

Сучасна гормональна та хіміотерапія при метастатичному кастраційно-резистентному раку передміхурової залози

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань чоловічого населення в Україні. За даними Національного канцер-реєстру, РПЗ посідає друге місце у структурі онкологічної захворюваності (44,8 на 100 тис. чоловічого населення) та третє – у структурі смертності від злоякісних новоутворень (19,7 на 100 тис. чоловічого населення). Загалом станом на 2018 р. в Україні на обліку перебував 39891 хворий на РПЗ.

За даними світової літератури, у більшості (80%) пацієнтів РПЗ діагностують на стадії локального поширення, у 12% – на стадії місцевого поширення. Віддалені метастази на момент діагностики наявні у 5% пацієнтів, проте зумовлюють третину летальних випадків. В Україні пацієнти з I-II стадією складають 42,6% з-поміж уперше виявлених, з III стадією – 22,4%, з IV стадією – 22,3%, з невизначеною стадією захворювання – 12,5%.

Андрогендеприваційна терапія

Андрогендеприваційна терапія (АДТ) – стандарт лікування при метастатичному РПЗ. Її метою є зниження концентрації тестостерону до рівня менш ніж 50 нг/дл. Значний біохімічний результат спостерігається майже у всіх пацієнтів, проте він транзиторий – медіана його тривалості становить 18 міс до розвитку кастраційно-резистентної форми захворювання, що зумовлює потребу доповнення АДТ хімотерапією чи препаратами з групи інгібіторів андрогенного сигналу.

За даними Європейської асоціації урологів (EUA, 2019) критеріями кастраційної резистентності є рівень тестостерону сироватки крові <50 нг/дл (0,7 нмоль/л), зростання вмісту простатичного специфічного антигену (ПСА) >2 нг/мл, або >50% від надлигу 3 рази поспіль з інтервалом 1 тиждень. При виникненні кастраційної резистентності обов'язково слід відмінити антиандрогени першого покоління (флутамід, бікалутамід), що в багатьох випадках сприяє зниженню рівня ПСА і покращенню стану пацієнта, АДТ при цьому не припиняють [7].

Доцетаксел

Історично першим протипухлинним засобом, який забезпечував значне покращення виживаності пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним РПЗ (мКРРПЗ), що доведено у двох рандомізованих дослідженнях III фази, був доцетаксел (табл. 1). У дослідженні TAX 327 пацієнти (n=1006) були рандомізовані в групу доцетакселу 75 мг/м² (1 раз на 21 день) та контрольну групу. У дослідженні SWOG9916 пацієнти отримували доцетаксел з естрамустином. В обох випадках учасники контрольної групи отримували мітоксантрон. Медіана загальної виживаності в групі доцетакселу (TAX 327) становила 18,9 проти 16,5 міс у контрольній групі (відношення ризиків – ВР – 0,76; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,62-0,94; p=0,009) зі значним зменшенням вираженості больового синдрому та покращенням якості життя. Аналогічні показники за даними D.P. Petrylak та співавт. (2004) становили 17,5 проти 15,6 міс (ВР 0,8; 95% ДІ 0,67-0,97; p=0,02).

Через 12 міс терапії доцетакселом у значної кількості хворих спостерігався розвиток хіміорезистентного РПЗ, що потребувало корекції лікування. Для раннього виявлення цього стану необхідно вже протягом перших тижнів оцінити відповідь пацієнта на хіміотерапію: рівень ПСА, радіологічна оцінка пухлини.

Кабазитаксел

Дериватом доцетакселу є напівсинтетичний представник таксанів кабазитаксел. За результатами рандомізованого дослідження III фази TROPIC за участю пацієнтів з мКРРПЗ, які отримували доцетаксел, кабазитаксел був значно ефективнішим

порівняно з мітоксантроном (медіана загальної виживаності становила 15,1 та 12,7 міс відповідно; ВР 0,70; 95% ДІ 0,59-0,83; p<0,0001). В іншому клінічному дослідженні III фази FIRSTANA продемонстровано відсутність статистично значимої різниці виживаності у пацієнтів з мКРРПЗ, які не отримували хіміотерапії, та пацієнтів, лікованих кабазитакселом (20 або 25 мг/м²) чи доцетакселом (75 мг/м²). Подібний результат було отримано у дослідженні III фази PROSELICA при порівнянні різних доз кабазитакселу (20 проти 25 мг/м²).

