

ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ИССЛЕДОВАНИИ ARCHES¹

НЕ ОТКЛАДЫВАЙТЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ОПУХОЛЬЮ
**НАЧНИТЕ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ
ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ**

по сравнению с АДТ + плацебо при мГЧРПЖ¹

КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ (до или после химиотерапии)^{1, 6-9}

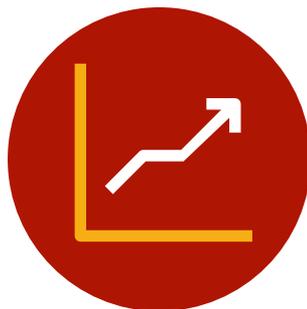
ИССЛЕДОВАНИЕ ARCHES

ARCHES — это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое международное исследование III фазы, в котором КСТАНДИ + АДТ сравнивали с плацебо + АДТ у мужчин с мГЧРПЖ^{1,4}



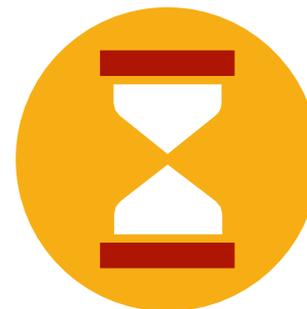
КСТАНДИ + АДТ

одобрен для лечения мГЧРПЖ² на основании продемонстрированной клинической пользы в исследовании ARCHES⁴



В первичном анализе исследования ARCHES

КСТАНДИ + АДТ достоверно снижал риск радиологического прогрессирования и улучшал ключевые вторичные конечные показатели эффективности по сравнению с плацебо + АДТ⁴. Однако данные по общей выживаемости (ОВ) еще были неполными, чтобы их можно было оценить⁴

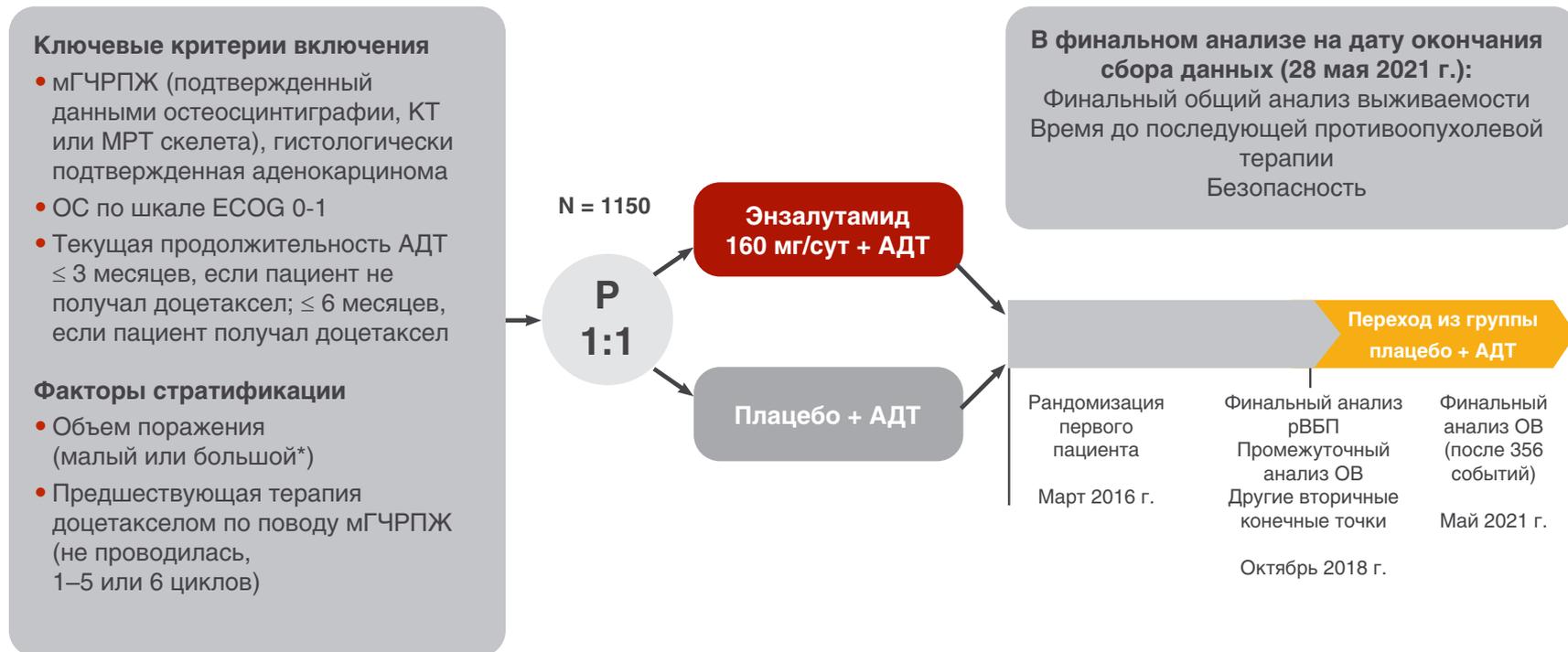


Общая выживаемость — принципиально важный критерий

оценки клинической эффективности. На данный момент уже доступны результаты заранее определенного заключительного анализа ОВ в исследовании ARCHES¹

АДТ = андроген-депривационная терапия; КРРПЖ = кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ = метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы. Препарат Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы².

