

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНЗАЛУТАМІД
(ENZALUTAMID)

Склад:

діюча речовина: enzalutamide;

1 капсула містить ензалутаміду 40 мг;

допоміжні речовини: каприлокапроїлмакроголлгіцериди, бутилгідроксіанізол (Е 320), бутилгідрокситолуол (Е 321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), чорнила для друку.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Розвиток злоякісної пухлини передміхурової залози залежить від наявності андрогенів і реагує на пригнічення активності андрогенних рецепторів на клітинах пухлини. Незважаючи на низькі чи дуже низькі рівні андрогенів в плазмі крові, що не визначаються, активність андрогенних рецепторів на клітинах пухлини продовжує сприяти прогресуванню хвороби. Стимуляція росту пухлинних клітин за допомогою андрогенних рецепторів вимагає їх транслокації в ядро клітини і зв'язування з ДНК. Ензалутамід є потужним інгібітором андрогенних рецепторів, який блокує декілька етапів сигнального шляху андрогенних рецепторів. Ензалутамід конкурентно інгібує зв'язування андрогенів з андрогенними рецепторами, пригнічує ядерну транслокацію активованих рецепторів і пригнічує зв'язування активованих рецепторів андрогенів з ДНК, навіть в умовах надлишкової експресії андрогенних рецепторів і в клітинах пухлини, резистентних до антиандрогенів. Лікування ензалутамідом пригнічує ріст клітин пухлини передміхурової залози і може індукувати загибель клітин і регресію пухлини. В ході доклінічних досліджень у ензалутаміду була відсутня активність агоніста андрогенних рецепторів.

Фармакодинамічні властивості.

В ході III фази клінічного дослідження за участю пацієнтів після неефективної хіміотерапії доцетакселом у 54% пацієнтів, які отримували ензалутамід, порівняно з 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось щонайменше 50%-не зниження рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) порівняно з вихідним рівнем.

Клінічна ефективність і безпека

Ефективність ензалутаміду була встановлена у двох рандомізованих, плацебо-контрольованих, багатоцентрових клінічних дослідженнях III фази [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] у пацієнтів із прогресуванням метастатичного раку передміхурової залози на фоні невдалої андрогендеприваційної терапії (при застосуванні аналога лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ) або після білатеральної орхіектомії). В дослідженні PREVAIL брали участь пацієнти, які не отримували лікування із застосуванням хіміотерапії; а в дослідженні AFFIRM брали участь пацієнти, які отримували до цього доцетаксел. Всі пацієнти продовжували застосувати аналоги ЛГРГ або перенесли білатеральну орхіектомію. В досліджуваній групі лікарський засіб Ензалутамід застосовувався перорально в дозі 160 мг на добу. В обох клінічних дослідженнях пацієнти отримували плацебо в контрольній групі; пацієнтам також

дозволялось, але не вимагалось застосування преднізолону (максимальна допустима добова доза преднізолону 10 мг чи еквівалентна доза).

Зміни рівня ПСА не завжди визначають клінічну ефективність. Таким чином, в обох дослідженнях було рекомендовано, щоб пацієнти продовжували приймати призначену терапію до появи у них симптомів, що відповідають критеріям вибування з дослідження, як зазначається нижче для кожного дослідження.

Дослідження MDV3100-03 (PREVAIL)(пацієнти, які не отримували хіміотерапію)

Загалом 1717 пацієнтів без симптомів або з помірно вираженими симптомами були рандомізовані 1:1 в групі ензалутаміду в дозі 160 мг 1 раз на добу (N = 872) або плацебо 1 раз на добу (N = 845). В дослідження включалися пацієнти з вісцеральними метастазами, з наявністю помірно вираженої та вираженої серцевої недостатності [клас I або II хронічної серцевої недостатності за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA)] в анамнезі, та пацієнти, які приймали препарати, що можуть знижувати судомний поріг. З дослідження виключалися пацієнти з судомами в анамнезі або станом, що може сприяти виникненню судом, та пацієнти з помірним або вираженим болем, викликаним раком передміхурової залози. Лікування в дослідженні продовжувалося до прогресування захворювання (наявність радіографічної прогресії, ускладнення з боку кісток або клінічного прогресування) і початку або цитотоксичної терапії, або лікування іншим досліджуваним препаратом чи до розвитку непереносимої токсичності.

Дані пацієнтів та вихідні характеристики захворювання були збалансовані між групами лікування. Середній вік становив 71 рік (42 – 93 роки). Серед пацієнтів європейці становили 77%, азіати – 10%, афроамериканці – 2%, представники інших рас – 11%. У 68% відмічався бал 0 за шкалою оцінки життєдіяльності ECOG, та у 32% пацієнтів відмічався бал 1 за шкалою ECOG.

У 67% пацієнтів вихідна оцінка болю складала 0 – 1 (відсутність симптомів), а у 32% пацієнтів – 2 – 3 (помірні симптоми) при оцінці згідно з коротким питальником щодо оцінки болю (скорочена форма) (посилення болю за минулі 24 години за шкалою від 0 до 10). Приблизно у 45% пацієнтів на початку дослідження відмічалися захворювання м'яких тканин, а у 12% пацієнтів відмічалися вісцеральні (легені та/або печінка) метастази. Складеними первинними точками були загальна виживаність та виживаність без радіографічної прогресії (рБПВ). В доповнення до первинних точок ефективність оцінювалась за часом до початку цитотоксичної хіміотерапії, загальною відповіддю з боку м'яких тканин, часом до першого кісткового ускладнення, ПСА-відповіддю (зниження $\geq 50\%$ від вихідного рівня), періодом прогресії за рівнем ПСА та періодом погіршення загального бала за шкалою FACT-P.