Сучасна гормональна терапія мКРРПЗ включає препарати групи інгібіторів андрогенного сигналу. Абіратерон та ензалутамід входять до рекомендацій EUA, Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Національної онкологічної мережі США (NCCN) тощо з лікування як пацієнтів з мКРРПЗ, котрі отримували хіміотерапію, так і тих, кому її не проводили.

Абіратерон

Цей препарат є незворотним високоселективним інгібітором цитохрому P450 (CYP) 17A1, що в результаті призводить до зниження внутрішньопухлинної продукції андрогенів і синтезу андрогенів наднирковими залозами та яєчками. Абіратерон був схвалений у 2011 р. для лікування мКРРПЗ у пацієнтів, які отримали лікування доцетакселом, а у 2013 – для хворих, які не отримували хіміотерапії.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази COU-AA-301 вивчали ефективність абіратерону з преднізолоном у пацієнтів (n=1195), які попередньо отримували лікування доцетакселом. Преднізолон призначали з метою профілактики гіпертензії, гіпокаліємії, затримки рідини, які можуть виникати через надлишок мінералокортикоїдів унаслідок пригнічення цитохрому P450. Остаточні результати дослідження

COU-AA-301 (медіана спостереження – 20,2 міс) свідчили про те, що медіана загальної виживаності була значно більшою в досліджуваній групі (абіратерон + преднізолон та АДТ), ніж у групі плацебо (лише АДТ) (15,8 проти 11,2 міс; ВР 0,74; 95% ДІ 0,64-0,86; p<0,0001). У рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження COU-AA-302 включали хворих без симптомів або з мінімальними симптомами, які раніше не отримували цитостатичних препаратів. Пацієнти (n=1088) були розподілені на групу абіратерону та преднізолону в комбінації з АДТ та групу плацебо, що отримувала тільки АДТ. Під час проміжного аналізу відмічено 25% зниження ризику смерті при застосуванні абіратерону (ВР 0,75; 95% ДІ 0,61-0,93; p=0,01). Після спостереження з медіаною 49,4 міс зафіксовано значну перевагу у загальній виживаності, відповідні показники становили 34,7 проти 30,3 міс (ВР 0,81; 95% ДІ 0,70-0,93; p=0,0033).

Ензалутамід

Ензалутамід – нестероїдний інгібітор андрогенових рецепторів другого покоління, який пригнічує андрогенові рецептори не тільки на поверхні клітини, а і їх транслокацію всередину клітини та передачу сигналу поділу від андрогенових рецепторів до ДНК ядра клітини. Відомо, що при застосуванні антиандрогенів першого покоління (флутамід, бікалутамід) часто можлива конверсія дії препарату з антагоністів у агоністи андрогенових рецепторів, з антиандрогенами другого покоління ця реакція асоціюється значно рідше. Результати двох рандомізованих досліджень II фази засвідчили вищу ефективність ензалутаміду порівняно з бікалутамідом. Трайл TERRAIN включав 375 нелікованих хворих із мКРРПЗ. За його результатами медіана часу до прогресування захворювання становила 15,7 міс при лікуванні ензалутамідом + АДТ та 5,8 міс при

лікуванні бікалутамідом + АДТ (ВР 0,44; 95% ДІ 0,34-0,57).

Дослідження STRIVE охопило 396 пацієнтів з метастатичним і неметастатичним кастраційно-резистентним РПЗ. Ензалутамід сприяв зниженню ризику прогресування чи смерті на 76% порівняно з бікалутамідом (ВР 0,24; 95% ДІ 0,18-0,32).

