

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энзалутамид-Промомед, 40 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: энзалутамид.

Каждая капсула содержит 40 мг энзалутамида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Непрозрачные мягкие желатиновые капсулы от белого до почти белого цвета. Содержимое капсул – маслянистая жидкость бесцветная или светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Энзалутамид-Промомед показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет для лечения:

- кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ);
- метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ);
- неметастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (нмГЧРПЖ) с биохимическим рецидивом и высоким риском метастазирования (БХР высокого риска).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение энзалутамидом должно проводиться под наблюдением врача-специалиста, имеющего опыт терапевтического лечения рака предстательной железы.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза энзалутамида составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) в виде однократной пероральной суточной дозы.

Медикаментозная кастрация с использованием аналога лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) должна быть продолжена во время лечения у пациентов с КРРПЖ или мГЧРПЖ, не прошедших хирургическую кастрацию.

Пациенты с неметастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (нмГЧРПЖ) с биохимическим рецидивом высокого риска (БХР высокого риска) могут получать лечение препаратом Энзалутамид-Промомед вместе с аналогом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аналог ЛГРГ) или без него. Для пациентов, которые получают препарат

Энзалутамид-Промомед вместе с аналогом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аналог ЛГРГ) или без него, лечение может быть приостановлено, если после 36 недель терапии концентрация простатспецифического антигена (ПСА) является неопределяемой ($< 0,2$ нг/мл). Лечение следует возобновить, когда концентрация ПСА повысится до $\geq 2,0$ нг/мл у пациентов, перенесших ранее радикальную простатэктомию, или $\geq 5,0$ нг/мл у пациентов, ранее получавших первичную лучевую терапию. Если после 36 недель терапии концентрация ПСА является определяемой ($\geq 0,2$ нг/мл), лечение следует продолжить (см. раздел 5.1).

Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции (НР), прием препарата Энзалутамид-Промомед необходимо приостановить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 мг или 80 мг).

Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8

По возможности следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида следует уменьшить до 80 мг один раз в сутки. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы лекарственного средства для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$).

Дети

По показаниям КРРПЖ, мГЧРПЖ или нмГЧРПЖ с БХР высокого риска препарат Энзалутамид-Промомед у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать.

Препарат следует принимать ежедневно примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием дозы энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени приема. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к энзалутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Противопоказан у женщин.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития судорог

Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел 4.8).

Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно приниматься в зависимости от каждого конкретного случая.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

В ходе применения пациентами энзалутамида были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой 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 несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Рекомендуется прекратить прием препарата Энзалутамид-Промомед при подтвержденном диагнозе.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме крови невозможно скорректировать дозу.

Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумариноподобными антикоагулянтами. Если препарат Энзалутамид-Промомед используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО).

Почечная недостаточность

С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено.

Тяжелая печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение $T_{1/2}$ 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 4.5).

Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания

В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 45\%$, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении препарата Энзалутамид-Промомед таким пациентам.

Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT

У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, врачи перед назначением препарата Энзалутамид-Промомед должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Применение с химиотерапией

Безопасность и эффективность одновременного применения энзалутамида с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное применение энзалутамида не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно, однако нельзя исключать увеличения частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела.

Реакции гиперчувствительности

При применении энзалутамида наблюдались реакции гиперчувствительности, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь, отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел 4.8). При появлении указанных симптомов пациенту следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью.

Дисфагия, обусловленная размерами лекарственной формы препарата

Были зарегистрированы сообщения о том, что некоторые пациенты испытывают затруднение при проглатывании энзалутамида, включая сообщения о случаях удушья. Трудности с проглатыванием или удушье чаще всего наблюдались у пациентов, получавших капсулы, что могло быть связано с большим размером лекарственной формы препарата. Следует проглатывать капсулы целиком, запивая достаточным количеством воды.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Данный лекарственный препарат содержит 58,36 мг сорбитола в каждой капсуле.

Необходимо учитывать аддитивное действие принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол, а также поступление сорбитола с пищей.

Наличие в лекарственных препаратах для перорального применения сорбитола может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для приема внутрь при одновременном применении.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на метаболизм энзалутамида

Ингибиторы CYP2C8

Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального приема сильного ингибитора CYP2C8

гемфиброзила (600 мг два раза в сутки) у здоровых пациентов мужского пола площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) энзалутамида увеличилась на 326 %, тогда как максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) энзалутамида уменьшилась на 18 %. При совместном применении несвязанного энзалутамида и несвязанного активного метаболита, AUC увеличилась на 77 %, тогда как $C_{\max}$ снизилась на 19 %. Во время применения энзалутамида следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует уменьшить до 80 мг один раз в сутки.

Ингибиторы CYP3A4

Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема внутрь сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 41 %, в то время как $C_{\max}$ не изменилась. При совместном применении несвязанного энзалутамида и несвязанного активного метаболита AUC увеличилась на 27 %, тогда как $C_{\max}$ осталась неизменной.

При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется.

Индукторы CYP2C8 и CYP3A4

После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37 %, в то время как $C_{\max}$ оставалась неизменной.