Радіографічна прогресія оцінювалась при послідовних променевих обстеженнях з використанням критеріїв PCWG2 (для кісткових уражень) та/або RECIST v1.1 (при ураженні м'яких тканин). При оцінці рБПВ використовувалася централізована оцінка радіографічної прогресії.

Аналіз рБПВ, що використовувався централізовано при оцінці радіографічної прогресії.

У проміжному аналізі загальної виживаності при смерті 540 пацієнтів було показано, що при лікуванні ензалутамідом відмічалася статистично достовірне збільшення загальної виживаності в порівнянні з плацебо із зниженням ризику смерті на 29,4% (відношення ризиків (ВР) = 0,706 (95% ДІ: 0,596; 0,837) $p < 0,0001$). Оновлений аналіз проводився при наявності 784 смертельних випадків. Результати оновленого аналізу виживаності [середній період виживання становив 35,3 та 31,3 місяця відповідно, ВР (ДІ 95%) 0,77 (0,67; 0,88, оцінка $p < 0,0002$] відповідали даним проміжного аналізу (середній період виживаності становив 32,4 та 30,2 місяця відповідно), ВВ 0,71 [ДІ 95% (0,60; 0,84; оцінка $p < 0,00041$].

В оновленому аналізі 52 % пацієнтів, які приймали ензалутамід, та 81% пацієнтів, які приймали плацебо, проходили лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, що може продовжувати період загальної виживаності.

У запланованому аналізі рБПВ відмічалось статистично достовірне покращення у групах лікування із зниженням ризику радіографічної прогресії або смерті на 81,4% в групі ензалутаміду [BP – 0,186 (ДІ 95%: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. Прогресія відмічалась у 118 (14%) пацієнтів в групі ензалутаміду та у 321 (40%) пацієнтів в групі плацебо. Медіана рБПВ не була досягнута (ДІ 95%: 3,7; 5,4) в групі плацебо. Однакове покращення рБПВ відмічалось у всіх раніше визначених підгрупах пацієнтів (вік, вихідний статус ECOG, вихідний рівень ПСА та ЛДГ, бал Глісона на момент діагнозу, захворювання внутрішніх органів при скринінгу). У запланованому аналізі рБПВ під час спостереження було показано статистично достовірне покращення у групах лікування із зниженим ризиком радіографічної прогресії або смерті на 69,3% в групі ензалутаміду [BV = 0,307 (95% ДІ: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Медіана рБПВ складала 19,7 місяця в групі ензалутаміду та 5,4 місяця в групі плацебо.

В доповнення до складених первинних показників ефективності статистично достовірне покращення відмічалось за такими проспективно визначеними кінцевими точками.

Медіана часу до початку цитотоксичної хіміотерапії складала 28,0 місяця в групі ензалутаміду та 10,8 місяця в групі плацебо [BP = 0,350; 95% ДІ: (0,303; 0,403), $p < 0,0001$].

Пацієнти з групи ензалутаміду із визначеним захворюванням та наявною об'єктивною відповіддю з боку м'яких тканин становили 58,8% (ДІ 95%: 53,8; 63,7) в порівнянні з 5% (ДІ 95%: 3,0; 7,7) пацієнтів групи плацебо. Абсолютна відмінність в об'єктивній відповіді з боку м'яких тканин між групами ензалутаміду і плацебо складала 53,9% (95% ДІ: 48,5%; 59,1%; $p < 0,0001$). Повна відповідь відмічалась у 19,7% пацієнтів в групі ензалутаміду в порівнянні з 1,0% пацієнтів в групі плацебо, а часткова відповідь відмічалась у 39,1% пацієнтів в групі ензалутаміду проти 3,9% пацієнтів в групі плацебо.

Ензалутамід достовірно знижує ризик першого ускладнення з боку кісток на 28% (BV = 0,718 (95% ДІ: 0,610; 0,844) $p < 0,0001$). Ускладнення з боку кісток визначається як променева терапія або хірургія на кісткових тканинах в зв'язку з раком передміхурової залози, патологічний перелом кісток, здавлення кісткового мозку або зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках. Аналіз включав 587 ускладнень з боку кісток, з яких 389 випадків (66,3%) - внаслідок променевої терапії, 79 випадків (13,5%) – здавлення спинного мозку, 70 випадків (11,9%) – патологічний кістковий перелом, 45 випадків (7,6%) – зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках, 22 випадки (3,7%) – хірургія на кістковій тканині.

У пацієнтів, які отримували ензалутамід, відмічалась достовірно більш висока ПСА-відповідь (визначалась як зниження $\geq 50\%$ від вихідного рівня) в порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо: 78% проти 3,5% (відмінність = 74,5%, $p < 0,0001$).

Медіана часу до прогресії за рівнем ПСА згідно з критеріям PCWG2 складала 11,2 місяця у пацієнтів в групі ензалутаміду та 2,8 місяця - у пацієнтів групи плацебо (BP = 0,169 (ДІ: 95% ДІ : 0,147; 0,195), $p < 0,0001$).

Лікування ензалутамідом знижувало ризик погіршення за шкалою FACT-P на 37,5% в порівнянні з плацебо ($p < 0,001$). Медіана часу до погіршення за шкалою FACT-P складала 11,3 місяця в групі ензалутаміду та 5,6 місяця в групі плацебо.