Ензалутамід застосовується для лікування мКРРПЗ у хворих, у яких було прогресування захворювання на тлі використання доцетакселу або яким лікування доцетакселом не показане.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багаточетрове дослідження III фази AFFIRM включало 1199 хворих на мКРРПЗ, які отримували попереднє лікування доцетакселом. Ензалутамід забезпечив покращення медіани загальної виживаності на 4,8 міс (18,4 проти 13,6 міс; ВР 0,63; 95% ДІ 0,53-0,75; p<0,001) та зниження ризику смерті на 37%. Окрім цього, ензалутамід показав кращий ефект, ніж плацебо (лише АДТ), щодо зниження рівня ПСА (54 проти 2%; p<0,001), відповіді м'яких тканин (29 проти 4%; p<0,001), якості життя (43 проти 18%; p<0,001), часу до наростання ПСА (8,3 проти 3,0 міс; ВР 0,25; p<0,001), часу до розвитку першого негативного наслідку з боку кісткової системи (16,7 проти 13,3 міс; ВР 0,69; p<0,001).

Інше плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження III фази PREVAIL охопило 1717 хворих на кастраційно-резистентний РПЗ, які не отримували хіміотерапії. Призначення ензалутаміду супроводжувалося зниженням ризику смерті на 29% (ВР 0,71; 95% ДІ 0,60-0,84; p<0,001), покращенням радіологічної безрецидивної виживаності через 1 рік після початку терапії ензалутамідом (65 проти 14%; ВР 0,19; 95% ДІ 0,15-0,23), подовженням часу до початку хіміотерапії та часу до першої пов'язаної зі скелетом події.

Вищезазначені результати досліджень застосування ензалутаміду сприяли його схваленню для лікування мКРРПЗ у пацієнтів, які отримували доцетаксел, у 2012 р., і для хворих, які не отримували хіміотерапію доцетакселом, у 2014 р.

На сьогодні відсутні прямі порівняльні дослідження, у яких безпосередньо порівнювалися б ензалутамід з абіратероном. W. Zhang та співавт. виконали систематичний огляд і провели метааналіз багатьох рандомізованих досліджень із метою порівняти ефективність цих препаратів у лікуванні мКРРПЗ. За результатами непрямого порівняння статистично значима різниця у загальній виживаності відсутня (ВР 0,9; 95% ДІ 0,73-1,11 для пацієнтів, які проходили хіміотерапію; ВР 0,85; 95% ДІ 0,68-1,07 для пацієнтів без попередньої хіміотерапії). Ензалутамід може бути більш ефективним, ніж абіратерон, до та після хіміотерапії щодо часу до прогресування за рівнем ПСА (ВР 0,34; 95% ДІ 0,28-0,42; ВР 0,40; 95% ДІ 0,30-0,53), безрецидивної виживаності за даними радіологічних методів дослідження (ВР 0,37; 95% ДІ 0,28-0,48; ВР 0,61; 95% ДІ 0,50-0,74) та рівнем відповіді ПСА (ВР 18,29; 95% ДІ 11,20-29,88; ВР 10,69; 95% ДІ 3,92-29,20).

У 90% пацієнтів з мКРРПЗ досягається відповідь на терапію новими гормональними препаратами при призначенні їх у першій лінії [3, 4]. Ензалутамід у разі призначення в першій лінії має переваги перед абіратероном за рахунок кращої відповіді ПСА, нижчої частоти побічних ефектів з боку серцево-судинної системи та печінки, відсутності необхідності прийому кортикостероїдів і спеціального моніторингу [5].

Продовження на стор. 24.

Дослідження	Розподіл хворих на групи для отримання протипухлинних засобів	n, осіб	Час призначення	ВР (95% ДІ)	Загальна виживаність, міс
TAX 327 [5]	Доцетаксел + преднізолон	1006	–	0,76 (0,62-0,94)	18,9
	Мітоксантрон + преднізолон				16,5
SWOG9916 [3]	Доцетаксел + естрамустин	770	–	0,8 (0,67-0,97)	17,5
	Мітоксантрон + преднізолон				15,6
TROPIC [7]	Кабазитаксел + преднізолон	755	Після терапії доцетакселом	0,70 (0,59-0,83)	15,1
	Мітоксантрон + преднізолон				12,7
FIRSTANA [8]	Кабазитаксел 20 мг/м ²	1168	До терапії доцетакселом	Різниця не достовірна	24,5
	Кабазитаксел 25 мг/м ²				25,2
	Доцетаксел 75 мг/м ²				24,3
COU-AA-301 [13]	Абіратерон + преднізолон	1195	Після терапії доцетакселом	0,74 (0,64-0,86)	15,8
	Преднізолон				11,2
COU-AA-302 [14, 15]	Абіратерон + преднізолон	1088	До терапії доцетакселом	0,81 (0,70-0,93)	34,7
	Преднізолон				30,3
AFFIRM [16]	Ензалутамід	1199	Після терапії доцетакселом	0,63 (0,53-0,75)	18,4
	Плацебо				13,6
PREVAIL [17]	Ензалутамід	1717	До терапії доцетакселом	0,71 (0,6-0,84)	32,4
	Плацебо				30,2