При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция 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 крови 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, CYP2C19 и уридин-5'-дифосфатглюкуронозилтрансфераза. Также возможна индукция некоторых транспортеров, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2) и органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1).

Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в сутки) с чувствительными субстратами CYP в однократных пероральных дозах у пациентов с раком предстательной железы привело к 86 %-ному снижению AUC мидазолама (субстрата CYP3A4), 56 %-ному снижению AUC S-варфарина (субстрата CYP2C9) и 70 %-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием энзалутамида (160 мг один раз в сутки) не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/в каждые 3 недели).

AUC доцетаксела снизилась на 12 % [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90 % ДИ: 0,767; 1,02)], тогда как $C_{\max}$ снизилась на 4 % [СГО = 0,963 (90 % ДИ: 0,834; 1,11)].

Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме крови сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью.

Предполагается, что риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов.

В группу лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом Энзалутамид-Промомед, включают в том числе:

- анальгетики (например, фентанил, трамадол);
- антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин);
- противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел);
- антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота);
- нейролептики (например, галоперидол);
- антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел);
- бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол);
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил);
- сердечные гликозиды (например, дигоксин);
- кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон);
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир);
- снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем);
- иммуносупрессанты (например, такролимус);
- ингибиторы протонной помпы (например, омепразол);
- статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин);
- тиреоидные средства (например, левотироксин).

Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметнее раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств.

Субстраты CYP1A2 и CYP2C8

Энзалутамид (160 мг один раз в сутки) не вызывает клинически значимых изменений AUC или $C_{\max}$ кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглиитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглиитазона увеличилась на 20 %, тогда как $C_{\max}$ снизилась на 18 %. AUC и $C_{\max}$ кофеина снизились на 11 % и 4 % соответственно. При совместном применении субстрата CYP1A2 или CYP2C8 с энзалутамидом коррекция дозы не требуется.

Субстраты Р-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Легкий эффект ингибирования Р-гликопротеина энзалутамидом в равновесном состоянии наблюдался в исследовании с участием пациентов с раком предстательной железы, получавших однократную пероральную дозу маркерного субстрата Р-гликопротеина, дигоксина, до начала применения и одновременно с применением энзалутаида (сопутствующая терапия проводилась после монотерапии энзалутамидом в однократной дозе 160 мг один раз в сутки продолжительностью не менее 55 дней). Значения AUC и $C_{\max}$ дигоксина увеличивались на 33 % и 17 % соответственно.

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме крови может потребоваться коррекция дозы.

Субстраты BCRP

В равновесном состоянии энзалутамид не вызывал клинически значимого изменения экспозиции маркерного субстрата белка резистентности рака молочной железы (BCRP), розувастатина, у пациентов с раком предстательной железы, получавших однократную пероральную дозу розувастатина до начала применения и одновременно с применением энзалутаида (сопутствующая терапия проводилась после монотерапии энзалутамидом в однократной дозе 160 мг один раз в сутки продолжительностью не менее 55 дней).

Величина AUC розувастатина снижалась на 14 %, а величина $C_{\max}$ увеличивалась на 6 %.

Коррекция дозы не требуется, если субстрат BCRP применяется одновременно с энзалутамидом.

Субстраты MRP2, OAT3 и OCT1

На основании данных *in vitro* нельзя исключить ингибирование MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системное). 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 энзалутаида вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и другие.

Влияние пищи на прием энзалутаида

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутаида. В клинических исследованиях энзалутамид применяли независимо от приема пищи.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность и лактация

Энзалутамид противопоказан для применения у женщин (см. раздел 4.3).

Контрацепция для мужчин и женщин

Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния энзалутамида на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные явления (такие как судороги, амнезия, утомляемость, нарушения памяти, когнитивные расстройства и нарушение внимания), связанные с приемом данного лекарственного препарата, могут нарушать способность пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются усталость, тошнота, «приливы», диарея, артериальная гипертензия, астения, переломы и падения. Другие важные нежелательные реакции включают ишемическую болезнь сердца и судороги.

Судороги наблюдались у 0,6 % 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	лейкопения нейтропения
	Частота неизвестна*	тромбоцитопения

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна*	отек лица отек языка отек губ отек глотки
Нарушение метаболизма и питания	Частота неизвестна*	снижение аппетита
Психические нарушения	Часто	тревожность
	Нечасто	зрительные галлюцинации
	Часто	головная боль ухудшение памяти амнезия нарушение внимания дисгевзия синдром беспокойных ног когнитивные расстройства
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	судороги ¹
	Частота неизвестна*	синдром задней обратимой энцефалопатии
	Часто	ишемическая болезнь сердца ²
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	удлинение интервала QT
	Очень часто	«приливы» артериальная гипертензия
Нарушения со стороны сердечно-кишечного тракта	Частота неизвестна*	дисфагия ³ тошнота рвота диарея
	Часто	сухость кожи кожный зуд
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна*	сыпь тяжелые кожные реакции ⁴
	Очень часто	переломы ³
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Частота неизвестна*	миалгия мышечные спазмы мышечная слабость боль в спине
	Часто	Гинекомастия, боль в сосках ⁶ , нагрубание молочных желез ⁶
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	астения утомляемость
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Очень часто	падения

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.