Дослідження CRPC2 (AFFIRM) (пацієнти, які отримували хіміотерапію)

Ефективність та безпека ензалутаміду у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (КРРПЗ), які отримували доцетаксел та яким проводили орхіектомію, оцінювалась в рандомізованому плацебо-контрольованому, багатоцентровому клінічному дослідженні III фази. 1199 пацієнтів були рандомізовані 2 : 1 в групі застосування ензалутаміду в дозі 160 мг 1 раз на добу (N = 800) або плацебо 1 раз на добу (N = 399). Пацієнти могли приймати преднізолон, але це не було обов'язковим, (максимальна щоденна доза преднізолону або еквівалентна доза складала 10 мг). Пацієнти, рандомізовані в кожену групу, продовжували лікування до прогресування захворювання (наявність радіографічної прогресії або поява кісткового ускладнення) та початку нової системної протипухлинної терапії або до розвитку непереносимої токсичності чи вибування.

Дані пацієнтів та вихідні характеристики захворювання були збалансовані між групами лікування. Середній вік становив 69 років (41 - 92 роки). Серед пацієнтів 93% становили європейці, 4% - афроамериканці, 1% - азіати, та 2% - представники інших рас. У 91,5% пацієнтів відмічався бал за шкалою оцінки життєдіяльності ECOG 0 – 1, а 8,5% пацієнтів мали бал 2 за шкалою ECOG; у 28% пацієнтів бал за оцінкою короткого питальника щодо виникнення болю (скорочена форма) був ≥ 4 (пацієнтами відмічено посилення болю за минулі 24 години, що визначався протягом 7 днів до рандомізації). У більшості пацієнтів (91%) відмічалися метастази в кістки, а у 23% - вісцеральні пошкодження легень та/або печінки. При включенні в дослідження у 41% пацієнтів була прогресія тільки за рівнем ПСА, в той час як у 59% пацієнтів відмічалася прогресія за рентгенологічними даними. При включенні в дослідження 51% пацієнтів отримували біфосфонати.

З дослідження AFFIRM виключалися пацієнти з медичними станами, що могли сприяти виникненню судом (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнти, які приймали препарати, що можуть знижувати судомний поріг, а також пацієнти з клінічно вираженими серцево-судинними захворюваннями, такими як безконтрольна гіпертензія, інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія в минулому, серцева недостатність (клас NYHA III або IV при відсутності фракції викиду $\geq 45\%$), клінічно виражена шлуночкова аритмія або АВ-блокада при відсутності постійного водія ритму).

В дослідженні відмічалася статистично клінічно значима перевага для пацієнтів, які приймали ензалутамід, в порівнянні з пацієнтами, які приймали плацебо (медіана періоду виживаності становила 18,4 та 13,6 місяця відповідно), ВР (ДІ 95%) 0,631 (0,529; 0,752, $p < 0,0001$).

В доповнення до покращення загальної виживаності, що відмічалася, на користь ензалутаміду свідчать і ключові другорядні критерії оцінки (ПСА-прогресія, радіографічна виживаність без прогресування захворювання та час до першого ускладнення з боку кісткової тканини), значення яких статистично значимо відрізнялося від таких при застосуванні плацебо.

Зниження ПСА на 50% чи 90% відмічалася в 54% та 24,8% пацієнтів, які застосовували ензалутамід, та в 1,5% та 0,9% пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,0001$). Середній час прогресування за рівнем ПСА становив 8,3 місяці у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 3 місяці – у пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,0001$).

Радіографічна виживаність без прогресування (оцінка дослідників з використанням критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на терапію (RESICT), версія 1.1, для м'яких тканин або поява 2 або більше уражень кісток на остеосцинтиграфії) складала 8,3 місяця у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 2,9 місяця у пацієнтів, які отримували плацебо (ВР = 0,404; ДІ 95% (0,350; 0,466), $p < 0,0001$). Аналіз включав 216 випадків смерті без документально підтвердження прогресування хвороби та 645 випадків документально підтвердженого прогресування, 303 з яких (47%) були пов'язані з м'якими тканинами, 268 (42%) були обумовлені прогресуванням кісткових метастазів та 74 (11%) були зв'язані з ураженням м'яких та кісткової тканин.

Медіана часу до появи першого ускладнення з боку кісток становила 16,7 місяця у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 13,3 місяця – у пацієнтів, які отримували плацебо (ВР= 0,688; ДІ 95% (0,566; 0,835), $p < 0,0001$). Ускладнення з боку кісток визначалося при променевої терапії або хірургічному втручанні на кісткових тканинах, при наявності патологічного перелому кісток, компресії спинного мозку або зміні протипухлинної терапії для лікування болю в кістках. Аналіз включав 448 ускладнень з боку кісток, 227 з яких (62%) - променева терапія кісток, 95 (21%) – компресія спинного мозку, 47 (10%) – патологічні переломи кісток, 36 (8%) – зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках та 7 (2%) – оперативне втручання на кістці.

Не вивчалася ефективність ензалутаміду у пацієнтів, які отримували абіратенон.

Пацієнти похилого віку.

З 1671 пацієнта, які отримували ензалутамід в дослідженнях III фази 1261 пацієнтів (75%) віком від 65 років та 516 пацієнтів (31%) були віком понад 75 років. У даних пацієнтів похилого

віку та більш молодих пацієнтів не відмічалось жодних відмінностей щодо безпеки та ефективності.

