

Кстанди - Xtandi (Энзалутамид)

Кстанди показан для лечения: метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациентов без симптомов или с умеренными симптомами с прогрессированием на фоне андрогендепривационной терапии при отсутствии клинических показаний к химиотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел.

Формы выпуска: Капсулы

МНН: Энзалутамид

ФТГ: Противоопухолевое средство; антиандроген

Состав

Одна капсула содержит 40 мг энзалутамида.

Вспомогательные вещества: каприлокаприл макрогол глицерид, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, гелевая масса (желатин, вода очищенная, раствор сорбитола, глицерин, титана диоксид), черные чернила (незначительное количество).

Описание

Непрозрачные продолговатые мягкие желатиновые капсулы от белого до почти белого цвета с маркировкой «ENZ» черными чернилами на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые гормональные средства. Антиандрогены.

Код АТХ: L02BB04.

Фармакологические свойства

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 клинических исследований 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. В группе активного лечения Кстанди использовался перорально в ежедневной дозе 160 мг. В обоих клинических исследованиях в контрольной группе пациенты получали плацебо и они могли, но не были обязаны, принимать преднизон (максимальная ежедневная доза преднизона или эквивалента составляла 10 мг).

Изменения только уровня ПСА не всегда определяют клиническую эффективность. Таким образом, в обоих исследованиях было рекомендовано, чтобы пациенты продолжали принимать назначенное лечение до появления у них признаков, соответствующих критериям выбывания из исследования, как обозначено ниже для каждого исследования.

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). Пациенты с висцеральными метастазами, с наличием умеренной и выраженной сердечной недостаточности (класс NYHA 1 или 2) в анамнезе, и пациенты, принимающие препараты, которые могут снижать судорожный порог, включались в исследование. Пациенты с судорогами в анамнезе или состоянием, которое может способствовать возникновению судорог, и пациенты с умеренной или выраженной болью, связанной с раком предстательной железы, исключались из исследования. Лечение в исследовании продолжалось до прогрессии заболевания (наличие радиографической прогрессии, костного осложнения или клинической прогрессии) и начала либо цитотоксической химиотерапии, либо лечения другим исследуемым препаратом, либо до развития непереносимой токсичности.

Данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 71 год (разброс 42-93 года) и расовое распределение составило: 77% Европейцы,

10% Азиаты, 2% Афроамериканцы и 11% другие или неизвестные расы. Шестьдесят восемь процентов (68%) пациентов имели балл по шкале оценки жизнедеятельности ECOG 0 и 32% пациентов имели балл ECOG 1. Исходная оценка боли составила 0-1 (отсутствие симптомов) у 67% пациентов и 2-3 (умеренные симптомы) у 32% пациентов при оценке по Краткому опроснику оценки боли (сокращенная форма) (худший вариант боли за прошедшие 24 часа по шкале от 0 до 10). Около 45% пациентов имели определяемое заболевание мягких тканей в начале исследования и 12% пациентов имели висцеральные (легкое и/или печень) метастазы.

Составными первичными точками были общая выживаемость и выживаемость без радиографической прогрессии (рБПВ). В дополнение к первичным точкам эффективность оценивалась по времени до начала цитотоксической химиотерапии, лучшему общему ответу со стороны мягких тканей, времени до первого костного осложнения ПСА ответу (снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня), времени до ПСА-прогрессии и времени до ухудшения общего балла по шкале FACT-P.

Радиографическая прогрессия оценивалась при последовательных лучевых обследованиях с использованием критериев PCWG2 (для костных поражений) и/или RECIST v1.1 (при поражении мягких тканей). При оценке рБПВ использовалась централизованная оценка радиографической прогрессии.

При проведении предварительно запланированного промежуточного анализа для общей выживаемости было показано, что лечение энзалутамидом 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), $p < 0.0001$]. Обновленный анализ выживаемости был проведен после 784 смертей. Результаты обновленного анализа выживаемости [медиана общей выживаемости составила 35.3 и 31.3 месяца, соответственно), отношение рисков (95% ДИ) 0.77 (0.67, 0.88, $p < 0.0002$)] подтвердили результаты промежуточного анализа [медиана общей выживаемости составила 32.4 и 30.2 месяца, соответственно), отношение рисков (95% ДИ) 0.71 (0.60, 0.84, $p < 0.00041$)]. В обновленном анализе 52% пациентов, которые получали энзалутамид, и 81% пациентов, получавших плацебо, получали последующие варианты терапии метастатического КРРПЖ с доказанным увеличением общей выживаемости.

При проведении запланированного анализа рБПВ было продемонстрировано статистически достоверное улучшение между группами лечения со снижением риска радиографической прогрессии или смерти на 81.4% в группе энзалутамида [OR = 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 радиографической прогрессии исследователем, было продемонстрировано статистически достоверное улучшение между группами лечения со снижением риска радиографической прогрессии или смерти на 69.3% в группе энзалутамида [OR = 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 (OR = 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.

