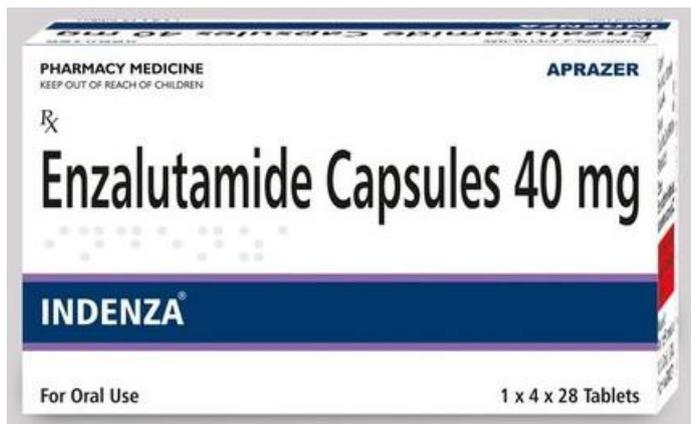


Indenza (Энзалутамид), аналог Xtandi



Действующее вещество : Энзалутамид

Лекарственная форма : капсулы

Состав :

Действующее вещество: энзалутамид (MDV3100) 40,0 мг;

Вспомогательные вещества: каприлокапроил макроглицериды 905,81 мг, бутилгидроксианизол 0,095 мг, бутилгидрокситолуол 0,095 мг; гелевая масса

444,3 мг (желатин 260,6 мг, вода очищенная 191,7 мг, раствор сорбитола и сорбитана 90,3 мг, глицерин 90,3 мг, титана диоксид 3,10 мг); черные чернила - незначительное количество (этанол безводный, этилацетат, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетатфталат, вода очищенная, изопропиловый спирт, макрогол 400, раствор аммиака концентрированный).

Фармакодинамика:

Механизм действия

Рак предстательной железы зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Несмотря на низкие или даже неопределяемые уровни андрогенов в плазме крови, активность андрогенных рецепторов на клетках опухоли продолжает способствовать прогрессированию болезни. Стимуляция роста опухолевых клеток с помощью андрогенных рецепторов требует их транслокации в ядро клетки и связывания с ДНК.

Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов.

Энзалутамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с андрогенными рецепторами, угнетает ядерную транслокацию активированных рецепторов и ингибирует связывание активированных рецепторов андрогенов с ДНК даже в условиях избыточной экспрессии андрогенных рецепторов и в клетках опухоли, резистентных к антиандрогенам. Лечение энзалутамидом подавляет рост клеток опухоли предстательной железы и может индуцировать гибель клеток и регрессию опухоли.

В доклинических исследованиях у энзалутамида отсутствовала активность агониста андрогенных рецепторов.

Фармакодинамика

В ходе клинического исследования III фазы у пациентов после неэффективности химиотерапии доцетакселом, у 54% пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось, по крайней мере, 50%-ное снижение уровня ПСА по сравнению с исходным уровнем.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность энзалутамида была установлена в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых, многоцентровых клинических исследованиях III фазы [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] у пациентов с прогрессирующим метастатическим раком предстательной железы, у которых прогрессия заболевания наблюдалась на фоне антиандрогенной терапии [при использовании аналога лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) или после билатеральной орхиэктомии]. В исследовании PREVAIL принимали участие пациенты, не получавшие лечения с использованием химиотерапии; при этом в исследовании AFFIRM принимали участие пациенты, получавшие до этого

химиотерапию с использованием доцетаксела. Все пациенты продолжали прием аналогов ЛГРГ или перенесли билатеральную орхиэктомию.

Исследование MDV3100-03 (PREVAIL) (пациенты, не получавшие химиотерапию)

1717 пациентов без симптомов или с умеренно выраженными симптомами были рандомизированы 1:1 в группы энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в день (N = 872) либо плацебо 1 раз в день (N = 845).

При проведении предварительно запланированного промежуточного анализа для общей выживаемости было показано, что лечение энзалутидом приводило к статистически достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с плацебо со снижением риска смерти на 29,4%, [отношение рисков (ОР) = 0,706 (95% ДИ: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. На момент проведения промежуточного анализа 27,6% (241 из 872) пациентов в группе энзалутамида умерли по сравнению с 35,4% (299 из 845) пациентов в группе плацебо. Расчетная медиана общей выживаемости составила 32,4 месяца (95% ДИ: 30,1, не достигнута) в группе энзалутамида и 30,2 месяца (95% ДИ: 28,0, не достигнута) в группе плацебо. Кроме того, 40% пациентов в группе энзалутамида и 70% пациентов в группе плацебо получали последующие варианты терапии с доказанным увеличением общей выживаемости.