Фармакокінетика.

Ензалутамід погано розчиняється у воді. В даному препараті розчинність збільшена завдяки використанню каприлокапроїлмакрогліцеридів та емульгатора/сурфактанта. В доклінічних дослідженнях абсорбція ензалутаміду збільшувалася при розчиненні в каприлокапроїлмакрогліцеридах.

Фармакокінетика ензалутаміду вивчалась у пацієнтів з раком передміхурової залози та у здорових добровольців. Середній період напіввиведення ($T_{1/2}$) ензалутаміду у пацієнтів після однократного перорального прийому складає 5,8 доби (від 2,8 до 10,2 дня), а рівноважна концентрація досягається приблизно через місяць. При щоденному пероральному застосуванні ензалутамід акумулюється приблизно у 8,3 раза швидше, ніж при застосуванні разової дози. Добові коливання концентрації в плазмі крові незначні (відношення від піка до мінімуму 1,25). Виведення ензалутаміду головним чином здійснюється шляхом печінкового метаболізму з утворенням активного метаболіту, який є таким же активним, як і ензалутамід, і циркулює в плазмі крові приблизно в тій же концентрації, що й ензалутамід.

Абсорбція

Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) ензалутаміду у пацієнтів відмічалась через 1-2 години після прийому. За даними вивчення балансу маси у людей, всмоктування при пероральному прийомі ензалутаміду оцінювалось щонайменше на рівні 84,2%. Ензалутамід не є субстратом ефлюкських транспортерів Р-глікопротеїнів або білка резистентності рака молочної залози (BCRP). Стабільний рівень, середнє значення (C_{max}) ензалутаміду та його активного метаболіту складає 16,6 пг/мл (коефіцієнт варіації (CV) 23%) та 12, 7 пг/мл (CV 30%) відповідно.

Прийом їжі не виявляє значного впливу на ступінь всмоктування ензалутаміду. В ході клінічних досліджень лікарський засіб Ензалутамід застосовувався незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Середній об'єм розподілу ензалутаміду у пацієнтів після однократного перорального прийому складає 110 л. Об'єм розподілу ензалутаміду більший, ніж об'єм загальної кількості рідини в організмі, що вказує на активний розподіл в периферичних тканинах. Дослідження на тваринах показали, що ензалутамід та його активний метаболіт може проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Ензалутамід на 97-98% зв'язується з білками плазми крові, в першу чергу з альбуміном. Активний метаболіт зв'язується з білками плазми на 95%. В дослідженнях *in vitro* не відмічалось заміщення зв'язування з білками плазми між ензалутамідом та іншими лікарськими засобами із високою зв'язуючою здатністю (варфарин, ібупрофен та саліцилова кислота).

Метаболізм

Ензалутамід активно метаболізується. В плазмі крові людини присутні два основних метаболіти: N-десметилензалутамід (активний) і похідна сполука карбонової кислоти (неактивний). Ензалутамід метаболізується ферментами CYP2C8 і меншою мірою CYP3A4/5, які відіграють важливу роль у формуванні активного метаболіту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). В дослідженні *in vitro* N-десметилензалутамід метаболізується до метаболіту карбонової кислоти за рахунок карбоксиестерази 1, яка також відіграє невелику роль в метаболізмі ензалутаміду до метаболіту карбонової кислоти. N-десметил ензалутамід не метаболізувався ферментами CYP *in vitro*.

В умовах клінічного застосування ензалутамід є сильним індуктором ферменту CYP3A4, помірним індуктором ферментів CYP2C9 та CYP2C19 і не має клінічно значимого впливу на

фермент CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Виведення

Середній кліренс ензалутаміду у пацієнтів становить від 0,520 і 0,564 л/год.

При пероральному прийомі міченого ^{14}C -ензалутаміду виводилось 84,6% радіоактивної дози на 77-й день після введення дози: 71% виводився нирками (в першу чергу як неактивний метаболіт з незначною кількістю ензалутаміду та активного метаболіту) і 13,6% виводилося через кишечник (0,39% дози ензалутаміду в незміненому вигляді).

Дані лабораторних досліджень показують, що ензалутамід не є субстратом для OATP1B1, OATP1B3 або OCT1 та N-десметилензалутамід не є субстратом для P-глікопротеїну та BCRP.

За даними лабораторних досліджень ензалутамід та його основні метаболіти не інгібують такі транспортери при клінічно значимих концентраціях: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 або OAT1.

Лінійність

В діапазоні доз від 40 до 160 мг не відмічалось серйозних відхилень від пропорційності дози. Значення стабільного рівня C_{\min} ензалутаміду та його активного метаболіту у окремих пацієнтів залишалися незмінними протягом 1 року тривалої терапії, демонструючи тимчасову лінійну фармакокінетику після досягнення стабільного рівня концентрації.

Ниркова недостатність

Дослідження щодо застосування ензалутаміду у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводились. З клінічних досліджень виключались пацієнти з рівнем сироваткового креатиніну > 177 мкмоль/л (2 мг/дл). Згідно з популяційним аналізом фармакокінетики, для пацієнтів зі значенням кліренсу креатиніну > 30 мл/хв (за формулою Кокрофта та Голта) корекція дози не потрібна. Ефективність ензалутаміду не вивчалась у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або термінальною стадією ниркової недостатності, тому при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватись обережності. Малоімовірно, що ензалутамід буде виводитися значною мірою за допомогою інтермітуючого гемодіалізу або постійного амбулаторного перитонеального діалізу.

