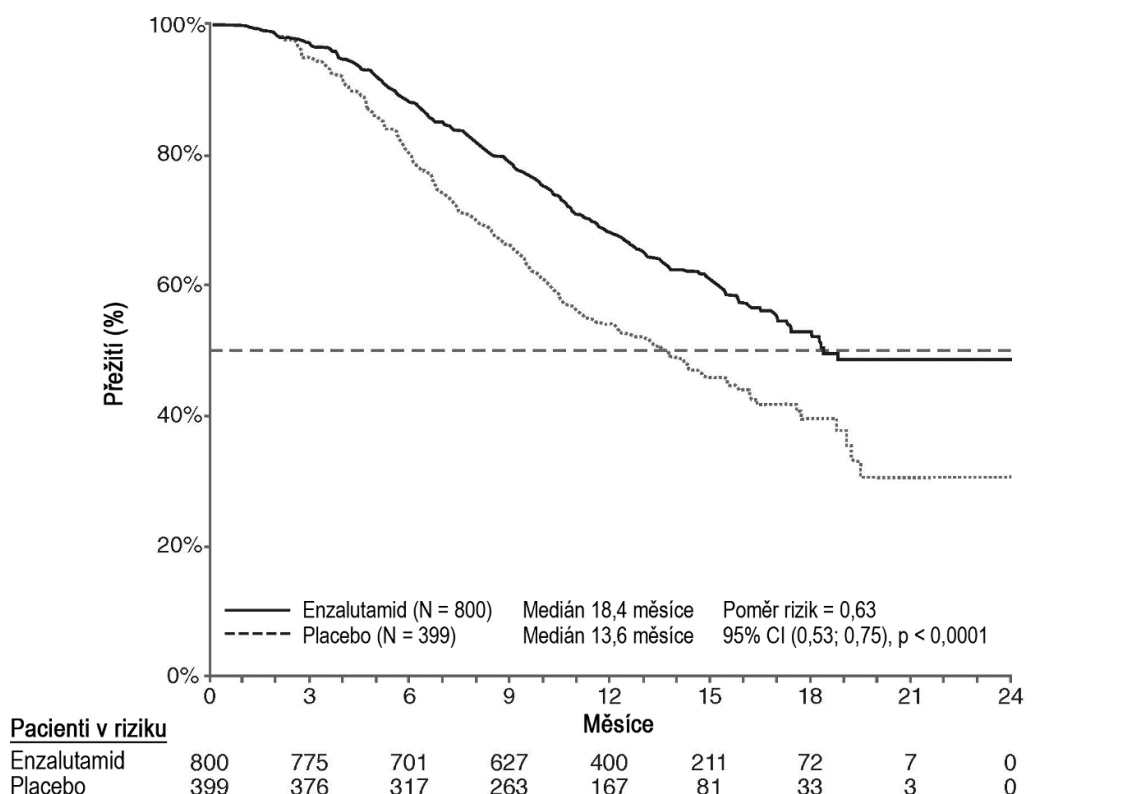
**Tabulka 6: Celkové přežití pacientů léčených buď enzalutamidem, nebo placebem ve studii AFFIRM (analýza intent-to-treat)**

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

NR = nedosaženo.

1. p-hodnota je odvozena od log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre výkonnosti (0–1 vs. 2)

- a průměrného skóre bolesti (<4 vs. ≥4).
2. Poměr rizik je odvozen od stratifikovaného proporcionálního modelu rizika. Poměr rizik < 1 favorizuje enzalutamid.



**Obrázek 12: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95 % interval spolehlivosti (CI – confidence interval)**

