

# ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ИССЛЕДОВАНИИ ARCHES<sup>1</sup>

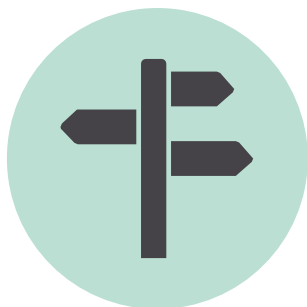
НЕ ОТКЛАДЫВАЙТЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ОПУХОЛЬЮ  
**НАЧНИТЕ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ  
ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ**

по сравнению с АДТ + плацебо при мГЧРПЖ<sup>1</sup>

**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)<sup>1, 6-9</sup>

## 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<sup>1,4</sup>



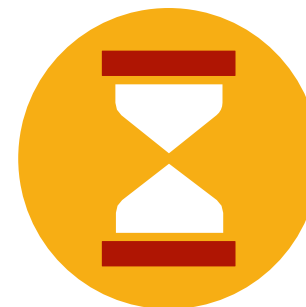
### **КСТАНДИ + АДТ**

одобрен для лечения мГЧРПЖ<sup>2</sup> на основании продемонстрированной клинической пользы в исследовании ARCHES<sup>4</sup>



### **В первичном анализе исследования ARCHES**

КСТАНДИ + АДТ достоверно снижал риск радиологического прогрессирования и улучшал ключевые вторичные конечные показатели эффективности по сравнению с плацебо + АДТ<sup>4</sup>. Однако данные по общей выживаемости (ОВ) еще были неполными, чтобы их можно было оценить<sup>4</sup>