Печінкова недостатність

Печінкова недостатність не має значного впливу на концентрацію ензалутаміду або його активного метаболіту. Однак період напіввиведення лікарського засобу був у 2 рази більше у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю в порівнянні із здоровими пацієнтами (10,4 дня в порівнянні із 4,7 дня), що, можливо, зв'язано з підвищеним розподілом у тканинах.

Фармакокінетика ензалутаміду вивчалась у пацієнтів із вихідною печінковою недостатністю легкого ступеня ($N = 6$), печінковою недостатністю середнього ступеня ($N = 8$) або тяжкого ступеня ($N = 8$) (класи А, В та С за шкалою Чайлда-П'ю відповідно) та у 22 пацієнтів з контрольної групи з нормальною функцією печінки. Після однократного перорального прийому ензалутаміду в дозі 160 мг значення AUC і C_{\max} ензалутаміду у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня збільшувались на 5% і 24% відповідно, значення AUC і C_{\max} ензалутаміду у пацієнтів з порушеннями середнього ступеня тяжкості збільшувались на 29% і знижувались на 11% відповідно, а значення AUC і C_{\max} ензалутаміду у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня збільшувались на 5% та знижувались на 41% відповідно, в порівнянні із контрольною групою. AUC і C_{\max} суми незв'язаного ензалутаміду з незв'язаними активними метаболітами у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня підвищувалися на 14% та 19% відповідно, AUC і C_{\max} у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості підвищувалися на 14% та знижувалися на 17% відповідно, AUC і C_{\max} у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня підвищувалися на 34% та знижувалися на 27% відповідно, у порівнянні із контрольною групою.

Раса

Більшість пацієнтів, що брали участь в клінічних дослідженнях (> 84%), були європейцями. За даними дослідження фармакокінетики у пацієнтів з раком передміхурової залози у Японії, клінічно значимих відмінностей у фармакокінетиці між європейцями та японцями не спостерігалось. Даних для оцінки потенційних відмінностей фармакокінетики ензалутаміду між іншими расами недостатньо.

Пацієнти літнього віку.

Не відмічався клінічно значимий вплив віку на фармакокінетику ензалутаміду.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Ензалутамід показаний для лікування:

- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні невдалої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії.
- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин. Протипоказано вагітним жінкам та жінкам, що можуть завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень ензалутаміду.

Інгібітори CYP2C8

Фермент CYP2C8 відіграє важливу роль в елімінації ензалутаміду та у формуванні його активного метаболіту. Після перорального прийому гемфіброзилу, потужного інгібітору CYP2C8 (600 мг двічі на день), у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 326%, а C_{max} ензалутаміду зменшувався на 18%. Для показника суми незв'язаного ензалутаміду та незв'язаного активного метаболіту, значення AUC збільшувалось на 77%, а показник C_{max} знижувався на 19%. Слід уникати одночасного застосування або застосовувати з обережністю ензалутамід із потужними інгібіторами CYP2C8 (наприклад гемфіброзілом). Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP2C8, слід знизити дозу ензалутаміду до 80 мг один раз на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP3A4

Фермент CYP3A4 відіграє незначну роль в метаболізмі ензалутаміду. Після перорального застосування потужного інгібітору CYP3A4 ітраконазолу (200 мг один раз на день) у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 41%, тоді як значення C_{max} не змінювалось. Для суми незв'язаного ензалутаміду та незв'язаного активного метаболіту показник AUC збільшувався на 27%, тоді як C_{max} залишався без змін. При одночасному застосуванні лікарського засобу Ензалутамід з інгібіторами CYP3A4 не потрібно проводити корекцію дози.

CYP2C8 та індуктори CYP3A4

Після перорального застосування помірного індуктора ферменту CYP2C8 та сильного індуктора ферменту CYP3A4 препарату рифампіцин (600 мг один раз на добу щоденно) у здорових чоловіків AUC ензалутаміду та активного метаболіту знизилася на 37%, а C_{max} не

змінювалася. При одночасному застосуванні лікарського засобу Ензалутамід з індукторами CYP2C8 або CYP3A4 корекція дози не вимагається.

Вплив ензалутаміду на інші лікарські засоби.

Індуктори ферментів.

Ензалутамід є потужним індуктором ферментів, який підвищує синтез багатьох ферментів і транспортерів, тому очікується взаємодія з численними лікарськими засобами, що є субстратами ферментів чи транспортерів. Зниження концентрації в плазмі крові може бути істотним і призводити до втрати або зменшення клінічного ефекту. Також існує ризик утворення активних метаболітів. До ферментів, утворення яких може бути індуковано, відносяться CYP3A в печінці та кишечнику, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 та уродин-5'-дифосфат глюкорозилтрансфераза. Також можлива індукція транспортного білка Р-глікопротеїну та інших транспортерів, а також, наприклад, білка чисельної лікарської резистентності 2 (MRP2), білка резистентності рака молочної залози (BCRP) та органічного аніон-транспортуючого поліпептиду 1В1 (OATP1В1).

