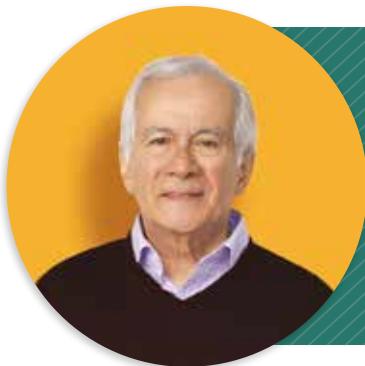


У пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) –

КСТАНДИ позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 61%² и риск смерти на 33%³



Антон, 64 года, директор в школе, двое детей.
Много путешествует с семьёй.

Пациент и случай не являются реальными. Контент создан в иллюстративных целях.

Несколько дней назад

- Обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на сильную боль в спине
- Ранее к урологу не обращался и никогда не сдавал анализ крови на ПСА
- Были выполнены анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование и биопсия предстательной железы
- МРТ показала наличие метастазов в позвоночнике

Сегодня

- Диагноз – рак предстательной железы Т4N0M1, индекс Глисона: 8 [4 + 4]
- МРТ показала наличие метастазов в костях (более 4)
- Был поставлен диагноз мГЧРПЖ
- Была начата АДТ
- На основании клинических рекомендаций МЗ РФ к АДТ добавлен энзалутамид 160 мг/сут⁴

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ПСА – простатспецифический антиген.

Показания для применения¹

Препарат КСТАНДИ (энзалутамид) показан для лечения:

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-003605. Торговое название препарата: Кстанди. Международное непатентованное или группировочное наименование: Энзалутамид. Лекарственная форма: капсулы. 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 приём препарата Кстанди при подтверждённом диагнозе]; при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжёлая почечная 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 development интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе докетаксела; 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 тоxичность 3-й степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2-й 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 энзалутамида. Энзалутамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающихся плодов на основании его механизма действия и эмбриотоксичности, наблюдавшейся у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалутамида без средств личной защиты [перчатки 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 почек. У пациентов с нарушением функции почек не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции почек было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек лёгкой 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 неактивно, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются усталость, тошнота, «приливы», диарея, гипертония, астения, переломы и падение. Другие важные нежелательные реакции включают когнитивные расстройства, нейтропения и судороги. 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 (>1/10); часто ([от >1/100 до <1/10]; нечасто ([от >1/1000 до <1/100]; редко ([от >1/10 000 до <1/1 000]; очень редко [<1/10 000]; неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
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 внимания, 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, тяжёлые кожные реакции ⁴
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и содинительной ткани	очень 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 нарушений в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	очень часто: падения

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.

- По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.
- По оценке с использованием узких терминов SMO «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 артериосклероз коронарных артерий.
- Включая все термины предпочтительного употребления со словом «переломы» в костях.
- По оценке с использованием узких терминов SMO «Тяжёлые кожные нежелательные реакции». В пострегистрационном периоде были зарегистрированы острый геморрагический эпителизмальный пурпур, буллезный дерматит, генерализованный экссудативный дерматит, лекарственная сыпь с зоноинфекцией и системными проявлениями, мультиформная эритема, эксполиативная сыпь, синдром Стивенса – Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некрозол (TEN) и токсические кожные высыпания.
- Судороги. Во время контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 22 пациентов [0,5%] из 4168 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов [0,1%], получавших 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 несанкционированном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков пациентам 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 исследованиями *in vitro*, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. Ишемическая болезнь

¹По данным www.grls.rosminzdrav.ru на сентябрь 2021 г. МГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

²Ссылка 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru. 2. Armstrong A.J., Szmulowitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. Epub. 07-22-2019. 3. Davis I.D., et al. N. Engl. J. Med. 2019; 381: 121-131. 4. Клинические рекомендации МЗ РФ по раку предстательной железы 2021. Доступны по ссылке https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/12_3.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7 (495) 737-07-56

