

ČAS JE TO, NA ČOM ZÁLEŽÍ



CHRÁŇME ICH VZÁCNÝ ČAS

XTANDI v 1. línii liečby mCRPC oddiali použitie chemoterapie*¹

XTANDI u pacientov s mCRPC signifikantne predlžuje celkové prežitie pri zachovaní kvality života*^{1,2}



* v porovnaní s placebom. Referencie: 1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33. 2. Lortot Y et al. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509-521.
Neoddeliteľnou súčasťou tejto inzercie je skrátená informácia o lieku. V tejto publikácii informáciu o lieku nájdete na nasledujúcej strane.

Skrátená informácia o lieku Xtandi - 40 mg filmom obalené tablety (enzalutamid). Indikácie: Liečba vysoko rizikového nemetastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (CRPC) u dospelých mužov; liečba metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgénnej depriváčnej terapie, u ktorých doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia; liečba metastázujúceho CRPC u dospelých mužov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby alebo po liečbe docetaxelom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 160 mg enzalutamidu (štyri 40 mg filmom obalené tablety) podaná perorálne jedenkrát denne. Počas liečby pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní, sa má pokračovať v liekovej kastrácii analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizujúci hormón (LHRH). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu potencionálne otehotnieť. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Riziko epileptického záchvatu: užívanie enzalutamidu býva spájané s epileptickým záchvatom. Rozhodnutie či pokračovať v liečbe u pacientov, u ktorých došlo k vzniku záchvatu, sa má zvážiť v prípade prípadu. **Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie:** Zriedkavo boli hlásené prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) u pacientov liečených Xtandi. PRES je zriedkavá reverzibilná neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať rýchlo sa rozvíjajúcimi príznakmi vrátane epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmätenosti, slepoty, iných vizuálnych porúch a neurologických porúch s hypertenziou alebo bez nej. Diagnóza PRES si vyžaduje potvrdenie zobrazovacím vyšetrením mozgu, prednostne magnetickou rezonanciou (MRI). U pacientov, u ktorých sa vyskytol PRES sa odporúča prerušenie liečby Xtandi. **Súbežné použitie s ďalšími liekmi:** Enzalutamid je silný enzýmový induktor a môže spôsobiť stratu účinnosti mnohých bežne používaných liekov. Preto sa majú pred začiatkom liečby enzalutamidom skontrolovať súbežne používané lieky. Obvykle je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu enzalutamidu s liekmi, ktoré sú senzitivnými substrátmi mnohých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov, ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a ak nie je možné urobiť jednoduchú zmenu dávkovania na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií. Treba sa vyhybať súbežnému podávaniu lieku s warfarínom a antikoagulantmi kumarínového typu. Ak sa Xtandi podáva súbežne s antikoagulantom metabolizovaným CYP2C9 (ako sú warfarín alebo acenokumarol), je potrebné dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). **Porucha funkcie obličiek:** Opatrnosť je potrebná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože enzalutamid nebol v tejto skupine pacientov skúmaný. **Ťažká porucha funkcie pečene:** Predĺžený biologický polčas enzalutamidu bol pozorovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, čo asi súviselo so zvýšenou distribúciou v tkanivách. Klinický význam tohto pozorovania zostáva neznámy. Predpokladá sa ale predĺžený čas na dosiahnutie rovnovážneho stavu koncentrácií, a že sa môže predĺžiť čas maximálneho farmakologického účinku, rovnako ako čas nástupu a poklesu indukcie enzýmov. **Nedávne kardiovaskulárne poruchy:** Klinické štúdie 3. fázy nezahŕňali pacientov s nedávnym infarktom myokardu (počas posledných 6 mesiacov) alebo nestabilnou angínou (počas posledných 3 mesiacov), srdcovým zlyhávaním III. alebo IV. triedy podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) s výnimkou ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) $\geq 45\%$, bradykardiou alebo nekontrolovanou hypertenziou. To je potrebné vziať do úvahy pri predpisovaní Xtandi týmto pacientom. **Androgén - depriváčna liečba môže predĺžovať QT interval:** Pred začiatkom liečby Xtandi má lekár zvážiť pomer prínosu a rizika, vrátane rizika Torsade de pointes, u pacientov s rizikovými faktormi na predĺženie QT intervalu v anamnéze a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predĺžovať QT interval. **Použitie s chemoterapiou:** Bezpečnosť a účinnosť súbežného použitia Xtandi s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená. Súbežné podávanie enzalutamidu nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku intravenózne podávaného docetaxelu, nemožno však vylúčiť zvýšenie výskytu neutropénie vyvolanej docetaxelom. **Reakcie precitlivenosti:** Pri enzalutamide boli pozorované reakcie precitlivenosti prejavujúce sa príznakmi, ako napríklad vyrážka alebo opuch tváre, jazyka, pery alebo hltana. **Klinicky významné varovanie: Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Xtandi má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože boli hlásené psychické a neurologické príhody, vrátane epileptického záchvatu. Pacienti majú byť poučení o možnom riziku výskytu psychickej alebo neurologickej príhody pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Nevykonali sa žiadne štúdie preukazujúce účinky enzalutamidu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Súhrn profilu bezpečnosti: Najčastejšie nežiaduce reakcie sú asténia/únava, návaly tepla, zlomeniny a hypertenzia. Medzi ďalšie významné nežiaduce reakcie patria pád, porucha kognitívnych funkcií a neutropénia. Epileptický záchvat sa vyskytol u 0,4 % pacientov liečených enzalutamidom, 0,1 % pacientov užívajúcich placebo a 0,3 % pacientov liečených bikalutamidom. Boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES) u pacientov liečených enzalutamidom. **Prehľad nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke:** Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú zoradené podľa frekvencie výskytu. Kategórie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v klesajúcom poradí závažnosti.