Дослідження *in vivo* показали, що ензалутамід є потужним індуктором CYP3A4 і помірним індуктором CYP2C9 та CYP2C19. Одночасне застосування ензалутаміду (160 мг один раз на день) у пацієнтів з раком передміхурової залози призводило до зниження AUC мідазоламу (субстрат CYP3A4) на 86%, до зниження AUC S-варфарину (субстрат CYP2C9) на 56% та до зниження AUC омепразолу (субстрат CYP2C19) на 70%. Також може відмічатися індукція UGT1A1. В клінічному дослідженні у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (КРРПЗ) застосування лікарського засобу Ензалутамід (160 мг один раз на день) не мало клінічно значимого ефекту на фармакокінетику доцетакселу, що вводили внутрішньовенно (75 мг/м² кожні 3 тижні). AUC доцетакселу знизилася на 12% (середнє геометричне відношення (СГВ) = 0,882 (90% ДІ: 0,767, 1,02), тоді як C_{max} знизилася на 4% (СГВ) = 0,963 (90% ДІ: 0,834, 1,11).

Також очікується взаємодія з нижчезазначеними лікарськими засобами, що елімінуються в процесі метаболізму чи активного транспорту. Слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів або застосовувати з обережністю, якщо терапевтична дія даних лікарських засобів має велике значення для пацієнта і складно провести корекцію дози на підставі моніторингу ефективності чи рівня концентрації в крові. Вважається, що ризик пошкодження печінки після прийому парацетамолу вищий у пацієнтів, яким одночасно застосовували індуктори ферментів.

До лікарських засобів, що можуть взаємодіяти з препаратом, належать такі групи лікарських засобів:

- Аналгетики (наприклад, фентаніл, трамадол)
- Антибіотики (наприклад, кларитроміцин, доксициклін)
- Протипухлинні препарати (наприклад кабазитаксел)
- Антикоагулянти (наприклад, аценокумарол, варфарин)
- Протиепілептичні засоби (наприклад, карбамазепін, клоназепам, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота)
- Нейролептики (наприклад, галоперидол)
- Бета-блокатори (наприклад, бісопролол, пропранолол)
- Блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, фелодипін, нікардипін, ніфедипін, верапаміл)
- Серцеві глікозиди (наприклад, дигоксин)
- Кортикостероїди (наприклад, дексаметазон, преднізолон)
- Противірусні лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад, індинавір, ритонавір)
- Снодійні лікарські засоби (наприклад, діазепам, мідазолам, золпідем)
- Статини, що метаболізуються ферментом CYP3A4 (наприклад, аторвастатин, симвастатин)

- Тиреоїдні лікарські засоби (наприклад, левотироксин)

Індукційні властивості ензалутаміду можуть виникати приблизно через 1 місяць після початку лікування після досягнення стабільної концентрації ензалутаміду в плазмі крові, хоча деякий індукційний вплив може проявлятися і раніше. У пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що є субстратами CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 або UGT1A1, слід оцінити можливе зниження фармакологічного ефекту (чи збільшення дії у разі утворення активних метаболітів) протягом першого місяця лікування ензалутамідом і відповідним чином відкорегувати дози. Враховуючи тривалий період напіввиведення ензалутаміду (5,8 дня, див. розділ «Спосіб застосування та дози»), вплив на ферменти може зберігатися протягом місяця і більше після припинення застосування ензалутаміду. При припиненні застосування ензалутаміду може виникнути потреба у зниженні дози лікарських засобів.

Субстрати CYP1A2 та CYP2C8

Ензалутамід (160 мг один раз на добу) не викликає клінічно значимих змін у AUC або C_{max} кофеїну (субстрат CYP1A2) або піоглітазону (субстрат CYP2C8). AUC піоглітазону збільшується на 20% , в той час як C_{max} знижується на 18%. AUC та C_{max} кофеїну знижується на 11% та 4% відповідно. Якщо субстрати CYP1A2 або CYP2C8 застосовують з лікарським засобом Ензалутамід, корекція дози не вимагається.

Субстрати Р-глікопротеїну

Дані *in vitro* показують, що ензалутамід може бути інгібітором ефлюксного транспортера Р-глікопротеїну. Не оцінювався вплив ензалутаміду на субстрати Р-глікопротеїну *in vivo*, проте при клінічному застосуванні ензалутамід може бути індуктором Р-глікопротеїну через активацію ядерного рецептора прегнану (прегнан-Х-рецептор). Слід застосовувати із обережністю лікарські засоби із вузьким терапевтичним діапазоном, які є субстратами для Р-глікопротеїну (наприклад, колхіцин, дабігатрану етексилат, дигоксин), при одночасному застосуванні із лікарським засобом Ензалутамід, а для підтримання оптимальної концентрації в плазмі може виникати потреба у корекції дози.

Субстрати білків резистентності раку молочної залози (BCRP), білків мульти-резистентності лікарських засобів 2 (MRP2), транспортера органічних аніонів людини 3 типу (OAT3) та транспортера органічних катіонів людини 1 (OCT1).

На підставі даних лабораторних досліджень неможливо виключити інгібування BCRP та MRP2 (в кишечнику), а також транспортерів органічних аніонів людини 3 типу (OAT3) і транспортерів органічних катіонів людини 1 (OCT1) (системного). Теоретично можлива індукція цих транспортерів, сумарний вплив на сьогодні невідомий.

Лікарські засоби, що подовжують інтервали QT

В зв'язку з тим, що андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, слід ретельно оцінювати ризики одночасного застосування лікарського засобу Ензалутамід з препаратами, що подовжують інтервал QT, а також лікарськими засобами, при застосуванні яких можливе виникнення аритмії по типу *torsade de pointes*, такими як антиаритмічні препарату класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики та ін. (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив їжі на експозицію ензалутаміду.

Прийом їжі не має клінічно значимого впливу на ступінь всмоктування ензалутаміду.