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

сердца. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 3,7% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. Передозировка. Антидотов энзалутамида не существует. В случае передозировки лечение энзалутамидом следует прекратить и принять общие меры с учетом периода полуыведения 5,8 ч. После передозировки у пациентов может быть повышенный риск развития судорог. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другими видами взаимодействия. Влияние других препаратов на энзалутамид. Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После первородного применения сильного ингибитора CYP2C8 гемоглобиноз (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC энзалутамида увеличилась на 32%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличился на 77%, в то время как C_{max} снизился на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов [например, гемифеноризол] 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 итраказоназа (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами АUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличилась на 27%, тогда как C_{max} оставалась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP2C8 и CYP3A4, или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять ингибиторы CYP2C8 и CYP3A4, следует снизить дозу энзалутамида на 37%, в то время как C_{max} оставалась неизмененной. При одновременном применении энзалутамида с ингибиторами CYP2C8 и 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, CYP1A2 и уридин-5'-дифосфат глуконозинтрансфераза. 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). Исследование *in vivo* показало, 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 85%-ному снижению АUC мизодрамола [субстрат CYP3A4], 56%-ному снижению АUC 5-варфарина [субстрат CYP2C9] и 70%-ному снижению АUC омепразола [субстрат CYP2C19]. Так же возможна индукция Р-гликопротеина [160 мг один раз в день] не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику докетаксела, вводимого внутривенно [75 мг/м² в каждые 3 недели]. АУС докетаксела снизилась на 72% [среднее геометрическое отношение (СТО) = 0.882 (90% ДИ: 0.767, 1.02)], тогда как C_{max} снизилась на 4% [СТО = 0.963 (90% ДИ: 0.834, 1.11)]. Так же препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выделяются в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекции дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, прием этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск повреждения почек после приема парacetамола выше у пациентов, которые одновременно вводят индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся: антигипотензивы [например, карбамазепин, клоназепам, фенотиазин, валпроевая кислота], гиперолипидол, блокаторы кальциевых каналов [например, дигиталин, фенотиазин, никадилен, нифедицин, верапамил], сердечные гликозиды [например, дигоксин], кортикостероиды [например, дексаметазон, преднизолон], антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции [например, индинавир, ритонавир], синтетические средства [например, дизалозин, мидазолам, золпидем], иммуносупрессанты [например, толоксимум, имигуамаб], ингибиторы протонной помпы [например, омепразол], статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A [например, аторвастатин, симвастатин], тиреоидные средства [например, левотироксин], субстраты CYP2C8 и CYP1A2. Энзалутамид [160 мг один раз в день] не вызывает клинически значимых изменений в АUC или C_{max} кофеина [субстрат CYP1A2] или пиоглитазона [субстрат CYP2C8]. АУС пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. АУС и C_{max} кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяются совместно с энзалутамидом, коррекции дозы не требуется. Субстраты Р-гликопротеина. Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эфлектического 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 прегн-Р-рецептора [прегнан-Х-рецептор]. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина [например, колхицин, дигиталин, дигитоксин], 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-го типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить ингибицию BCRP и MRP2 [в кишечнике], а также транспортеров органических анионов человека 3-го типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) [системного]. Теоретически индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. Препараты, усиливающие интервал QT. В связи с тем что андрогендергиперизвационная 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 «прыгают», таких как антиаритмические препараты класса I [нарватин, хинидин, дисоприядин] или класса III [нарватин, амиодарон, сotalол, фебифедил, бигутил], метадон, моксифлоксацин, гиперолипидол и др. Влияние пищи на прием энзалутамида. Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди применялся независимо от приема пищи. Особые указания. Риск развития судорог. Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог [см. раздел «Лобовое действие»]. Синдром задней обратимой энцефалопатии. В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRE). Синдром задней обратимой энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстрым развитием симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, luego всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди при подтверждении диагноза. 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 энзалутамида, 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 действие имеет большое значение для пациента, а также если на основе 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 азеконумарол], требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения [МНО]. Почекная недостаточность. С острой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. Тяжелая почечная недостаточность, так как действие энзалутамида не наблюдается с увеличением 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 исследовании II 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. Андрогендергиперизвационная терапия может удлинить интервал QT. У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врачи перед назначением Кстанди должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «прыгают». Применение с химиотерапией. Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику докетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом докетаксела, неизвестно 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 ягодиц и смык [см. раздел «Лобовое 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 использовать презервативы. Если пациент имеет сексуальный контакт с женской 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.

XTO_2021_0036_RU_Sep_2021_2000