Энзалутамид достоверно снижал риск первого костного осложнения на 28%

[OR — 0.718 (95% ДИ: 0.610, 0.844) $p < 0.0001$]. Костное осложнение определялось как лучевая терапия или хирургия на костных тканях в связи с раком предстательной железы, патологический костный перелом, сдавление спинного мозга или изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях. Анализ включал 587 костных осложнений, из которых 389 случаев (66.3%) составила лучевая терапия, 79 случаев (13.5%) — сдавление спинного мозга, 70 случаев (11.9%) — патологический костный перелом, 45 случаев (7.6%) — изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях, и 22 случая (3.7%) — хирургия на костной ткани.

У пациентов, получавших энзалутамид, отмечался достоверно более высокий ПСА-ответ (определялся как снижение $\geq 50\%$ 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 [OR = 0.169, (95% ДИ: 0.147, 0.195), $p < 0.0001$].

Лечение энзалутамидом 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.

Исследование CRPC2 (AFFIRM) (пациенты, получавшие химиотерапию)

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 ($N = 399$). Пациенты могли, но не были обязаны, принимать преднизон (максимальная ежедневная доза преднизона или эквивалента составляла 10 мг). Пациенты, рандомизированные в каждую группу, продолжали лечение до прогрессии заболевания (наличие радиографической прогрессии или появление костного

осложнения) и начала новой системной противоопухолевой терапии, либо до развития непереносимой токсичности, либо выбывания.

Следующие данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 69 лет (разброс 41- 92 года) и расовое распределение составило: 93% Европейцы, 4% Афроамериканцы, 1% Азиаты, и 2% другие расы. 91.5% пациентов имели балл по шкале оценки жизнедеятельности ECOG 0-1 и 8.5% пациентов имели балл ECOG 2. У 28% пациентов балл при оценке по Краткому опроснику оценки боли (сокращенная форма) был ≥ 4 (средний отмеченный пациентами худший вариант боли за прошедшие 24 часа, определяемый в течение семи дней до рандомизации). У большинства (91%) больных были костные метастазы, а у 23% — висцеральные поражения легких и/или печени. При включении в исследование, у 41% пациентов была прогрессия только по уровню ПСА, в то время как у 59% пациентов наблюдалась прогрессия по рентгенографическим данным. Пятьдесят один процент (51%) пациентов получали бисфосфонаты при включении в исследование.

Из исследования AFFIRM исключались пациенты с медицинскими состояниями, которые могли способствовать возникновению судорог, и пациенты, принимавшие препараты, которые могут снижать судорожный порог, а также пациенты с клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями такими, как неконтролируемая гипертензия, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в недавнем прошлом, сердечная недостаточность (класс NYHA III или IV при отсутствии фракции выброса $\geq 45\%$), клинически выраженная желудочковая аритмия или АВ-блокада (при отсутствии постоянного водителя ритма).

Исследование продемонстрировало статистически достоверное превосходство в общей выживаемости у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с пациентами из группы плацебо: медиана выживаемости 18,4 и 13,6 месяца соответственно (OR = 0.631 95% ДИ: [0.529, 0.752], $p < 0.0001$).

В дополнение к наблюдаемому улучшению общей выживаемости в пользу энзалутамида говорят и ключевые второстепенные критерии оценки (ПСА-прогрессия, радиографическая выживаемость без прогрессирования заболевания и время до первого осложнения со стороны костных тканей),

значения которых статистически значимо отличались от плацебо.

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. 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.

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], $p < 0,0001$). Костное осложнение было определено как лучевая терапия или хирургическое вмешательство на костных тканях, патологический перелом кости, компрессия спинного мозга или изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях. Анализ включал 448 костных осложнений, на 227 из которых (62%) приходилась лучевая терапия костей, 95 (21%) — компрессия спинного мозга, 47 (10%) — патологические переломы костей, 36 (8%) — изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях и 7 (2%) — операции на костях.

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 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 ¹⁴C-энзалутамида 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_{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. Эффективность энзалутамида не была изучена 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

Печеночная недостаточность не имеет значительного влияния на

концентрацию энзалутамида или его активного метаболита. Тем не менее, период полувыведения лекарственного средства был в два раза больше у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми пациентами (10,4 дня по сравнению с 4,7 днями), что возможно связано с повышенным 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_{0-∞} C_{max} энзалутамида у пациентов с легкой недостаточностью увеличились на 5% и 24%, соответственно, значения AUC_{0-∞} C_{max} энзалутамида у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 29% и снизились на 11%, соответственно, и значения AUC_{0-∞} C_{max} энзалутамида у пациентов с тяжелой недостаточностью увеличились на 5% и снизились на 41%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, значения AUC_{0-∞} C_{max} у пациентов с легкими нарушениями увеличились на 14% и 19%, соответственно, aAUC_{0-∞} C_{max} у пациентов с умеренными нарушениями увеличились на 14% и снизились на 17%, соответственно, и AUC_{0-∞} C_{max} у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью увеличились на 34% и снизились на 27%, соответственно, по сравнению с контрольной группой.