При проведении запланированного анализа рБПВ было продемонстрировано статистически достоверное улучшение между группами лечения со снижением риска радиологической прогрессии или смерти на 81,4% в группе энзалутамида [ОР = 0,186 (95% ДИ: 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Прогрессия отмечалась у ста восемнадцати (14%) пациентов в группе энзалутамида и у 321 (40%) пациентов в группе плацебо. Медиана рБПВ не была достигнута (95% ДИ: 13,8, не достигнута) в группе энзалутамида и составила 3,9 месяцев (95% ДИ: 3,7, 5,4) в группе плацебо. Одинаковое улучшение рБПВ наблюдалось среди всех заранее определенных подгрупп пациентов (возраст, исходный статус ECOG, исходный уровень ПСА и ЛДГ, балл Глисона на момент диагноза, висцеральное заболевание при скрининге). При проведении запланированного анализа рБПВ во время наблюдения, который основывался на оценке радиологической прогрессии исследователем, было продемонстрировано статистически достоверное улучшение между группами лечения со снижением риска радиологической прогрессии или смерти на 69,3% в группе энзалутамида [ОР = 0,307 (95% ДИ: 0,267, 0,353), $p < 0,0001$]. Медиана рБПВ составила 19,7 месяца в группе энзалутамида и 5,4 месяца в группе плацебо.

В дополнение к составным первичным показателям эффективности статистически достоверное улучшение было продемонстрировано в отношении следующих проспективно определенных конечных точек.

Медиана времени до начала цитотоксической химиотерапии составила 28,0 месяцев в группе энзалутамида и 10,8 месяцев в группе плацебо (ОР = 0,350, 95% ДИ: [0,303, 0,403], $p < 0,0001$).

Процент пациентов в группе энзалутамида с исходно определявшимся заболеванием и имевших объективный ответ со стороны мягких тканей составил 58,8% (95% ДИ: 53,8, 63,7) по сравнению с 5,0% (95% ДИ: 3,0, 7,7) пациентов в группе плацебо. Абсолютное различие в объективном ответе со стороны мягких тканей между группами энзалутамида и плацебо составило 53,9% (95% ДИ: 48,5%, 59,1%, $p < 0,0001$). Полный ответ был отмечен у 19,7% пациентов в группе энзалутамида по сравнению с 1,0% пациентов в группе плацебо, и частичный ответ был отмечен у 39,1% пациентов в группе энзалутамида против 3,9% пациентов в группе плацебо.

Энзалутид достоверно снижал риск первого костного осложнения на 28% [ОР = 0,718 (95% ДИ: 0,610, 0,844) $p < 0,0001$]. У пациентов, получавших энзалутид, отмечался достоверно более высокий ПСА-ответ (определялся как снижение $> 50\%$ от исходного уровня), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, 78,0% против 3,5% (различие = 74,5%, $p < 0,0001$).

Медиана времени до ПСА-прогрессии по критериям PCWG2 составила 11,2 месяца для пациентов в группе энзалутамида и 2,8 месяца для пациентов в группе плацебо [ОР = 0,169, (95% ДИ: 0,147, 0,195), $p < 0,0001$].

Лечение энзалутидом снижало риск ухудшения по шкале FACT-P на 37,5% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Медиана времени до ухудшения по шкале FACT-P составила 11,3 месяцев в группе энзалутамида и 5,6 месяцев в группе плацебо.

Эффективность и безопасность энзалутамида у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ), которые получали доцетаксел и использовали аналог ЛГРГ или перенесли орхиэктомию, оценивалась в рандомизированном, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании III фазы. 1199 пациентов были рандомизированы 2:1 в группы энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в день (N = 800) либо плацебо 1 раз в день (N = 399).

Запланированный по протоколу промежуточный анализ после 520 смертей продемонстрировал статистически значимое превосходство в общей выживаемости у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с пациентами из группы плацебо: медиана выживаемости 18,4 и 13,6 месяцев соответственно (OR = 0,631 95% ДИ: [0,529, 0,752], $p < 0,0001$).