Особливості застосування.

Ризик розвитку судом.

Лікарський засіб Ензалутамід слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з наявністю в анамнезі судом чи інших факторів, що сприяють розвитку судом, включаючи, але не обмежуючись такими факторами: травми головного мозку, інсульт, первинні пухлини головного мозку або метастази в головний мозок, алкоголізм. Крім того, ризик розвитку судом може бути підвищений у пацієнтів, які отримують супутню терапію лікарськими засобами, що знижують судомний поріг.

Синдром задньої оборотної енцефалопатії

В ході застосування пацієнтами лікарського засобу Ензалутамід рідко повідомлялося про розвиток синдрому задньої оборотної енцефалопатії (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром задньої оборотної енцефалопатії – це оборотне неврологічне захворювання, що рідко зустрічається. Воно характеризується такими симптомами, що розвиваються швидко: судоми, головний біль, сплутаність свідомості, сліпота та інші зорові та неврологічні розлади, що супроводжуються або не супроводжуються гіпертензією. Діагноз синдрому задньої оборотної енцефалопатії повинен бути підтверджений результатами томографії головного мозку, краще результатами МРТ. При підтвердженому діагнозі слід припинити прийом лікарського засобу Ензалутамід.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

Ензалутамід являється потужним індуктором ферментів і може призвести до зниження ефективності багатьох лікарських засобів, що часто застосовується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком застосування ензалутаміду необхідно провести аналіз лікарських засобів, що одночасно застосовуються з ензалутамідом. Слід уникати одночасного застосування ензалутаміду із засобами, які являються чутливими субстратами багатьох метаболізуючих ферментів чи транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), якщо їхня терапевтична дія дуже важлива для пацієнта і якщо складно відкорегувати дозу, базуючись на контролі ефективності чи рівня концентрації в крові.

Необхідно уникати одночасного застосування варфарину та кумариноподібних антикоагулянтів. При одночасному застосуванні лікарського засобу Ензалутамід з антикоагулянтами, що метаболізуються CYP2C9 (такими, як варфарин чи аценокумарол), слід додатково контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність

Слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, оскільки застосування ензалутаміду таким пацієнтам не вивчалось.

Тяжка печінкова недостатність

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю відмічалось збільшення періоду напіввиведення лікарського засобу, що, можливо, зв'язано із розподілом в тканинах. Клінічне значення цього спостереження невідоме. Може потребуватися більше часу для досягнення стабільних концентрацій і максимального фармакологічного ефекту, а також час для початку та зниження індукції ферментів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Недавно перенесені серцево-судинні захворювання.

В дослідження 3 фази не включали пацієнтів, які недавно перенесли інфаркт міокарда (протягом останніх 6 місяців) чи пацієнтів із нестабільною стенокардією (протягом останніх 3 місяців), пацієнтів із серцевою недостатністю класу III-IV за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), за винятком пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛВ) $\geq 45\%$, брадикардією чи неконтрольованою гіпертензією. Ці дані слід брати до уваги у разі призначення лікарського засобу Ензалутамід таким пацієнтам.

Андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT

У пацієнтів із подовженим інтервалом QT або з факторами, що сприяють розвитку подовженого інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікар перед призначенням лікарського засобу Ензалутамід повинен оцінити співвідношення користь/ризик, включаючи можливість виникнення шлуночкової тахікардії типу пірует.

Одночасне застосування з хіміотерапією.

Безпека та ефективність одночасного застосування Ензалутамід з цитотоксичною хіміотерапією не оцінювалась. Одночасне застосування ензалутаміду не має клінічно значимого ефекту на фармакокінетику доцетакселу, що застосовується внутрішньовенно (див. розділ «Взаємодія з

іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), проте не можна виключити збільшення частоти розвитку нейропенії, викликаної застосуванням доцетакселу.

Допоміжні речовини.

Ензалутамід містить сорбітол (E 420). Пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю фруктози не слід приймати цей лікарський засіб.

Реакції гіперчутливості.

При застосуванні ензалутаміду спостерігалися алергічні реакції, що проявлялися симптомами, включаючи набряк язика, набряк губ та глотки (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні дані щодо застосування лікарського засобу Ензалутамід жінкам під час вагітності і цей лікарський засіб не призначений для жінок дітородного віку.

Контрацепція для чоловіків і жінок

Невідомо, чи ензалутамід або його метаболіти присутні в спермі. Якщо пацієнт має сексуальні відносини з вагітною жінкою, слід використовувати презервативи під час лікування ензалутамідом і протягом 3 місяців після закінчення прийому ензалутаміду. Якщо пацієнт має статеві контакти з жінкою репродуктивного віку, у період лікування і протягом 3 місяців після припинення застосування ензалутаміду слід застосовувати презервативи і інші ефективні методи контрацепції. Дослідження на тваринах показують наявність репродуктивної токсичності.

Вагітність та лактація

Ензалутамід не застосовується жінкам. Ензалутамід протипоказаний вагітним жінкам та жінкам дітородного віку (див. розділ «Протипоказання»).

Здатність до запліднення

Дослідження на тваринах показали, що ензалутамід впливає на репродуктивну систему у самців мишей та собак.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Так як при застосуванні ензалутаміду спостерігалися психічні і неврологічні порушення, у т.ч. судом, ензалутамід може мати помірний вплив на здатність керувати автомобілем чи працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Пацієнтів з наявністю в анамнезі судом або з іншими факторами, що сприяють розвитку судом (див. розділ «Особливості застосування»), слід попереджати про можливий ризик при керуванні автомобілем чи роботі з іншими механізмами. Дослідження з оцінки впливу ензалутаміду на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводились.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована добова доза 160 мг (4 капсули по 40 мг) 1 раз на добу.