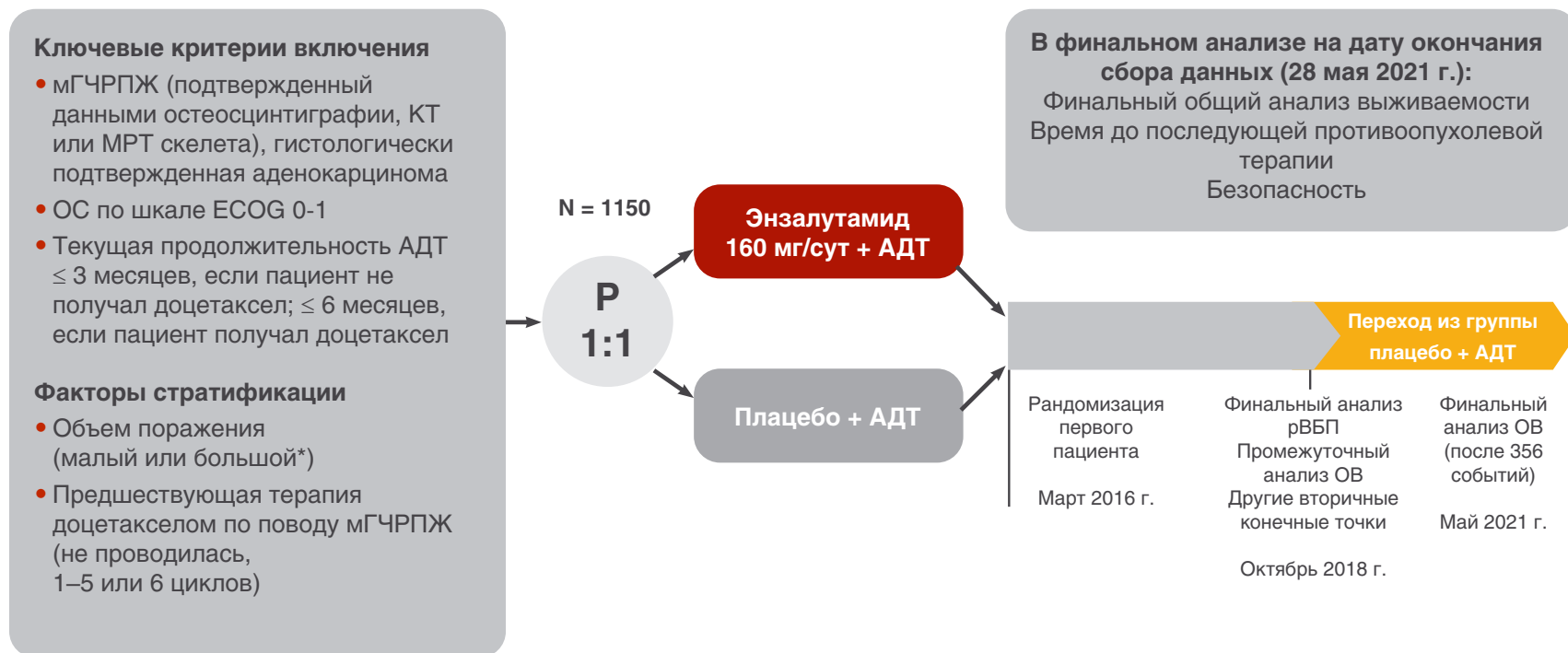


### **Общая выживаемость — принципиально важный критерий**

оценки клинической эффективности. На данный момент уже доступны результаты заранее определенного заключительного анализа ОВ в исследовании ARCHES<sup>1</sup>

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 железы<sup>2</sup>.

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ARCHES

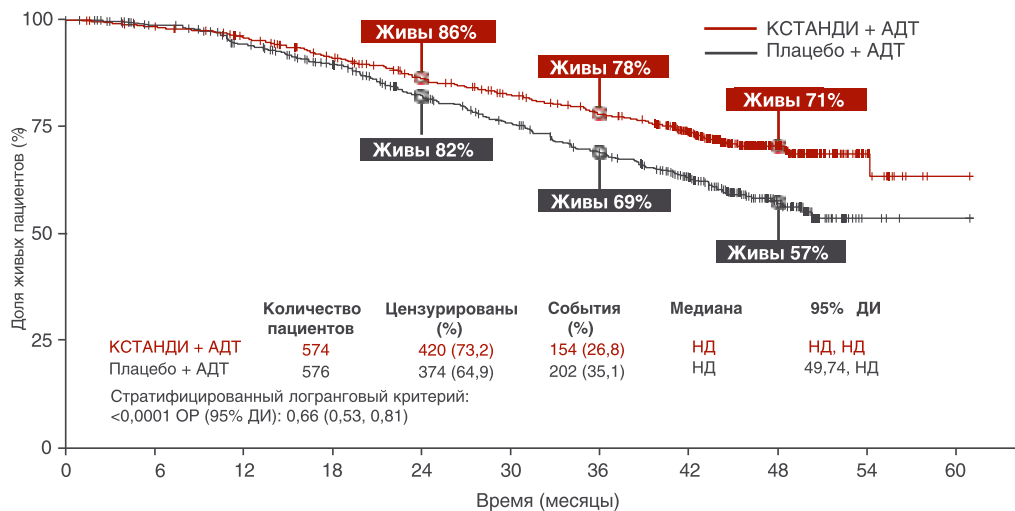


- Основываясь на доказанной пользе схемы энзалутамид + АДТ в первичном анализе, исследование было расслеплено, чтобы пациенты, получавшие плацебо + АДТ, могли перейти на терапию энзалутамидом + АДТ в рамках открытого продолжения исследования, которое еще не завершено

\*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 + АДТ<sup>5</sup>



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 мГЧРПЖ<sup>1</sup>
- Раннее назначение терапии КСТАНДИ + АДТ достоверно увеличивало время до последующей противоопухолевой терапии со снижением риска начала следующей линии терапии на 62%<sup>1</sup>
- 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 КСТАНДИ<sup>5</sup>
- Профиль безопасности схемы КСТАНДИ + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ соответствовал результатам первичного анализа<sup>1</sup>

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 + АДТ<sup>1</sup>
- Также были продемонстрированы преимущества препарата КСТАНДИ по сравнению с антиандрогенами I поколения в отношении ОВ у мужчин с мГЧРПЖ в исследовании ENZAMET<sup>6</sup>

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 доцетакселом<sup>6</sup>



**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)<sup>1, 6-9</sup>.**  
**У пациентов с мГЧРПЖ КСТАНДИ позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 61% и риск смерти на 34%<sup>1,4</sup>.**  
**У пациентов с нмКРРПЖ КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость, позволяет снизить риск метастазирования и смерти на 71%<sup>3,7</sup>.**

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](http://www.grls.rosminzdrav.ru) по состоянию на апрель 2022 г.