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: leukopénia, neutropénia. Neznáme*: trombocytopenia.
Poruchy imunitného systému	Neznáme*: opuch tváre, opuch jazyka, opuch pery, opuch hltana.
Psychické poruchy	Časté: úzkosť. Menej časté: zraková halucinácia.
Poruchy nervového systému	Časté: bolesť hlavy, zhoršenie pamäti, amnézia, poruchy pozornosti, syndróm nepokojných nôh. Menej časté: poruchy kognitívnych funkcií, epileptický záchvat [†] . Neznáme*: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: ischemická choroba srdca [†] . Neznáme*: predĺženie QT intervalu.
Poruchy ciev	Veľmi časté: návaly tepla, hypertenzia.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme*: nauzea, vracanie, hnačka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: suchá koža, svrbenie. Neznáme*: vyrážka.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté: zlomeniny [†] . Neznáme*: myalgia, svalové spazmy, svalová slabosť, bolesť chrbta.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté: gynecomastia.
Celkové poruchy	Veľmi časté: asténia/únava.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: pád.

* Spontánne hlásenia z praxe po uvedení lieku na trh. [†] Podľa hodnotenia podľa zúžených štandardizovaných otázok MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahŕňajú záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, fokálne diskognitívne záchvaty, parciálne záchvaty a status epilepticus. Toto zahŕňa aj zriedkavé prípady záchvatu s komplikáciami vedúcimi k smrti. [†] Podľa hodnotenia na základe zúžených štandardizovaných otázok MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „iná ischemická choroba srdca“ zahŕňajú tieto preferované termíny pozorované najmenej u dvoch pacientov v randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3: angína pectoris, koronárne ochorenie, infarkty myokardu, akútny infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, nestabilná angína pectoris, ischémia myokardu a artérioskleróza koronárnej tepny. [†] Zahŕňa všetky preferované termíny so slovom „zlomenina“ kosti.

Popis vybraných nežiaducich reakcií: Epileptický záchvat: V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytol epileptický záchvat u 13 pacientov (0,4 %) z 3 179 pacientov liečených dennou dávkou 160 mg enzalutamidu, zatiaľ čo epileptický záchvat sa vyskytol u jedného pacienta (0,1 %) dostávajúceho placebo a jedného pacienta (0,3 %) dostávajúceho bikalutamid. Dávka sa zdá byť dôležitým prediktorom rizika záchvatu, čo vyplýva z predklinických údajov a údajov zo štúdie s eskaláciou dávky. Pacienti s predchádzajúcim epileptickým záchvatom alebo rizikovými faktormi záchvatu boli vylúčení z kontrolovaných klinických štúdií. V klinickom skúšaní 9785-CL-0403 (UPWARD) s jednou skupinou na posúdenie výskytu záchvatov u pacientov s predisponujúcimi faktormi záchvatu (z ktorých 1,6 % malo záchvaty v anamnéze) sa u 8 z 366 (2,2 %) pacientov liečených enzalutamidom vyskytli záchvaty. Medián trvania liečby bol 9,3 mesiaca. Mechanizmus, akým enzalutamid môže znižovať prah pre vznik záchvatu nie je známy, ale mohol by súvisieť s údajmi z *in vitro* štúdií, ktoré ukázali, že enzalutamid a jeho aktívny metabolit sa viažu na aktivitu GABA-chloridového kanála a môžu ju inhibovať. **Ischemická choroba srdca:** V randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa ischemická choroba srdca vyskytla u 2,5 % pacientov liečených enzalutamidom plus ADT v porovnaní s 1,3 % pacientov liečených placebom plus ADT. Hlásenie podozrenia na nežiaduce reakcie: Hlásenie podozrenia na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08, Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>. **Zatriedenie lieku podľa spôsobu výdaja:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Posledná revízia textu:** 23. október 2018. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Holandsko. **Pred predpísaním lieku, sa prosím, obozrňte s úplnou informáciou o lieku u súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na webovej stránke:** https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242&lie_nazov=xtandi&atc_nazov=&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&drz_kod=. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka, Galvániho 15/C, 821 04 Bratislava, www.astellas.com/sk. Astellas Pharma s.r.o. so sídlom Rohanské nábřeží 678/29, Karlín, 186 00 Praha 8, IČO: 26432765, zapísaná v Obchodnom registri vedenom Okresným sudom Praha, oddiel C, vložka č. 81789. Dátum vypracovania materiálu: 08/2020