Podskupina	Počet pacientů Enzalutamid/Placebo		Poměr rizika úmrtí (95%CI)	Celková střední hodnota přežití (més.) Enzalutamid/Placebo
Všichni pacienti	800/399		0,63 (0,53–0,75)	18,4/13,6
Věk				
< 65	232/130		0,63 (0,46–0,87)	–/12,4
≥ 65	568/269		0,63 (0,51–0,78)	18,4/13,9
Výchozí ECOG skóre účinnosti				
0–1	730/367		0,62 (0,52–0,75)	–/14,2
2	70/32		0,65 (0,39–1,07)	10,5/7,2
Výchozí střední skóre bolesti na BPI-SF (otázka č. 3)				
< 4	574/284		0,59 (0,47–0,74)	–/16,2
≥ 4	225/115		0,71 (0,54–0,94)	12,4/9,1
Počet předchozích chemoterapeutických režimů				
1	579/296		0,59 (0,48–0,73)	–/14,2
≥ 2	221/103		0,74 (0,54–1,03)	15,9/12,3
Typ progresse při vstupu do studie				
Pouze PSA progresse	326/164		0,62 (0,46–0,83)	–/19,5
Rentgenologická progresse + PSA progresse	470/234		0,64 (0,52–0,80)	17,3/13,0
Výchozí hodnota PSA				
≤ střední hodnota (111,2 µg/l)	412/188		0,67 (0,50–0,89)	–/19,2
> střední hodnota (111,2 µg/l)	388/211		0,62 (0,50–0,78)	15,3/10,3
Výchozí hodnota LDH				
≤ střední hodnota (211 IU/l)	411/192		0,63 (0,46–0,86)	–/19,2
> střední hodnota (211 IU/l)	389/205		0,61 (0,50–0,76)	12,4/8,5
Celkové Gleason skóre v době stanovení diagnózy				
≤ 7	360/175		0,67 (0,51–0,88)	18,4/14,8
≥ 8	366/193		0,60 (0,47–0,76)	18,2/11,3
Viscerální onemocnění plic nebo jater při screeningu				
Ano	196/82		0,78 (0,56–1,09)	13,4/9,5
Ne	604/317		0,56 (0,46–0,69)	–/14,2

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

### **Obrázek 13: Celkové přežití podle podskupin ve studii AFFIRM – poměr rizik a 95% interval spolehlivosti**

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

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

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

Medián do první skeletální příhody činil 16,7 měsíců u pacientů léčených enzalutamidem a 13,3 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,69 (95% CI: 0,57, 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Skeletální příhoda byla definována jako radiační terapie nebo operace kostí, patologická fraktura kostí, komprese míchy nebo změna protinádorové terapie k léčbě bolesti kostí. Analýza zahrnovala 448 skeletálních příhod, z nichž 277 příhod (62 %) bylo ozařování kostí, 95 příhod (21 %) byly komprese míchy, 47 příhod (10 %) byly patologické zlomeniny kostí, 36 příhod (8 %) byly změny v protinádorové terapii k léčbě bolesti kostí a 7 příhod (2 %) byly operace kostí.

#### *Studie 9785-CL-0410 (enzalutamid po abirateronu u pacientů s metastazujícím CRPC)*

Jednoramenná studie s 214 pacienty s progredujícím metastazujícím CRPC, kteří po léčbě abirateron-acetátem plus prednisonem, která trvala nejméně 24 týdnů, dostávali enzalutamid (160 mg jednou denně). Medián rPFS (přežití bez radiografické progrese – primární cílový parametr studie) byl 8,1 měsíce (95% CI: 6,1; 8,3). Medián OS nebyl dosažen. PSA odpověď (definovaná jako  $\geq 50$  % pokles vůči výchozí hodnotě) byla 22,4 % (95% CI: 17,0; 28,6). U 69 pacientů, kteří dříve dostávali chemoterapii, byl medián rPFS 7,9 měsíců (95% CI: 5,5; 10,8). Odpověď PSA byla 23,2 % (95% CI: 13,9; 34,9). U 145 pacientů, kteří dříve nedostávali chemoterapii, byl medián rPFS 8,1 měsíce (95% CI: 5,7; 8,3). Odpověď PSA byla 22,1 % (95% CI: 15,6; 29,7).

Ačkoliv byla odpověď u některých pacientů léčených enzalutamidem po abirateronu limitovaná, důvod tohoto zjištění není v současné době znám. Design studie nemohl ani identifikovat pacienty, kteří mohou pravděpodobně profitovat, ani pořadí, v kterém by měly být enzalutamid a abirateron optimálně podávány.