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Регистрационный номер:** ПН-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Аназаламид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди показан для лечения: каstrationо-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормонотерапевтического рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (аназаламиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан женщинам и детям. **С осторожностью:** у пациентов с низким развитием судорог; у пациентов с синдромом задержки обратной эякуляции (рекомендуется прервать прием препарата Кстанди при последующем 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), средней недостаточности функции III или IV класса NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском развития интервала QT; при одновременном применении с антикоагулянтами на основе донатацела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** Доза. 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 растывать и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием аназаламида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение этого дня, лечение следует возобновить на следующий день (рекомендуется прервать прием препарата Кстанди при последующем диагнозе). Прием препарата должен быть продолжен во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или любые 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 той же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Во всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом аназаламид. Аназаламид может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод на основании его механизма действия и эмбриотоксической токсичности, наблюдаемой у мышей. Беременные женщины или женщины детородного возраста не должны контактировать с поврежденными или вскрытыми капсулами аназаламида 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 аназаламида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу аназаламида следует повысить до первоначального уровня. **Особые указания пациентам.** Пациенты пожилого возраста. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты с нарушенной функцией печени. У пациентов с нарушенной функцией печени легкой или тяжелой степени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Поу соответствующе) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелой нарушенной функцией печени было отмечено увеличение периода полувыведения. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушенной функцией 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 аназаламида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим каstrationо-резистентным или метастатическим гормонотерапевтическим раком предстательной железы. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются усталость, тошнота, «приливы», диарея, гипотония, астения, переломы и падения. Другие важные нежелательные реакции включают когнитивные расстройства, нейтропению и судороги. Судороги наблюдались у 0,5% пациентов, получавших аназаламид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратной эякуляции у пациентов, получавших аназаламид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥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 кровообращения и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы Клинические расстройства	нечасто: аллергия нечасто: тромбоцитопения
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, анимия, нарушение внимания, дисгевзия, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги неизвестно*: синдром задержки обратной эякуляции
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца; неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	нечасто: тошнота, рвота, диарея нечасто: тремор, запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно*: сыпь, тяжелые кожные реакции <sup>1</sup>
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто: переломы неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные применением лекарственных процедур	очень часто: падения

\*События, полученные в пострегистрационный период  
по оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, спок-