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 для применения

Кстанди показан для лечения: метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациентов без симптомов или с умеренными симптомами с прогрессированием на фоне андрогендепривационной терапии при отсутствии клинических показаний к химиотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному компоненту или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Беременные женщины или женщины, которые могут забеременеть.

Меры предосторожности

Риск развития судорог

Кстанди следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих эпилептическими судорогами 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. Решение относительно продолжения терапии у пациентов при возникновении судорог необходимо рассматривать в каждом отдельном случае индивидуально.

Синдром поздней обратимой энцефалопатии

Имеются единичные сообщения о развитии синдрома поздней обратимой энцефалопатии (PRES) у пациентов, принимавших препарат Кстанди. Синдром PRES характеризуется обратимыми неврологическими расстройствами, такими как припадки, спутанность сознания, головная боль, нарушение зрения и другие видимые неврологические нарушения, связанные

или не связанные с гипертензией. Диагностирование синдрома PRES проводится с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. У пациентов с диагностированным синдромом PRES рекомендуется отмена препарата Кстанди.

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 переносчиков, 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

Увеличение периода полувыведения лекарственного средства наблюдается у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, 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.

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 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 языка, отек губ и отек глотки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста

Кстанди не применяется 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

Энзалутамид не предназначен для использования женщинами. Энзалутамид противопоказан женщинам, которые беременны или могут забеременеть

Грудное вскармливание

Энзалутамид не предназначен для использования женщинами.

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 Кстанди 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 Кстанди 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 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

Нет необходимости в коррекции дозы для пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью). Однако увеличение времени полувыведения препарата было отмечено у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с легкой и умеренной

почечной недостаточностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью.

Дети

Нет данных о возможном применении препарата у детей для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Способ применения

Препарат Кстанди предназначен для приема внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды; препарат можно принимать независимо от приема пищи.

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 0.5% пациентов в группе энзалутамида и у 0.1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, которые получали бикалутамид. При лечении энзалутамидом наблюдались редкие случаи синдрома поздней обратимой энцефалопатии. 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). Все нежелательные реакции в каждой группе представлены в порядке убывания серьезности.

* Сообщения, полученные в пост-маркетинговый период

** Любые переломы, за исключением паталогических

Судороги

В ходе клинических исследований III фазы судороги отмечались у 10 пациентов (0.5%) из 2051 пациента, 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 обоих исследований III фазы исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог.

В исследовании AFFIRM судороги наблюдались у семи из 800 пациентов (0.9%), 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 PREVAIL 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. В контролируемых исследованиях по сравнению с бикалутамидом у 3 пациентов из 380 (0,8%), не получавших химиотерапию, которые принимали энзалутамид, и у 1 пациента из 387 (0,3%), получавших бикалутамид, наблюдались судороги.

В открытом исследовании по оценке частоты возникновения судорог у пациентов с наличием предрасполагающих факторов к возникновению судорог (из которых 1.6% пациентов имели судороги в анамнезе) у 8 пациентов из 366 (2.2%), получавших энзалутамид, возникли судороги. Средняя длительность лечения составила 9.3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *invitro*, 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 с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы CYP2C8

Фермент CYP2C8 играет важную роль в элиминации энзалутамида и в формировании его активного метаболита. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приёма сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) фермента CYP2C8, или применять их с осторожностью. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUCэнзалутамида увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUCувеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброцил) фермента CYP2C8, или использовать 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, AUCэнзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C_{max}не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUCувеличилась на 27%, тогда как C_{max}стала оставаться без изменений. При совместном применении Кстанди с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется.

Индукторы CYP2C8 и CYP3A4

После перорального применения умеренного индуктора фермента CYP2C8 и сильного индуктора фермента CYP3A4 препарата рифампицин (600 мг один раз в день ежедневно) у здоровых мужчин AUCэнзалутамида плюс активного метаболита снизилась на 37%, а C_{max} не изменилась. При совместном применении Кстанди с индукторами CYP2C8 или 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 роста образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A4 печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфат глюкуронозилтрансфераза. 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 больных раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUCS-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрат 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/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 элиминируются 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 использовать 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) 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 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 CYP1A2 и CYP2C8

Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых

изменений в АУСи С тахкофеина (субстрат СYP1A2) или пиоглитазона (субстрат СYP2C8). АУСпиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как С тахснизилась на 18%. АУСи С тахкофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты СYP1A2 или СYP2C8 применяют совместно с Кстанди, коррекция дозы не требуется.

Субстраты Р-гликопротеина

Данные invitroпоказывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-гликопротеина invivone 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 Кстанди следует использовать с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться корректировка дозы.

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

На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирования BCRPi 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 III(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 Кстанди применяли независимо от приема пищи.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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.

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 года. Препарат не следует применять после срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.