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ARCHES

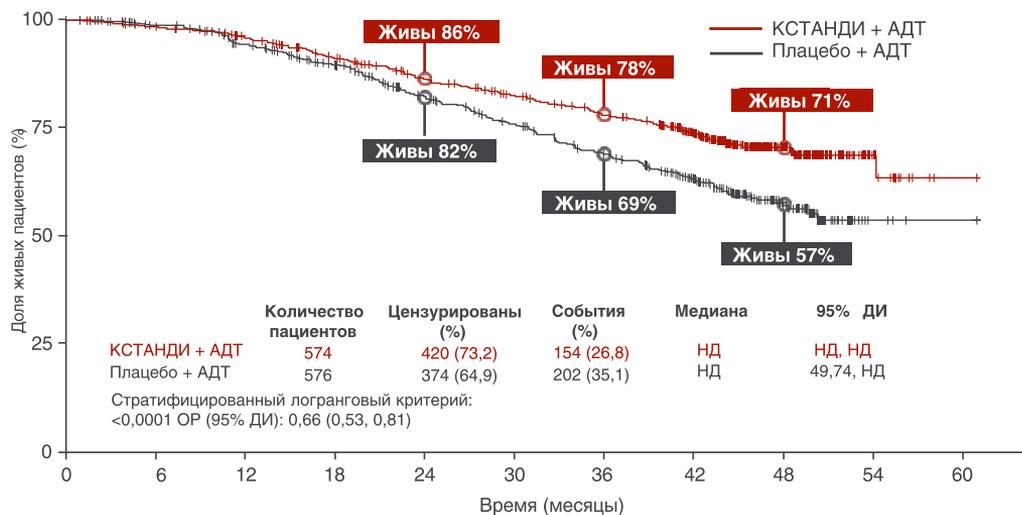


- Основываясь на доказанной пользе схемы энзалутамид + АДТ в первичном анализе, исследование было расслеплено, чтобы пациенты, получавшие плацебо + АДТ, могли перейти на терапию энзалутамидом + АДТ в рамках открытого продолжения исследования, которое еще не завершено

*Большой объем определяется по наличию висцеральных метастазов или, при отсутствии висцеральных метастазов, по наличию ≥4 костных метастазов, ≥1 из которых должны находиться в костных структурах, отличных от позвоночника и костей таза. АДТ = андроген-депривационная терапия; КТ = компьютерная томография; ОС по шкале ECOG = оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов; мГЧРПЖ = метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; МРТ = магнитно-резонансная томография; ОВ = общая выживаемость; ВБрП = выживаемость без радиологического прогрессирования заболевания.

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

КСТАНДИ + АДТ достоверно снижал риск смерти на 34% по сравнению с плацебо + АДТ⁵



Количество пациентов в группе риска

КСТАНДИ + АДТ	574	559	535	498	457	427	396	316	120	17	1
Плацебо + АДТ	576	548	511	468	404	363	322	232	80	4	1

Адаптировано с разрешения проф. Andrew J Armstrong. Этот график был одобрен и ранее представлен Andrew J Armstrong и соавт. на виртуальном конгрессе ESMO 2021 г. Все права защищены.

АДТ = андроген-депривационная терапия; ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков; ИТТ = популяция всех рандомизированных пациентов; НД = не достигнуто.

КСТАНДИ + АДТ достоверно увеличивал общую выживаемость со снижением риска смерти на 34% по сравнению с плацебо + АДТ

- Медиана продолжительности последующего наблюдения: 44,6 месяца
- Медиана продолжительности лечения:
 - КСТАНДИ + АДТ: 40,2 месяца
 - Плацебо + АДТ: 13,8 месяца
 - Переход из группы плацебо + АДТ: 23,9 месяца

ВЫВОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARCHES

- Результаты финального анализа исследования ARCHES свидетельствуют о том, что КСТАНДИ + АДТ увеличивает общую выживаемость со снижением риска смерти на 34% по сравнению с плацебо + АДТ у мужчин с мГЧРПЖ¹
- Раннее назначение терапии КСТАНДИ + АДТ достоверно увеличивало время до последующей противоопухолевой терапии со снижением риска начала следующей линии терапии на 62%¹
- Увеличение выживаемости наблюдалось независимо от вида последующей противоопухолевой терапии; выживаемость была лучше несмотря на то, что 70% пациентов группы плацебо + АДТ получали в дальнейшем терапию, увеличивающую продолжительность жизни, включая 40% пациентов, получавших последующую терапию препаратом КСТАНДИ⁵
- Профиль безопасности схемы КСТАНДИ + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ соответствовал результатам первичного анализа¹

АДТ = андроген-депривационная терапия; мГЧРПЖ = метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.



ВЫВОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARCHES

- Результаты финального анализа ОВ в исследовании ARCHES подтверждают увеличение выживаемости со снижением риска смерти на 34% при применении препарата КСТАНДИ у мужчин с мГЧРПЖ по сравнению с плацебо + АДТ¹
- Также были продемонстрированы преимущества препарата КСТАНДИ по сравнению с антиандрогенами I поколения в отношении ОВ у мужчин с мГЧРПЖ в исследовании ENZAMET⁶

Общая популяция в исследовании ENZAMET включала пациентов, которые получали или не получали одновременную терапию доцетакселом; эффективность и безопасность препарата КСТАНДИ, применяемого в комбинации с доцетакселом, не установлены. Дизайн исследования ENZAMET не предусматривал анализ общей выживаемости в отдельных подгруппах. Следовательно, улучшение общей выживаемости нельзя установить ни в одной подгруппе, включая пациентов с мГЧРПЖ, получавших только терапию препаратом КСТАНДИ + АДТ, или пациентов, получавших или не получавших сопутствующую терапию доцетакселом⁶



Результаты исследования ARCHES дополняют имеющиеся клинические доказательства того, что КСТАНДИ – первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов с 3 типами распространенного рака предстательной железы – мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ (до или после химиотерапии)^{1, 6-9}.

У пациентов с мГЧРПЖ КСТАНДИ позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 61% и риск смерти на 34%^{1,4}.

У пациентов с нмКРРПЖ КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость, позволяет снизить риск метастазирования и смерти на 71%^{3,7}.

АДТ = андроген-депривационная терапия; КРРПЖ = кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ = метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы; НСАА = нестероидные антиандрогены; нмКРРПЖ = неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мКРРПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на декабрь 2021 г.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: НП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзальтамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормонотерапевтического рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзальтамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. **Противопоказан у женщин.** **С осторожностью** у пациентов с риском развития судорог у пациентов с синдромом задней обратной 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.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не разводить и не вскрывать. Препарат следует принимать примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзальтамид 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 дозой. Медикаментозная коррекция и использование аналога ЛПГТ должна быть продлена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическое кастрирование. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на один-два дня 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 энзальтамид. Энзальтамид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременным женщинам или женщинам детородного возраста не следует контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами энзальтамид без средств личной защиты (перчаток и т.п.). **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзальтамид необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзальтамид следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушенной функцией 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 тяжелой нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полураспада. **Пациенты с нарушенной функцией 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 энзальтамид у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным или метастатическим гормонотерапевтическим раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются усталость, тошнота, приливы, диарея, пиритиоз, астения, паремия и падения. Другие важные нежелательные реакции включают когнитивные расстройства, нейтропению и судороги. Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших энзальтамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзальтамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдающиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥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 проверочной и лабораторной системы	нечасто: лейкопения, нейтропения, неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	известно*: отек кожи, отек языка, отек губ, отек слизистой
Психические расстройства	часто: тревожность, нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног, когнитивные расстройства, судороги*, неизвестно*: синдром задней обратной энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца*, неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	известно*: тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд, неизвестно*: сыпь, тяжелые кожные реакции*
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	часто: мышечная слабость, боли в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	часто: гинекомастия
Особые расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, операции и осложнения, вызванные применением 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 и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.
* По оценке с использованием узкого термина SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предостережительного 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 предостережительного употребления со словом «перелом в костях». * По оценке с использованием узкого термина SMO «Тяжелые кожные нежелательные реакции». В пострегистрационном периоде были зарегистрированы острый генерализованный эпилептический приступ, буллезный дерматит, генерализованный экзfolирующий дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и инфильтрацией печени, мультиформная эритема, энцефалит, эритема Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и токсические кожные высыпания. Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судорог отмечалось у 22 пациентов (0,5%) из 4168 пациентов, которые ежедневно принимали энзальтамид в дозе 160 мг, у 3 пациентов (0,1%), получавших плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предостережением риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные дополнительных исследований и данные исследования с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В неравновесном состоянии исследования UPR2C8 для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасположающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзальтамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности течения составила 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзальтамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследования *in vitro*, которые показали, что энзальтамид 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 3,7% пациентов, получавших энзальтамид плюс АДТ, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Передозировка.** Антidotоз энзальтамид не существует. В случае передозировки лечение энзальтамидом 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 энзальтамид.** Ингибиторы CYP2C8, фермент CYP2C8, могут играть важную роль в выведении энзальтамид и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемифиброзил 600 мг дважды в день у здоровых пациентов мужского пола AUC энзальтамид увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзальтамид уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзальтамид плюс несвязанного активного метаболита, AUC увеличилась на 77%. В то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзальтамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемифиброзил) или индукторов CYP2C8 с осторожностью. Если пациент должен принимать сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзальтамид следует снизить до 80 мг один раз в день. **Индукторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзальтамид. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазол (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзальтамид увеличилась на 41%, в то время как C_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзальтамид плюс несвязанного активного метаболита, AUC увеличилась на 27%, тогда как C_{max} энзальтамид осталась без изменений. При совместном применении энзальтамид с ингибитором CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.** После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 итраконазол (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзальтамид и активного метаболита снизилась на 37%, в то время как C_{max} оставалась неизменной. При одновременном применении энзальтамид с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Влияние энзальтамид на другие препараты. Индукция ферментов.** Энзальтамид является мощным индуктором ферментов и повышает скорость метаболизма ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими общими лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортеров. 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, CYP2C8, CYP1C19 в урдин-5-β-дифосфат глюкокортизонфосфатазе. 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 энзальтамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C8 и CYP2C19. Совместное применение энзальтамид (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидозолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC с-варфарина (субстрат CYP2C8) и 70%-ному снижению AUC омега-3 (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПРТК пациент Кстанди (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 10%, период полувыведения (t_{1/2}) увеличился на 10%. Также было отмечено, что энзальтамид снижает на 4% C₅₀ = 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 коррекция 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 парacetamol выше у пациентов, принимающих одновременно индукторы ферментов. Хотя лекарственные средства, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: аналгетики (например, фентанил, трамадол), антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противовоспалительные агенты (например, кабезитаксел); антипсихотики (например, карбамазепин, клозапин, фенитоин, примидол, валерьяновая кислота); нейротропики (например, галперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, флуоидин); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин); никардин; нитраты; вазодилаторы; сердечные гликозиды (например, дигиталис); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антигипертензивные препараты для лечения ВМВ/инфаркта (например, индинол, нитроглицерин); ототоксические средства (например, диазепам, мидозолам, зопидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины; метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, авоастатами, симvastатины); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзальтамидом могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзальтамид, хотя некоторые индукционные эффекты могут достигать максимума раньше. Пациенты должны избегать приема индукторов ферментов, индукции ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение перво-