ные парциальные припадки, 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: предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных placebo-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и инфаркт миокарда, острый коронарный синдром; инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с переломом в месте, \*по оценке с использованием узкого термина SMO «Тяжелые кожные нежелательные реакции». В пострегистрационный период были зарегистрированы острый генерализованный эпилептический приступ, буллезный дерматит, генерализованный эпилептический дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, мультиформная эритема, экзfolиативная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и токсическое кожное высыпание. Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 22 пациента (0,5%) из 4168 пациентов, которые ежедневно принимали аназаламид в дозе 160 мг, у 13 пациентов (0,1%), получавших плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляла 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 неразмеченном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасположением к факторам их развития (16% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из которых (2,2%) пациентов, получавших аназаламид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составила 9,3 месяца. Механизм, посредством которого аназаламид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что аназаламид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. *Ишемическая болезнь сердца.* В рандомизированных placebo-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 3,7% пациентов, получавших аназаламид плюс АТТ, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо плюс АТТ. **Передозировка.** Антираковые аназаламид не существует. В случае передозировки лечение аназаламидом следует прекратить и принять меры по ускорению 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 аназаламид.* Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении аназаламида и в формировании его активного метаболита. После перорального приема сильного ингибитора CYP2C8 тембифибоза (800 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC аназаламида увеличилась на 326%, тогда как АUC активного метаболита уменьшилась на 18%. На сумму неактивных аназаламида плюс неактивный активный метаболит, АUC увеличилась на 77%, в то время как С max снизилась на 19%. Во время лечения аназаламидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно принимать сильный ингибитор CYP2C8, дозу аназаламида следует снизить до 80 мг один раз в день. Ингибиторы CYP3A4. Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме аназаламида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АUC аназаламида увеличилась на 41%, в то время как С max не изменился. На сумму неактивных аназаламида плюс неактивный активный метаболит, АUC увеличилась на 27%, тогда как С max осталась без изменений. При совместном применении аназаламида с ингибиторами CYP3A4 коррекции дозы не требуется. Индукторы CYP2C8 и CYP3A4. После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифабацина (600 мг один раз в сутки) одновременно добровольцами мужского пола АUC аназаламида и активного метаболита снижались на 37%, в то время как C<sub>max</sub> оставалась неизменной. При одновременном приеме аназаламида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. *Влияние аназаламида на другие препараты.* Ингибиторы ферментов. Аназаламид является мощным индуктором ферментов и повышает скорость многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными 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 CYP3A4 в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C3, CYP1C1B и уридин-5-дифосфат гликоцилтрансфераза. Также возможна индукция транспортног белка Р-гликопротеина и других транспортеров, такие, например, белка множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2). Белок множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2) и органического анион-транспортерного полипептида 1В1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что аназаламид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C3 и CYP2C19. Совместное применение аназаламида (160 мг один раз в день) у пациентов с риском предстательной железы привело к 86%-ному снижению АUC мидозолала (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АUC с-варфарина (субстрат CYP2C3) и 70%-ному снижению АUC омпразола (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция CYP2C9. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (в течение последних 6 месяцев) или страдающие нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев) и/или с IV классом NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди таким пациентам. *Андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT.* У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасположением факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врачи периода сердечного ритма должны внимательно следить за состоянием сердца, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». *Применение с химиотерапией.* Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение аназаламида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику дозозаменяемого, водного внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом дозозаменяемого, нельзя исключить. *Вспомогательные вещества.* Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной intolerанцией фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. *Влияние на способность к вождению транспортных средств.* При применении аназаламида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отеком лица, отеком языка, отеком губ, отеком и сыпью (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью. *Концентрация для мужчин и женщин.* Нет данных, присутствуют ли аназаламид или его метаболиты в слюне. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения аназаламидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной, аназаламид может повлиять на фертильность женщины, поэтому рекомендуется использовать контрацепцию в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценить возможность снижения фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения аназаламидом и соответствующим образом скорректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения аназаламида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения аназаламида. При прекращении лечения аназаламидом может потребоваться увеличение начальной дозы сопутствующих лекарственных средств. Субстраты CYP2C8 и CYP3A4. Аназаламид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АUC или C<sub>max</sub> кофеина (субстрат CYP1A2) или пилотантола (субстрат CYP2C8). АUC пилотантола увеличился на 20%, в то время как C<sub>max</sub> снизилась на 18%. АUC и C<sub>max</sub> кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 принимают совместно с аназаламидом, коррекция дозы не требуется. *Субстраты Р-гликопротеина.* Данные *in vitro* показывают, что аназаламид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие Аназаламида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения аназаламид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию своего протранс-ректора (протран-Х-ректора). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с аназаламидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. *Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP).* Белок множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2), транспортёр органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортёр органических катионов человека 1 (OCT1). На основе данных лабораторных исследований, нельзя исключить ингибирование BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортёров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортёров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортных также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. *Препараты, удлиняющие интервал QT.* В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, в такие препараты, которые могут вызвать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хидаин, дизопирамид) или класса III (например, амидонал, соталол, dofetilid, бутитид), метадон, момоципрол, нейротептин и др. *Влияние пищи на уровень аназаламида.* Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия аназаламида. В клинических исследованиях Кстанди прием пищи независимо от приема пищи. **Особые указания.** *Риск развития судорог.* Применение аназаламида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно основываться индивидуально на каждом конкретном случае. *Информация об обратной эякуляции.* В ходе применения пациентами препарата Кстанди были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задержки обратной эякуляции (PRES). Синдром задержки обратной эякуляции – 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 гипертонией. Диагноз синдрома задержки обратной эякуляции 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. Аназаламид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение аназаламидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения аназаламида 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 варфаринном и мурами-подобным антикоагулянтами. Если Кстанди используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аденукоаулин), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). *Печеная недостаточность.* С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие аназаламида в этой группе пациентов не изучено. *Тяжелая почечная недостаточность.* У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распространения в ткани. 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 перенесенное сердечно-сосудистое заболевание.* В исследованиях III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдающие нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), средней недостаточности класса III или IV по шкале NYHA/Юрской 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 удлинить интервал QT.* У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасположением факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, врачи периода сердечного ритма должны внимательно следить за состоянием сердца, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». *Применение с химиотерапией.* Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди с цитостатической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение аназаламида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику дозозаменяемого, водного внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом дозозаменяемого, нельзя исключить. *Вспомогательные вещества.* Кстанди содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной intolerанцией фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. *Влияние на способность к вождению транспортных средств.* При применении аназаламида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отеком лица, отеком языка, отеком губ, отеком и сыпью (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью. *Концентрация для мужчин и женщин.* Нет данных, присутствуют ли аназаламид или его метаболиты в слюне. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения аназаламидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной, аназаламид может повлиять на фертильность женщины, поэтому рекомендуется использовать контрацепцию в течение 3 месяцев после лечения. 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](http://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.



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

XTD\_2022\_0016\_RU\_APR\_2022\_BORGES\_2000

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