Сучасна гормональна та хіміотерапія при метастатичному кастраційно-резистентному раку передміхурової залози

Продовження. Початок на стор. 23.

Побічна дія

Щодо побічних реакцій, зумовлених прийомом інгібіторів андрогенного сигналу, то вони розвиваються з однаковою частотою у разі застосування ензалутаміду та абіратерону, але мають свої особливості. Поширеними (>5%) побічними явищами, пов'язаними з використанням абіратерону, були слабкість (39%), біль у кістках і м'язах (28-32%), периферичні набряки (28%), діарея, нудота та запори (22%), гіпокаліємія (17%), гіпофосфатемія (24%), фібриляція передсердь (4%) та серцеві розлади (19%), припливи (22%), інфекції сечових шляхів і дизуричні явища, ніктурія, кашель, гіпертензія (22%), підвищення рівня амінотрансфераз (11-12%). Саме внаслідок клінічних ефектів, що пов'язані з прийомом преднізону, пацієнти, які приймають абіратерон, потребують постійного моніторингу. Найчастішими побічними явищами, що спостерігались при лікуванні ензалутамідом, були слабкість (34%), діарея (21%), припливи (20%), головний біль (12%) та запаморочення (0,6%).

За даними R. de Wit та співавт. (2019), після попередньої терапії доцетакселом частота побічних явищ будь-якого ступеня (94,4 проти 98,4%) та, зокрема, 3 ступеня тяжкості (52,4 проти 56,3%) була дещо вищою у групі кабазитакселу, ніж у групі абіратерону чи ензалутаміду (табл. 2).

Інші засоби гормональної терапії

Апалутамід у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багаточисленному клінічному дослідженні III фази

Таблиця 2. Побічні явища при лікуванні метастатичного раку передміхурової залози			
Дослідження	TROPIC	COU-AA-301	AFFIRM
Препарат	Кабазитаксел ¹	Абіратерон ²	Ензалутамід ³
Будь-які небажані явища, %	95,7	98,9	98
Небажані явища 3-4 ступеня, %	57,4	54,5	45
Відміна лікування через небажані явища, %	18	13	8
Специфічні небажані явища, %	Діарея – 47 Нейтропенія 3-4 ступеня – 82 Фебрильна нейтропенія – 8	Затримка рідини – 33 Гіпертензія – 11 Підвищення рівня аланінамінотрансферази – 11 Гіпокаліємія – 18	Судоми <1

¹ de Bono J.S. et al. Lancet 2010; 376: 1147-54. ² Fizazi K. et al. Lancet. Oncol. 2012; 13(10): 983-92. ³ Scher H.I. et al. N Engl J Med. 2012; 367: 1187-97.

TITAN (1052 пацієнтів) продемонстрував свою ефективність порівняно з плацебо при метастатичному гормоночутливому РПЗ (мГЧРПЗ).

У 2018 р. погоджено застосування апалутаміду для лікування хворих на неметастатичний кастраційно-резистентний РПЗ (нмКРРПЗ) на основі збільшення безметастатичної виживаності хворих, які отримували апалутамід + АДТ порівняно з плацебо (лише АДТ; III фаза SPARTAN).

Даролутамід (ODM-201) є новим представником інгібіторів андрогенного сигналу. У трайлах I-II фази ARADES препарат продемонстрував свою ефективність і безпеку у лікуванні мКРРПЗ. Продовжуються активні дослідження III фази із застосування даролутаміду при мГЧРПЗ та нмКРРПЗ.

Ортеронел (ТАК-700) – нестероїдний зворотний селективний інгібітор 17,20-ліази. Цей препарат у двох дослідженнях III фази не забезпечував подовження загальної

виживаності при мКРРПЗ. Севітеронел (VT-464) також є нестероїдним інгібітором 17,20-ліази. Препарат вивчають у трайлах II фази.