#### Starší pacienti

Z 5 110 pacientů v kontrolovaných klinických studiích, kteří dostávali enzalutamid, bylo 3 988 pacientů (78 %) ve věku 65 let a vyšším a 1 703 pacientů (33 %) bylo ve věku 75 let a vyšším. U těchto starších pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti ve srovnání s mladšími pacienty.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím enzalutamid u všech podskupin pediatrické populace

u karcinomu prostaty (informace o použití u dětí - viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enzalutamid je špatně rozpustný ve vodě. Rozpustnost enzalutamidu je zvyšována emulgátorem/detergentem glyceromakrogol-oktanodekanoátem. V preklinických studiích byla absorpce enzalutamidu zvyšována rozpuštěním v glyceromakrogol-oktanodekanoátu.

Farmakokinetika enzalutamidu byla hodnocena u pacientů s karcinomem prostaty a u zdravých mužských subjektů. Průměrný terminální poločas rozpadu ( $t_{1/2}$ ) u enzalutamidu u pacientů po jedné perorální dávce je 5,8 dne (v rozmezí od 2,8 do 10,2 dnů) a ustáleného stavu je dosaženo přibližně za jeden měsíc. Při každodenním perorálním podání se enzalutamid akumuluje přibližně 8,3násobně v porovnání s jednou dávkou. Denní kolísání plazmatických koncentrací jsou nízká (poměr minimálních a maximálních hodnot – peak-to-trough- je 1,25). Ke clearance enzalutamidu dochází hlavně prostřednictvím metabolismu v játrech, přičemž vzniká aktivní metabolit, který je srovnatelně aktivní jako enzalutamid a cirkuluje přibližně ve stejných plazmatických koncentracích jako enzalutamid.

### Absorpce

Perorální absorpce potahovaných tablet enzalutamidu byla hodnocena u zdravých mužských dobrovolníků po jedné dávce 160 mg potahovaných tablet enzalutamidu a k predikci farmakokinetického profilu v ustáleném stavu byly použity farmakokinetické modelování a simulace. Na základě těchto predikcí a dalších podpůrných dat bylo stanoveno, že medián do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) enzalutamidu činí 2 hodiny (rozpětí od 0,5 do 6 hodin) a že farmakokinetické profily enzalutamidu a jeho aktivních metabolitů v ustáleném stavu jsou u potahovaných tablet a měkkých tobolek enzalutamidu podobné.

Po perorálním podání měkké tobolky (enzalutamid 160 mg denně) u pacientů s metastazujícím CRPC jsou v ustáleném stavu průměrné hodnoty  $C_{max}$  v plazmě pro enzalutamid 16,6  $\mu\text{g/ml}$  (23 % variační koeficient [CV]) a pro jeho aktivní metabolit 12,7  $\mu\text{g/ml}$  (30 % CV).

Na základě balanční studie celkového příjmu a výdeje u člověka se perorální absorpce enzalutamidu odhaduje nejméně na 84,2 %. Enzalutamid není substrátem efluxních transportérů P-gp nebo BCRP.

Jídlo nemá klinicky významný účinek na míru absorpce. V klinických studiích byl enzalutamid podáván bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

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

Enzalutamid se z 97 % až 98 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin. Aktivní metabolit je z 95 % vázán na plazmatické proteiny. *In vitro* nedošlo k vytěšňování proteinové vazby mezi enzalutamidem a dalšími vysoce vázanými léčivými přípravky (warfarin, ibuprofen a kyselina salicylová).

### Biotransformace

Enzalutamid je rozsáhle metabolizován. V lidské plazmě existují dva hlavní metabolity: N-desmethylenzalutamid (aktivní) a derivát kyseliny karboxylové (neaktivní). Enzalutamid je metabolizován cytochromem CYP2C8 a v menším rozsahu CYP3A4/5 (viz bod 4.5), které oba hrají roli v tvorbě aktivního metabolitu. *In vitro* se N-desmethylenzalutamid metabolizuje na metabolit kyseliny karboxylové pomocí karboxylesterázy 1, která rovněž hraje menší úlohu v metabolismu enzalutamidu na metabolit

karboxylové kyseliny. N-desmethylenzalutamid nebyl metabolizován CYP *in vitro*.

Za podmínek klinického použití je enzalutamid silný induktor cytochromu CYP3A4, středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19 a nemá žádný klinicky významný účinek na CYP2C8 (viz bod 4.5).

### Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance (Cl/F) enzalutamidu se u pacientů pohybuje mezi 0,520 a 0,564 l/h.

