

## 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 макроглицеридов и эмульгатора/сурфактанта. В доклинических исследованиях абсорбция энзалутамида увеличивалась при растворении в каприлокапроил макроглицеридах.

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 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 <sup>14</sup>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 неизмененном 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<sub>min</sub> 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 ( $>74\%$ ), 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.

### **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, особенно беременным и женщинам детородного возраста.

### *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 раком предстательной железы.

## 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, 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<br>неизвестно*: тромбоцитопения                                                                                                                                                |
| Нарушения со стороны иммунной системы                     | неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки                                                                                                                                                       |
| Психические расстройства                                  | часто: тревожность<br>нечасто: галлюцинации                                                                                                                                                                     |
| Нарушения со стороны нервной системы                      | часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимание, синдром беспокойных ног<br>нечасто: когнитивные расстройства, судороги <sup>1</sup><br>неизвестно*: синдром задней обратимой энцефалопатии |
| Нарушения со стороны сердца                               | часто: ишемическая болезнь сердца <sup>2</sup><br>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                               | часто: сухость кожи, кожный зуд                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                   |                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| подкожных тканей                                                                  | неизвестно*: сыпь                                                                                            |
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани               | очень часто: переломы <sup>3</sup><br>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 | часто: падения                                                                                               |

\* Сообщения, полученные в пострегистрационный период

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> включая все термины предпочтительного употребления со словом "перелом" в костях.

### *Судороги*

В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0.4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (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 2,5% 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 1B1 (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 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 КРРПЖ прием Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> 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, 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 P-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 несопровождаемые 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 (NYHA) 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 исключить.

### *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 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-Петербург, 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

Менеджер по регистрации



Т.С. Заболотная