Біполярна андрогенотерапія

Ця методика була запропонована М.Т. Schweizer та співавт., які використовували ін'єкції тестостерону з конкурентною АДТ з метою досягнення швидкої зміни максимального і мінімального рівнів тестостерону. Такий підхід у комбінації з етопозидом забезпечив обнадійливий результат у пацієнтів з мКРРПЗ. Проводиться декілька досліджень, присвячених вивченню цього парадоксального феномену з препаратами другого покоління антиандрогенів, хіміотерапевтичними й імунотерапевтичними засобами. У дослідження III фази TRANSFORMER (NCT02286921) включили пацієнтів з мКРРПЗ та рефрактерністю до абіратерону з метою вивчення

застосування у них ензалутаміду та біполярної андрогенотерапії. Результатів поки не оприлюднювали.

Висновки

Гормонотерапія та хіміотерапія відіграють важливу роль у лікуванні хворих на мКРРПЗ. Сьогодні відсутні міжнародні рекомендації, які б на основі принципів доказової медицини визначали кращу послідовність препаратів для лікування мКРРПЗ. Перевага надається лікарським засобам, що підвищують кастраційноспецифічну виживаність, при цьому враховуються профіль їхньої токсичності й індивідуальні характеристики здоров'я пацієнта. Вибір терапії першої лінії має базуватися на соматичному статусі, симптомах захворювання, локалізації та ступені поширеності захворювання, а також видах лікування, які були використані при вперше виявленому метастатичному РПЗ у конкретного пацієнта [2].

Тривають дослідження й активне розроблення новітніх лікарських засобів (у тому числі PARP-інгібіторів, імунопрепаратів, РІЗК-інгібіторів і таргетних препаратів до простатичного специфічного мембранного антигену).

Головним завданням дослідників і клініцистів залишається забезпечення максимально можливої тривалості життя пацієнта при збереженні його якості.

Література

- Hou X, Flaig TW. Adv Urol 2012; 2012: 978351.
- Mottet N et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2019. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
- Ryan M et al. Lancet Oncol. 2015;16: 152-160.
- Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33.
- Chopra et al. Prostate. 2017 May; 77(6):639-646. doi: 10.1002/pros.23309. Epub 2017 Jan 19.
- Рекомендації EAU2019 з приводу послідовності терапії у пацієнтів з мКРРПЗ.
- EAU Guidelines 2019 EAU=European Association of Urology.

Підготувала **Олена Поступаленко**



ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України
Конгрес введено до «Ресурсу з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які провадитимуться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки: Комітет ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації, Організатори: LMT, E3, Canon, Генеральний партнер: ACCO

19–21 травня 2020 року

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІО ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю

Мультиорганні операції в онкології

присвячена 100-річчю ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»

5 червня 2020 р., м. Харків

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», вул. Пушкінська, 82, Харків.

Тематика

- Можливості сучасних методів дослідження в оцінюванні поширеності онкологічного процесу
- Сучасні питання комплексного лікування онкологічних хворих
- Інтенсивна терапія при мультиорганих утручаннях
- Особливості анестезіологічної тактики
- Питання трансфузіології при мультиорганих утручаннях
- Хірургічна тактика та операційний ризик при мультивісцеральних операціях на органах малого таза, черевної порожнини, заочеревинного простору, грудної клітки, ший
- Синхронні операції та операційний ризик у хворих із пухлинами різних анатомічних зон
- Особливості реабілітації хворих після мультиорганих операцій.

У заході візьмуть участь провідні фахівці з України, Білорусі, Німеччини, Грузії, Ізраїлю.

Запрошуємо лікарів – онкологів, онкохірургів, дитячих онкологів, ендоскопістів, анестезіологів, отоларингологів, фахівців з променевої діагностики, променевої терапії, радіології, хіміотерапії, загальної практики – сімейної медицини.



Адреса оргкомітету:

Науково-організаційний відділ
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024;
тел.: (057) 725-50-74;
e-mail: imr_omo@ukr.net.