Радиографическая выживаемость без прогрессии (оценка исследователей с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей на терапию (RESICT) версии 1.1 для мягких тканей и появление 2 или более поражений костей на остеосцинтиграфии) составила 8,3 месяца у пациентов, получавших энзалутамид, и 2,9 месяца у пациентов, получавших плацебо (OR = 0,404, 95% ДИ: [0,350, 0,466], $p < 0,0001$). Анализ включал 216 смертей без документированного прогрессирования и 645 документально подтвержденных случаев прогрессии, 303 из которых (47%) были связаны с прогрессированием в мягких тканях, 268 (42%) были обусловлены прогрессированием костных метастазов и 74 (11%) были связаны с поражением мягких и костных тканей. Подтвержденное снижение уровня ПСА на 50% или 90% наблюдалось у 54,0% и 24,8% пациентов, которые получали энзалутамид, и у 1,5% и 0,9% пациентов, которые получали плацебо ($p < 0,0001$). Медиана времени до ПСА-прогрессии составила 8,3 месяца у пациентов, которые получали энзалутамид, и 3,0 месяца у пациентов из группы плацебо (OR = 0,248, 95% ДИ: [0,204, 0,303], $p < 0,0001$).

Медиана времени до появления первого костного осложнения составила 16,7 месяцев у пациентов, получавших энзалутамид, и 13,3 месяца у пациентов, получавших плацебо (OR = 0,688, 95% ДИ: [0,566, 0,835], $p < 0,0001$). Эффективность энзалутамида у пациентов, получавших абиратерон, не была изучена.

Пожилые люди

Из 1671 пациента, получавшего энзалутамид в исследованиях фазы III, 1261 пациент (75%) был в возрасте 65 лет и старше и 516 пациентов (31%) были в возрасте 75 лет и старше. У данных пожилых пациентов и более молодых пациентов не отмечалось каких-либо различий в безопасности и эффективности.

Фармакокинетика:

Энзалутамид плохо растворим в воде. В данном препарате растворимость энзалутамида увеличена благодаря использованию каприлокапроил макроглицеридов и эмульгатора/сурфактанта. В доклинических исследованиях абсорбция энзалутамида увеличивалась при растворении в каприлокапроил макроглицеридах.

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у больных раком предстательной железы и у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) энзалутамида у пациентов после однократного перорального приема составляет 5,8 суток (от 2,8 до 10,2 дней), а равновесная концентрация достигается примерно через месяц. При ежедневном пероральном введении энзалутамид аккумулируется примерно в 8,3 раз быстрее разовой дозы. Суточные колебания концентрации в плазме крови незначительные (соотношение от пика до минимума 1,25). Выведение энзалутамида, главным образом, осуществляется путем печеночного метаболизма с образованием активного метаболита, который является столь же активным, как и энзалутамид и циркулирует в плазме примерно в той же концентрации, что и энзалутамид.

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) энзалутамида у пациентов наблюдалась через 1-2 часа после приема. На основе изучения баланса массы у людей, всасывание при пероральном приеме энзалутамида оценивается, по меньшей мере, на уровне 84,2%.

Энзалутамид не является субстратом эффлюксных транспортеров Р-гликопротеина или BCRP. Стабильный уровень, среднее значение C_{\max} энзалутамида и его активного метаболита составляет 16,6 пг/мл (коэффициент вариации [CV] 23%) и 12,7 пг/мл (CV 30%) соответственно.

Прием пищи не оказывает значимого влияния на степень абсорбции энзалутамида. В клинических исследованиях Indenza применялся независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения энзалутамида у пациентов после однократного перорального приема составляет 110 л (CV 29%). Объем распределения энзалутамида больше, чем объем общего количества жидкости в организме, что указывает на активное распределение в периферических тканях. Исследования на грызунах показали, что энзалутамид и его активный метаболит может проникать через гематоэнцефалический барьер.

Энзалутамид на 97-98% связывается с белками плазмы, в первую очередь с альбумином. Активный метаболит связывается с белками плазмы на 95%. В исследованиях *in vitro* не отмечалось замещения связывания с белками плазмы между энзалутамидом и другими препаратами с высокой связывающей способностью (варфарин, ибупрофен и салициловая кислота).

Метаболизм

Энзалутамид активно метаболизируется. В плазме крови человека присутствуют два основных метаболита: N-десметил энзалутамид (активный) и производное соединение карбоновой кислоты (неактивный).

Энзалутамид метаболизируется ферментами CYP2C8 и, в меньшей степени, CYP3A4/5, которые играют важную роль в формировании активного метаболита. В исследовании *in vitro* N-десметил энзалутамид метаболизируется до метаболита карбоновой кислоты за счет карбоксилэстеразы 1, которая также играет небольшую роль в метаболизме энзалутамида до метаболита карбоновой кислоты. N-десметил энзалутамид не метаболизировался ферментами CYP *in vitro*.

В условиях клинического применения энзалутамид является сильным индуктором фермента CYP3A4, умеренным индуктором ферментов CYP2C9 и CYP2C19, и не имеет клинически значимого влияния на фермент CYP2C8.

