

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КСТАНДИ

Регистрационный номер: ЛП-003605

Торговое наименование препарата: Кстанди

Международное непатентованное или группировочное наименование: Энзалутамид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Состав 1 капсулы:

Раствор-наполнитель

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).

Описание

Непрозрачная продолговатая мягкая желатиновая капсула от белого до почти белого цвета с маркировкой «ENZ» черными чернилами на одной стороне. Содержимое капсулы – маслянистая жидкость светло-жёлтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген.

Код АТХ: L02BB04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 *in vitro* и может индуцировать гибель клеток и регрессию опухоли. В доклинических исследованиях у энзалутамида отсутствовала активность агониста андрогенных рецепторов.

Фармакокинетика

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

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у пациентов с 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 мкг/мл (коэффициент вариации [CV] 23%) и 12,7 мкг/мл (CV 30%), соответственно.

Прием пищи не оказывает значимого влияния на степень абсорбции энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди 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 соединения 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 ¹⁴C-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 P-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

Нарушение функции печени не оказывало выраженного влияния на суммарную экспозицию энзалутамида или его активного метаболита. Период полувыведения препарата был, однако, увеличен в два раза у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в сравнении со здоровыми участниками исследования из контрольной группы (10,4 дня по сравнению с 4,7 дня), что, возможно, связано с увеличенным распределением в тканях.

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у пациентов с исходной легкой ($N = 6$), умеренной ($N = 8$) или тяжелой ($N = 8$) печеночной недостаточностью (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью, соответственно) и у 22 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, значения AUC и C_{\max} энзалутамида у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 29% и снизились на 11%, соответственно, значения AUC и C_{\max} энзалутамида у пациентов с тяжелыми нарушениями увеличились на 5% и снизились на 41%, 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, AUC и C_{\max} у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 14% и снизились на 17%, соответственно, значения AUC и C_{\max} энзалутамида у пациентов с тяжелыми нарушениями увеличились на 34% и снизились на 27%, соответственно, по сравнению с контрольной группой.

Расовая принадлежность

Большинство пациентов, участвовавших в клинических исследованиях ($>77\%$), были европейцами. По данным исследования фармакокинетики у пациентов с раком предстательной

железы в Японии и Китае не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетике между популяциями. 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 для применения

Кстанди показан для лечения:

- кастрационно-резистентного рака предстательной железы;
- метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Противопоказан у женщин и детей.

С осторожностью

- у пациентов с риском развития судорог;
- у пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтвержденном диагнозе);
- при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- следует проявлять осторожность у пациентов, 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 NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией;
- у пациентов с риском удлинения интервала QT;
- при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела;
- наследственная непереносимость фруктозы;
- следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8.

Способ применения и дозы

Дозы

Рекомендуемая суточная доза Кстанди составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день.

Способ применения

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать.

Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида 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.

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

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).

Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид. Энзалутамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалутамида без средств личной защиты (перчаток и т.п.).

Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8

По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью.

Дети

Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», гипертония и падения. Другие важные нежелательные реакции включают переломы, когнитивные расстройства и нейтропению.

Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид.

Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратимой задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид.

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

<i>Система органов</i>	<i>Частота</i>
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки
Психические расстройства	часто: тревожность нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги ¹ неизвестно*: синдром задней обратимой

	энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца ² неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	неизвестно*: тошнота, рвота, диарея
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 ³ неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	очень часто: падения

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период

¹ по оценке с использованием узкого термина SMQ "Судороги", включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.

² по оценке с использованием узких терминов SMQ "Инфаркт миокарда" и "Другие виды ишемической болезни сердца", включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и атеросклероз коронарных артерий.

³ включая все термины предпочтительного употребления со словом "перелом" в костях.

Судороги

В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 21 пациента (0,5%) из 4081 пациента, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог.

В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца.

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.

Ишемическая болезнь сердца

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,8% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ.

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 с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на энзалутамид

Ингибиторы 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 применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день.

Ингибиторы 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 энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется.

Индукторы CYP2C8 и CYP3A4

После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC

энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37 %, в то время как C_{\max} оставалась неизменной.

При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется.

Влияние энзалутамида на другие препараты

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, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'-дифосфат глюконозилтрансфераза. 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 (OATP1В1).

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 пациентов с 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 КРПЖ прием Кстанди (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 (СГО) = 0.882 (90% ДИ: 0.767, 1.02)], тогда как C_{\max} снизилась на 4% [СГО = 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, кабазитаксел)
- антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота)
- нейролептики (например, галоперидол)
- антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел)
- бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол)
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- сердечные гликозиды (например, дигоксин)
- кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон)
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир)
- снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем)
- иммуносупрессанты (например, такролимус)
- ингибиторы протонной помпы (например, омепразол)
- 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 или 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 и CYP1A2

Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{\max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{\max} снизилась на 18%. AUC и C_{\max} кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют

совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется.

Субстраты Р-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом 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 Кстанди 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 прием энзалутамида

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

Особые указания

Риск развития судорог

Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

В ходе применения пациентами препарата Кстанди 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 несопровожденные гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди 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 Кстанди 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.

Тяжелая печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее, может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций, и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

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 (НУНА) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой

артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди 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 Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Применение с химиотерапией

Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди 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

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

Реакции гиперчувствительности

При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»).

При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния энзалутамида на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные явления (например, судороги, амнезия, утомляемость, нарушения памяти, когнитивные расстройства и нарушения внимания), связанные с приемом энзалутамида, могут нарушать способность пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами (см. разделы «Побочное

действие» и «Особые указания»).

Форма выпуска

Капсулы 40 мг.

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.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден

Производитель

Каталент Фарма Солюшнс, ЛЛС, США

2725 Шерер Драйв

Сент-Петерсберг, ФЛ 33716-1016

Первичная упаковка

АндерсонБрекон Инк., США

4545 Эссембли Драйв, Рокфорд, Иллинойс, 61109

Вторичная упаковка / выпускающий контроль качества

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Хогемаат 2, 7942 JG Меппель

Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва по адресу:

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, 16

Телефон: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67