Те, що дійсно має значення при мКРРПЗ*



- КСТАНДІ достовірно збільшує загальну виживаність при збереженні якості життя пацієнтів з мКРРПЗ як у першій, так і у другій лінії терапії¹⁻³
- КСТАНДІ відтерміновує початок хіміотерапії від кількох місяців до кількох років^{2,3}
- КСТАНДІ добре переноситься, його просто та зручно приймати¹⁻³



Коли рак
переходить в стадію
мКРРПЗ

Посилання:

* мКРРПЗ – метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

1. У 1199 пацієнтів з мКРРПЗ у дослідженні (AFFIRM) виявлено достовірне збільшення медіани загальної виживаності при прийомі ензалутаміду (ензалутамід + аЛГРГ) порівняно з групою плацебо (лише аЛГРГ). Достовірне поліпшення якості життя у 43% пацієнтів в групі ензалутаміду vs 18% в групі плацебо (p<0,001). Частота серйозних небажаних явищ склала 34% в групі ензалутаміду та 39% в групі плацебо.

Адаптовано за Scher H.I. et al. The New England Journal of Medicine. 2012; 367: 1187-1197.

2. У 1717 пацієнтів з мКРРПЗ у дослідженні (PREVAIL) продемонстровано достовірне збільшення медіани загальної виживаності при прийомі ензалутаміду порівняно з плацебо; збільшення медіани часу до початку цитотоксичної терапії при прийомі ензалутаміду порівняно з плацебо 28,0 vs 10,8 міс відповідно (різниця 17 міс; p<0,001).

Адаптовано за Beer T.M. et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСТАНДІ (затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2018 № 2362. Реєстраційне посвідчення № UA/14503/01/01).

ТОВ «Астеллас Фарма»
Україна, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13,
корпус 7В, офіс 7В/41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.



Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ
З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСТАНДІ

Склад. Діюча речовина: ензалутамід; 1 капсула містить 40 мг ензалутаміду;
допоміжні речовини: каприлокапроїлмакрогліцериди, бутилглідроксисіланол (Е320),
бутилглідроксисітанол (Е321), оболонка: желатин, сорбіто-сорбітановий розчин, гліцерин, титану
діоксид (Е171), чорнила для друку.

Лікарська форма: капсули. Основні фізико-хімічні властивості: капсули м'які, непрозорі,
продовгастої форми, білого або майже білого кольору, з маркуванням «ENZ» чорного кольору.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогени. Код АТХ L02BB04.

Показання: метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у дорослих
чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на фоні неважкої андрогендеприваційної
терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії; метастатичний кастраційно-
резистентний рак передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання
під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якої з допоміжних
речовин. Протипоказаний вагітним і жінкам, що можуть завагітніти (див. розділ «Застосування
у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень ензалутаміду
Інгібітори CYP2C8

Фермент CYP2C8 відіграє важливу роль в елімінації ензалутаміду та у формуванні його актив-
ного метаболіту. Після перорального прийому гемфіброзилу, потужного інгібітора CYP2C8 (600 мг
2 рази на день), у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався
на 326%, а C_{max} ензалутаміду зменшувалася на 18%. Для показника суми нез'язаного ензалутаміду
та нез'язаного активного метаболіту значення AUC збільшувалося на 77%, а C_{max} знижувалося
на 19%. Слід уникати одночасного застосування ензалутаміду із потужними інгібіторами CYP2C8
(наприклад, гемфіброзілом) або застосовувати їх з обережністю. Якщо пацієнту необхідно одно-
часно застосовувати потужний інгібітор CYP2C8, слід знизити дозу ензалутаміду до 80 мг 1 раз
на день (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP3A4

Фермент CYP3A4 відіграє незначну роль у метаболізмі ензалутаміду. Після перорального за-
стосування потужного інгібітора CYP3A4 ітраконазолу (200 мг 1 раз на день) у здорових
добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 41%, тоді як значення
C_{max} не змінювалось. Для суми нез'язаного ензалутаміду та нез'язаного активного метаболіту
показник AUC збільшувався на 27%, тоді як C_{max} залишалася без змін. При одночасному
застосуванні лікарського засобу Кстанді з інгібіторами CYP3A4 не потрібно проводити корекцію
دوزи.