Выведение

Средний кажущийся клиренс энзалутамида у пациентов составляет от 0,520 и 0,564 л/час. При пероральном приеме меченного ^{14}C -энзалутамида к 77 дню выводилось приблизительно 84,6% радиоактивной дозы: 71,0% выводился почками (в первую очередь как неактивный метаболит с незначительным количеством энзалутамида и активного метаболита), и 13,6% выводился через кишечник (0,39% дозы энзалутамида в неизменном виде).

Данные лабораторных исследований показывают, что энзалутамид не является субстратом для OATP1B1, OATP1B3 или OCT1; и N-десметил энзалутамид не является субстратом для Р-гликопротеина и BCRP.

Данные лабораторных исследований показывают, что энзалутамид и его основные метаболиты не ингибируют следующие транспортеры при клинически значимых концентрациях: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 или OAT1.

Линейность

В диапазоне доз от 40 до 160 мг серьезных отклонений от пропорциональности дозы не наблюдается. Значения стабильного уровня C_{\min} энзалутамида и его активного метаболита у отдельных пациентов оставались неизменными в течение более одного года продолжительной терапии, демонстрируя временную линейную фармакокинетику после достижения стабильного уровня концентрации.

Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследования по применению энзалутамида у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Пациенты с уровнем сывороточного креатинина > 177 мкмоль/л (2 мг/дл) были исключены из клинических исследований. Основываясь на популяционном анализе фармакокинетики, для пациентов со значениями клиренса креатинина > 30 мл/мин (по формуле Кокрофт и Голт) коррекция дозы не требуется.

Энзалутамид не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, поэтому при лечении этих пациентов рекомендуется назначать препарат с осторожностью. Маловероятно, что энзалутамид будет значительно выводиться с помощью интермиттирующего гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у пациентов с исходной легкой ($N = 6$) или умеренной ($N = 8$) печеночной недостаточностью (классы А и В по шкале Чайлд-Пью, соответственно) и у 14 пациентов из контрольной группы с нормальной функцией печени. После однократного перорального приема энзалутамида в дозе 160 мг, значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с легкой недостаточностью увеличились на 5% и 24%, соответственно, а значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 29% и снизились на 11% соответственно по сравнению с контрольной группой. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, значения AUC и C_{max} у пациентов с легкими нарушениями увеличились на 14% и 19% соответственно, а AUC и C_{max} у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 14% и снизились на 17% соответственно по сравнению с контрольной группой. Однако у пациентов в группе с умеренной печеночной недостаточностью наблюдалось незначительное ухудшение параметров, указывающее на снижение метаболической функции (альбумин, протромбиновое время), и, следовательно, нельзя исключить, что этот эффект у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью может быть выше.

Пациенты с исходной тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) были исключены из клинических исследований.

Расовая принадлежность

Большинство пациентов, участвовавших в клинических исследованиях ($>84\%$), были европейцами. По данным исследования фармакокинетики у пациентов с раком предстательной железы в Японии не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетике между европейцами и японцами. Данных для оценки потенциальных различий фармакокинетики энзалутамида между другими расами недостаточно.

Пожилые люди

Не было отмечено клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику энзалутамида. Коррекция дозы у пожилых людей не требуется.

Показания к применению

Indenza показан для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказано женщинам и детям. Тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью :

Риск развития судорог

Indenza следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих эпилептическими припадками или другими предрасполагающими факторами, включая, но не ограничиваясь, травмы головного мозга, инсульт, первичные опухоли головного мозга или метастазы в головной мозг, алкоголизм. Кроме того, риск развития судорог может быть повышен у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными средствами, которые снижают судорожный порог.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

В ходе применения пациентами препарата Indenza были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой энцефалопатии - это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Indenza при подтвержденном диагнозе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу.

Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Indenza используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО).

Почечная недостаточность

С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено.

Печеночная недостаточность

С осторожностью следует назначать пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью), так как отсутствуют конечные данные о применении препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку нет данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и энзалутамид выводится, главным образом, через печень, Indenza не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания

В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Indenza таким пациентам.

Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT

У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT,

врачи перед назначением Indenza должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Применение с химиотерапией

Безопасность и эффективность одновременного применения Indenza с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать.

Вспомогательные вещества

Indenza содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат.

Беременность и лактация :

Женщины детородного возраста

Нет данных о применении Indenza у женщин во время беременности, и это лекарственное средство не предназначено для использования у женщин детородного возраста.

Контрацепция для мужчин и женщин

Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Беременность и лактация

Энзалутамид не был изучен у женщин.

Энзалутамид противопоказан беременным женщинам и женщинам детородного возраста.

Способность к зачатию

Исследования на животных показали, что энзалутамид оказывает воздействие на репродуктивную систему у самцов крыс и собак.