Po perorálním podání  $^{14}\text{C}$ -enzalutamidu je 84,6 % radioaktivity vyloučeno do 77 dní po dávce: 71,0 % je vyloučeno močí (převážně v podobě neaktivního metabolitu se stopovým množstvím enzalutamidu a aktivního metabolitu) a 13,6 % je vyloučeno stolicí (0,39 % dávky jako nezměněný enzalutamid).

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid není substrátem pro OATP1B1, OATP1B3, nebo OCT1 a N-desmethylenzalutamid není substrátem pro P-gp nebo BCRP.

Údaje *in vitro* ukazují, že enzalutamid a jeho hlavní metabolity neinhibují následující transportéry v klinicky relevantních koncentracích: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 nebo OAT1.

### Linearita

Při dávkách v rozmezí od 40 do 160 mg nebyly pozorovány žádné závažné odchylky od proporcionality dávky. V ustáleném stavu hodnoty  $C_{\min}$  enzalutamidu a aktivního metabolitu zůstaly u jednotlivých pacientů po dobu více než jednoho roku chronické terapie konstantní, což prokazuje časově lineární farmakokinetiku, jakmile je jednou dosaženo ustáleného stavu.

### Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální studie enzalutamidu při poruše funkce ledvin. Pacienti s hladinou sérového kreatininu  $> 177 \mu\text{mol/l}$  (2 mg/dl) byli z klinických studií vyloučeni. Na základě populační farmakokinetické analýzy není nutná úprava dávky u pacientů s vypočítanými hodnotami clearance kreatininu ( $\text{Cl}_{\text{CR}} \geq 30 \text{ ml/min}$  (odhadnutými podle vzorce Cockcrofta a Gaulta). Enzalutamid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Cl}_{\text{CR}} < 30 \text{ ml/min}$ ) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin a při léčbě těchto pacientů se doporučuje opatrnost. Není pravděpodobné, že by enzalutamid byl významně eliminován při intermitentní hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze.

### Porucha funkce jater

Porucha funkce jater nemá výrazný vliv na celkovou expozici enzalutamidu nebo jeho aktivních metabolitů. Nicméně poločas enzalutamidu byl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty zdvojnásoben (10,4 dnů v porovnání k 4,7 dnům), pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních.

Farmakokinetika enzalutamidu byla zkoumána u subjektů s výchozí lehkou ( $n = 6$ ), středně těžkou ( $n = 8$ ) nebo těžkou ( $n = 8$ ) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A, B, resp. C) a u 22 odpovídajících kontrolních subjektů s normální funkcí jater. V porovnání se zdravými kontrolními subjekty se po jednorázové perorální dávce 160 mg enzalutamidu u subjektů s lehkou poruchou jater hodnota AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a  $C_{\max}$  o 24 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 29 %, resp.  $C_{\max}$  klesla o 11 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 5 % a  $C_{\max}$  klesla o 41 %. V součtu nevázaného enzalutamidu a nevázaného aktivního metabolitu se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila AUC o 14 % a  $C_{\max}$  o 19 %, u subjektů se středně těžkou poruchou jater se AUC zvýšila o 14 % a  $C_{\max}$  klesla o 17 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater se AUC enzalutamidu zvýšila o 34 % a  $C_{\max}$  klesla o 27 % v porovnání se zdravými kontrolními subjekty.

### Rasa

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích (>75 %) byli běloši. Na základě farmakokinetických údajů ze studií u japonských a čínských pacientů s karcinomem prostaty nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi populacemi. K vyhodnocení potenciálních rozdílů ve farmakokinetice enzalutamidu u jiných ras není dostatek údajů.