CYP2C8 та індуктори CYP3A4

Після перорального застосування помірного індуктора ферменту CYP2C8 та сильного індуктора
ферменту CYP3A4 рифампіцину (600 мг 1 раз на добу щоденно) у здорових чоловіків AUC
ензалутаміду та активного метаболіту знижувалося на 37%, а C_{max} не змінювалася. При одно-
часному застосуванні лікарського засобу Кстанді з індукторами CYP2C8 або CYP3A4 корекція дози
не потрібна.

Вплив ензалутаміду на інші лікарські засоби. Взаємодія з препаратом можуть такі
групи лікарських засобів: анагетиків (наприклад, фентаніл, трамадол); антибіотиків (наприклад,
кларитроміцин, доксициклін); протипухлинні препарати (наприклад, кабезитаксел); антикоагу-
лянти (наприклад, аценокумарол, варфарин); протипіпетичні засоби (наприклад, карбамазепін,
клоназепам, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота); нейролептики (наприклад, галоперидол);
блокатори бета-адренорецепторів (наприклад, бісопролол, пропранолол) та ін.

Особливості застосування. Ризик розвитку судом. Синдром задньої зворотної
енцефалопатії.

Застосування у період вагітності або грудного вигодовування. Відсутні дані щодо
застосування лікарського засобу Кстанді жінками під час вагітності, цей лікарський засіб не при-
значений для жінок дітородного віку. Лікарський засіб може спричинити шкоду для ненародженої
дитини або призвести до потенційної втрати плода при застосуванні вагітною.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована добова доза 160 мг (4 капсули по 40 мг) 1 раз
на добу.

Діти. Відсутні дані щодо застосування ензалутаміду у дітей.

Передозування. Відсутній антидот ензалутаміду. Лікування ензалутамідом слід припинити
у разі передозування і вжити відповідних заходів, враховуючи те, що період напіввиведення
становить 5,8 дня. У разі передозування у пацієнтів можливий підвищений ризик виникнення
судом.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були астенія/втомлюваність, припливи,
головний біль і гіпертензія. Інші побічні реакції включали падіння, непатологічні переломи,
когнітивні розлади та нейтропенія. Нижче наведені побічні реакції, розподілені за частотою: дуже
часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100); рідко (від ≥1/10 000 до
<1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (неможливо оцінити із наявних даних). Побічні реакції
в кожній групі подаються в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень або під час післяреєстраційного спостереження	
Система організму відповідно до класифікації MEDDRA	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нечасто: лейкопенія, нейтропенія Невідомо*: тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Невідомо*: набряк язика, набряк губ, набряк глотки
Загальні розлади	Дуже часто: астенія/втомлюваність
Психічні розлади	Часто: тривожність Нечасто: зорові галюцинації
Зміни з боку нервової системи	Дуже часто: головний біль Часто: порушення пам'яті, амнезія, порушен- ня уваги, синдром неспокійних ніг Нечасто: когнітивні розлади, судоми
З боку серця	Невідомо*: синдром задньої оборотної енцефалопатії
Порушення з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Часто: гінекомастія
Судинні розлади	Дуже часто: припливи, гіпертензія
Шлунково-кишкові розлади	Невідомо*: нудота, блювання, діарея
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: сухість шкіри, свербіж Невідомо*: висипання
Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканин	Часто: переломи** Невідомо*: міалгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині
Травми, отруєння й ускладнення, пов'язані із процедурами	Часто: падіння
* Спонтанні випадки з післяреєстраційного спостереження.	
** Включає всі переломи, за винятком патологічних.	

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Категорія відпуску. За рецептом.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Хогемат 2, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди / Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Перед призначенням препарату Кстанді слід уважно ознайомитися з Інструкцією для медич-
ного застосування (затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.12.2018
№ 2362, доступна за посиланням www.drz.kiev.ua).

У разі виникнення побічних ефектів або наявності скарг на якість препарату просимо надси-
лати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Європ Б.В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул.
Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 41, тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.

ІНФОРМАЦІЯ В ЦЬОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ ФАХІВЦІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
З РОЗПОВСЮДЖЕННЯМ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДАХ ТА У МЕДИЧНІЙ ПРЕСІ.