го месяца лечения энзальтамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзальтамид (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзальтамид. При прекращении лечения энзальтамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.** Энзальтамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{max} кловидина (субстрат CYP1A2) или нитроглицерина (субстрат CYP2C8). AUC нитроглицерина увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. AUC и C_{max} кловидина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзальтамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что энзальтамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзальтамид на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзальтамидом может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию эффлюксного транспортера (преган-Н- рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, абигантерол, этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзальтамидом следует принимать 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 транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1).** На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирование BCRP и MRP2 (в частности), 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, хиноидин, дизопирамид) или класса III (например, амилорон, соталол, dofetilide, sotalolol, метопролол, бисопролол, небиволетин и др.). **Важные шаги на пути энзальтамид.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзальтамид. В клинических исследованиях Кстанди применяли независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение энзальтамид 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 обратной энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной 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 не сопровождаемые гипертензией. Диагноз «синдром задней обратной 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.** Энзальтамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзальтамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзальтамид 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 пурин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C8 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Печеная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзальтамид 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. Клинически значимое влияние этого наблюдения остается неизвестным. 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 окончания индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.** В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или ишемическую болезнь сердца (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточности класса III или IV по шкале NYHA или 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 предрасположающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врач перед назначением препарата должен оценить соотношение пользы и риска, а также возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатическими химиотерапией не установлены. Одновременное назначение энзальтамид не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. **Вспомогательные вещества.** Кстанди содержит сорбитол (E402). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Растворимость/проницаемость.** При применении энзальтамид наблюдается алтергерная реакция, которая проявляется симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек кожи, отек губ, отек языка и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли энзальтамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзальтамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной, которая планирует беременность, в течение последних 3 месяцев, следует избегать эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после приема препарата. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

Список литературы

1. Armstrong AJ et al. Abstract LBA25 presented at European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 16-20, 2021.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.
3. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465-74.
4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974-86.
5. Armstrong AJ. Oral presentation at European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 16-20, 2021.
6. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31.
7. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197-206.
8. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151-4.
9. Scher HI et al. N Engl J Med 2012; 367(13): 1187-97.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



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

XTD_2021_0049_RU_DEC_2021_2000

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