### Starší pacienti

Ve farmakokinetické analýze starší populace nebyl shledán žádný klinicky relevantní vliv věku na farmakokinetiku enzalutamidu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Léčba enzalutamidem u březích myší vedla ke zvýšené incidenci úmrtí embryí a plodů a k externím a skeletálním změnám. Studie fertility s enzalutamidem nebyly provedeny, ale ve studiích u potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly zjištěny atrofie, aspermie/hypospermie a hypertrofie/hyperplazie reprodukčního systému v souladu s farmakologickou aktivitou enzalutamidu. Ve studiích u myší (4 týdny), potkanů (4 a 26 týdnů) a psů (4, 13 a 39 týdnů) byly ve spojení s enzalutamidem pozorovány změny u reprodukčních orgánů, a to pokles hmotnosti orgánů s atrofií prostaty a nadvarlete. Hypertrofie a/nebo hyperplazie Leydigových buněk byly pozorovány u myší (4 týdny) a psů (39 týdnů). Další změny reprodukčních tkání zahrnovaly hypertrofii/hyperplazii hypofýzy a atrofiu semenných váčků u potkanů a testikulární hypospermii a degeneraci semenných tubulů u psů. Rozdíly mezi pohlavími byly zaznamenány u prsních žláz potkanů (atrofie u samců a lobulární hyperplazie u samic). Změny u reprodukčních orgánů u obou druhů byly konzistentní s farmakologickou aktivitou enzalutamidu a k jejich odeznění nebo částečné úpravě došlo po 8týdenním období zotavení. Ani u jednoho z těchto druhů zvířat nebyly žádné další významné změny v klinické patologii nebo histopatologii v jakémkoliv dalším orgánovém systému, včetně jater.

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

Studie u laktujících potkanů ukázaly, že enzalutamid nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u potkanů. Po perorálním podání radioaktivně značeného  $^{14}\text{C}$  enzalutamidu laktujícím potkanům v dávce 30 mg/kg (~1,9násobek maximální dávky indikované u člověka) byla maximální radioaktivita v mateřském mléce dosažena za 4 hodiny po podání a byla 3,54krát vyšší než v plazmě. Výsledky studie také ukázaly, že enzalutamid a/nebo jeho metabolity jsou transferovány do tkání mláďat potkanů mateřským mlékem a následně eliminovány.

Enzalutamid nebyl genotoxický ve standardním souboru testů *in vitro* a *in vivo*. V 6měsíční studii u transgenních myší rasH2 neprokázal enzalutamid kancerogenní potenciál (absence neoplastických nálezů) při dávkách až 20 mg/kg denně ( $\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g.h/ml}$ ), které měly za následek plazmatickou expozici podobnou klinické expozici ( $\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g.h/ml}$ ) u pacientů s mCRPC dostávajících 160 mg denně.

Každodenní podávání enzalutamidu potkanům po dobu dvou let vedlo ke zvýšenému výskytu neoplastických nálezů. Mezi ně patřil benigní thymom, fibroadenom v mléčných žlázách, benigní nádory z Leydigových buněk ve varlatech a uroteliální papilom a karcinom močového měchýře u samců; benigní nádor z granulózových buněk ve vaječnících u samic a adenom v pars distalis hypofýzy u obou pohlaví.

Význam thymomu, adenomu hypofýzy, fibroadenomu mléčné žlázy a ani uroteliálního papilomu a karcinomu močového měchýře pro člověka nelze vyloučit.

Enzalutamid nebyl *in vitro* fototoxický.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelózy

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Magnesium-stearát (E 470b)

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)

Makrogol

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC//Al blistr

HDPE lahvička s vysoušedlem (silikagel), uzavřená dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s indukčním tepelným těsněním.

#### Velikosti balení pro 40mg potahované tablety:

##### *Blistr:*

- 28 nebo 112 potahovaných tablet (v blistru nebo blistru v papírovém pouzdru)
- 28x1 nebo 112x1 potahovaná tableta (v perforovaném jednodávkovém blistru)

##### *Lahvička:*

- 112 potahovaných tablet

#### Velikosti balení pro 80mg potahované tablety:

##### *Blistr:*



- 14 nebo 56 potahovaných tablet (v blistru nebo blistru v papírovém pouzdru)
- 14x1 nebo 56x1 potahovaná tableta (v perforovaném jednodávkovém blistru)

*Lahvička:*

- 56 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

S přípravkem Enzalutamid Sandoz nesmí zacházet jiné osoby než pacient a jeho pečovatelé. Na základě jeho mechanismu působení a embryofetální toxicity pozorované u myší může přípravek Enzalutamid Sandoz poškodit vyvíjející se plod. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, nesmí manipulovat s rozlomenými nebo poškozenými tabletami přípravku Enzalutamid Sandoz bez ochrany, např. rukavic, viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti. Potahované tablety se nesmí kousat, dělit nebo drtit.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Enzalutamid Sandoz 40 mg: 44/123/23-C

Enzalutamid Sandoz 80 mg: 44/124/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. 9. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 1. 2026