Способ применения и дозы

Дозы

Рекомендуемая суточная доза Indenza составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи.

Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию.

Если пациент пропустил прием Indenza в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы.

Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг).

Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента СYP2C8

По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента СYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента СYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента СYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня.

Детский возраст

Энзалутамид противопоказан детям до 18 лет.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, "приливы", головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению.

Судороги наблюдались у 0,4% пациентов в группе энзалутамида и у 0,1% пациентов в группе плацебо.

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (?1/10); часто (от ?1/100 до <1/10); нечасто (от ?1/1000 до <1/100), редко (от ?1/10 000 до <1/1, 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Все нежелательные реакции в каждой группе представлены в порядке убывания серьезности.

Система органов	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	неизвестно*: отек языка, отек губ, отек глотки
Системные нарушения	очень часто: астения/усталость
Психические расстройства	часто: чувство страха нечасто: визуальные галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто: головная боль часто: ухудшение памяти, потеря памяти, нарушение внимания, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги неизвестно*: синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	очень часто: "приливы", гипертония неизвестно*: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	неизвестно*: тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно*: сыпь
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	часто: переломы** неизвестно*: миалгия, мышечный спазм, мышечная слабость, боль в спине

Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	часто: падения
---	----------------

* Сообщения, полученные в постмаркетинговый период

** Любые переломы, за исключением патологических

Судороги

В ходе клинических исследований III фазы судороги отмечались у 7 пациентов (0,4%) из 1671 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, и у 1 пациента (<0,1%), получавшего плацебо. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из обоих исследований III фазы исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог.

В исследовании AFFIRM судороги наблюдались у шести из 800 пациентов (0,8%), которые принимали 160 мг энзалутамида в сутки после перенесенной химиотерапии, в то время как у пациентов, получавших плацебо, судорог не наблюдалось. Потенциально способствующие факторы, которые могли увеличить риск развития судорог, присутствовали у некоторых из этих пациентов. В исследовании PREVAII судороги наблюдались у одного из 871 пациента (0,1%), не получавших химиотерапию, которые принимали 160 мг энзалутамида в сутки, и у одного пациента (0,1%), получавшего плацебо.

Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов.

Передозировка :

Антидотов энзалутамида не существует. В случае передозировки лечение энзалутамидом следует прекратить и принять общие меры с учетом периода полувыведения 5,8 суток. После передозировки у пациентов может быть повышенный риск развития судорог.

Взаимодействие

Ингибиторы и индукторы CYP2C8

Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или индукторов (например, рифампицин) фермента CYP2C8, или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день.

Ингибиторы и индукторы CYP3A4

Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как C_{max} снова осталась без изменений. При совместном применении Indenza с ингибиторами или индукторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется.

Индукция ферментов

Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2C9, CYP2C19, CYP1B6 и уридин-5'-дифосфат глюкоуринозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у больных раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Indenza (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СТО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767, 1,02)], тогда как C_{max} снизилась на 4% [СТО = 0,963 (90% ДИ: 0,834, 1,11)].

Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов.

К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь:

- Анальгетики (например, фентанил, трамадол)
- Антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин)
- Противоопухолевые агенты (например, кабацитаксел)
- Антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин)
- Антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота)
- Нейролептики (например, галоперидол)
- Бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол)
- Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сердечные гликозиды (например, дигоксин)
- Кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)
- Антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир)
- Снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем)
- Статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин)
- Тиреоидные средства (например, левотироксин)

Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, or UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств.

Субстраты CYP2C8

Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{max} пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. Если субстрат CYP2C8 применяют совместно с Indenza, коррекция дозы не требуется.

Субстраты P-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера P-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты P-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения

энзалутамид может быть индуктором P-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-X-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для P-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с Indenza следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы.

Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1)

На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен.

Препараты, удлиняющие интервал QT

В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Indenza вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа "пируэт", такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др.

Влияние пищи на воздействие энзалутамида

Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Indenza применяли независимо от приема пищи.

Особые указания :

Энзалутамид может иметь умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, так как были зарегистрированы психические и неврологические нарушения, включая судороги. Пациенты с судорогами или другими предрасполагающими факторами в анамнезе должны быть предупреждены о риске при вождении или эксплуатации механизмов. Исследований с целью определения воздействия применения энзалутамида на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось.

Форма выпуска :

Капсулы, 40 мг.

Упаковка :

По 28 капсул в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру в картонный футляр.

По 4 картонных футляра (112 капсул) вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения :

Хранить при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности : 3 года.

Производитель: BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd (Индия)