Медикаментозна кастрація з використанням аналога ЛГРГ повинна бути продовжена під час лікування пацієнтів, яким не проводили хірургічну кастрацію.

Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою, можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Якщо пацієнт пропустив прийом Ензалутамід в звичайний час, призначену дозу слід прийняти якомога швидше до звичайного часу. Якщо пацієнт пропустив прийом препарату протягом цілого дня, лікування слід відновити наступного дня зі звичайної добової дози.

Якщо у пацієнта розвивається токсичність III ступеня і вище або небезпечні побічні реакції, прийом препарату необхідно відмінити на один тиждень або до зниження симптомів до рівня II ступеня токсичності і нижче, а потім, якщо це виправдано, відновити прийом в такій же або в зменшеній дозі (120 або 80 мг).

Одночасний прийом із сильними інгібіторами ферменту CYP2C8.

По можливості слід уникати одночасного застосування сильних інгібіторів ферменту CYP2C8.

Якщо пацієнт повинен одночасно приймати сильний інгібітор ферменту CYP2C8, необхідно

знизити дозу ензалутаміду до 80 мг один раз на добу. Якщо припинено застосування сильного інгібітору ферменту CYP2C8, дозу ензалутаміду слід підвищити до початкового рівня (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності корекції дози для пацієнтів літнього віку (див. «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Немає необхідності корегувати дозу пацієнтам з печінковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня (клас А, В та С відповідно згідно з класифікацією Чайлда–П'ю). Хоча у пацієнтів з важкою печінковою недостатністю відмічався подовжений період напіввиведення препарату (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетичні властивості»).

Ниркова недостатність.

Відсутня необхідність корекції дози для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»). Слід дотримуватись обережності у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю чи термінальною стадією ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Відсутні дані щодо застосування ензалутаміду у дітей.

Передозування.

Відсутній антидот ензалутаміду. Лікування ензалутамідом слід припинити у разі передозування і вжити відповідних заходів, враховуючи те, що період напіввиведення становить 5,8 дня. У разі передозування у пацієнтів можливий підвищений ризик виникнення судом.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були астенія/втомлюваність, приливи, головний біль та гіпертонія. Інші побічні реакції включали падіння, непатологічні переломи, когнітивні розлади та нейтропенію.

Судоми виникали в 0,4% пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 0,1% у пацієнтів групи плацебо. При лікуванні ензалутамідом рідко спостерігались випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії «див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведені побічні реакції, розподілені за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (неможливо оцінити із наявних даних). Побічні реакції в кожній групі надаються в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень або в післяреєстраційному нагляді.

Система організму відповідно до класифікації MEDDRA	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто: лейкопенія, нейтропенія Невідомо*: тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Невідомо*: набряк язика, набряк губ, набряк глотки
Загальні розлади	Дуже часто: астенія/втомлюваність
Психічні розлади	Часто: тривожність Нечасто: зорові галюцинації
Зміни з боку нервової системи	Дуже часто: головний біль Часто: порушення пам'яті, амнезія, порушення уваги, синдром неспокійних ніг Нечасто: когнітивні розлади, судоми Невідомо*: синдром задньої оборотної енцефалопатії
З боку серця	Невідомо*: подовження інтервалу QT (див. розділи

	«Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто: гінекомастія
Судинні розлади	Дуже часто: припливи, гіпертонія
Шлунково-кишкові розлади	Невідомо*: нудота, блювання, діарея
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: сухість шкіри, свербіж Невідомо*: висипання
Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини	Часто: переломи** Невідомо*: міалгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині
Травми, отруєння і ускладнення, пов'язані із процедурами	Часто: падіння

* Спонтанні випадки з післяреєстраційного нагляду.

**Включає всі переломи, за винятком патологічних.

Опис окремих побічних реакцій

Судоми

В ході дослідження III фази відмічалися судоми у 7 пацієнтів (0,4%) із 1671 пацієнтів, які приймали 160 мг ензалутаміду на добу, тоді як у 1 пацієнта, який приймав плацебо, відмічалися судоми. Важливим предиктором ризику розвитку судом є доза, про що свідчать дані доклінічних досліджень та дані досліджень зі збільшенням дози. З обох досліджень виключалися пацієнти з наявністю в анамнезі судом або факторів ризику виникнення судом. В дослідженні AFFIRM судоми спостерігалися у 6 пацієнтів із 800 (0,8%), які приймали 160 мг ензалутаміду за добу після перенесеної хіміотерапії, в той час як у пацієнтів, які отримували плацебо, судоми не спостерігалися. Фактори ризику розвитку судом були присутні у деяких з цих пацієнтів. В дослідженні PREVAİL судоми спостерігалися у 1 із 871 пацієнта (0,1%), які не отримували хіміотерапію і приймали 160 мг ензалутаміду на добу, та у 1 пацієнта (0,1%) з групи плацебо. Невідомий механізм, через який ензалутамід може знижувати судомний поріг. Дані дослідження *in vitro* вказують на те, що ензалутамід та його активні метаболіти зв'язують і можуть пригнічувати активність хлоридних каналів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30° С.

Категорія відпуску. За рецептом.