¹ по оценке с использованием узкого термина SMQ «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.

² по оценке с использованием узких терминов SMQ «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 атеросклероз коронарных артерий.

³ были сообщения о дисфагии, в том числе о случаях удушья. Обе нежелательные реакции в основном наблюдались при приеме капсул, что может быть связано с большим размером лекарственной формы препарата (см. раздел 4.4).

⁴ по оценке с использованием узких терминов SMQ «Тяжелые кожные нежелательные реакции». В пострегистрационном периоде были зарегистрированы острый генерализованный эритематозный пустулез, буллезный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, мультиформная эритема, эксфолиативная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и токсические кожные высыпания.

⁵ Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях.

⁶ Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении энзалутамида в режиме монотерапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Судороги

В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 31 пациента (0,6 %) из 5110 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 4 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 исследования с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог.

В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов 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 исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид 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 3,5 % пациентов, получавших энзалутамид плюс андроген-депривационная терапия (АДТ), по сравнению с 2 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ.

У 14 (0,4 %) пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с АДТ, и 3 (0,1 %) пациентов, получавших плацебо в комбинации с АДТ, развилась ишемическая болезнь сердца, которая привела к смерти.

В исследовании EMBARK ишемическая болезнь сердца была зарегистрирована у 5,4 % пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, и у 9 % пациентов, получавших энзалутамид в режиме монотерапии. Явление ишемической болезни сердца, которое привело к смерти, не было зарегистрировано ни у одного из пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, однако было зарегистрировано у одного (0,3 %) пациента, получавшего энзалутамид в режиме монотерапии.

Гинекомастия

В исследовании EMBARK гинекомастия (любой степени) была зарегистрирована у 29 из 353 пациентов (8,2 %), получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, и у 159 из 354

пациентов (44,9 %), получавших энзалутамид в режиме монотерапии. Тинекوماзия степени 3 и выше не была зарегистрирована ни у одного из пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, однако была зарегистрирована у 3 (0,8 %) пациентов, получавших энзалутамид в режиме монотерапии.

Боль в сосках

В исследовании EMBARK боль в сосках (любой степени) была зарегистрирована у 11 из 353 пациентов (3,1 %), получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, и у 54 из 354 пациентов (15,3 %), получавших энзалутамид в режиме монотерапии. Боль в сосках степени 3 и выше не была зарегистрирована ни у одного из пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом или в режиме монотерапии.

Нагрубание молочных желез

В исследовании EMBARK нагрубание молочных желез (любой степени) было зарегистрировано у 5 из 353 пациентов (1,4%), получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом, и у 51 из 354 пациентов (14,4%), получавших энзалутамид в режиме монотерапии. Нагрубание молочных желез степени 3 и выше не было зарегистрировано ни у одного из пациентов, получавших энзалутамид в комбинации с лейпролидом или в режиме монотерапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35, +7 7172 78 98 90

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14, +375 17 354 53 53

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73, +374 10 20 05 05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26, +996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Специфического антидота для энзалутамида не существует. В случае передозировки лечение энзалутиамидом следует прекратить и принять общие меры с учетом $T_{1/2}$ 5,8 суток. После передозировки у пациентов может быть повышенный риск развития судорог.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB04.

Механизм действия

Рак предстательной железы зависит от наличия андрогенов и реагирует на подавление активности андрогенных рецепторов. Несмотря на низкие или даже неопределяемые уровни андрогенов в плазме крови, активность андрогенных рецепторов на клетках опухоли продолжает способствовать прогрессированию заболевания. Стимуляция роста опухолевых клеток с помощью андрогенных рецепторов требует их транслокации в ядро клетки и связывания с ДНК. Энзалутиамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Энзалутиамид конкурентно ингибирует связывание андрогенов с андрогенными рецепторами и, следовательно, угнетает ядерную транслокацию активированных рецепторов и ингибирует связывание активированных рецепторов андрогенов с ДНК даже в условиях избыточной экспрессии андрогенных рецепторов и в клетках опухоли предстательной железы, резистентных к антиандрогенам. Энзалутиамид подавлял пролиферацию и вызывал гибель

клеток опухоли предстательной железы *in vitro*, а также уменьшал объем опухоли на модели ксенотрансплантата рака предстательной железы у мышей. В доклинических исследованиях у энзалутамида отсутствовала активность агониста андрогенных рецепторов.

Фармакодинамические эффекты

В клиническом исследовании III фазы (AFFIRM) с участием пациентов, имевших прогрессирование на фоне предшествующей химиотерапии доцетакселом, у 54 % пациентов, получавших энзалутамид, было отмечено снижение уровня ПСА не менее чем на 50 % от исходного уровня по сравнению с 1,5 % пациентов, получавших плацебо.

В другом клиническом исследовании III фазы (PREVAIL) у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, в группе больных, получавших энзалутамид, наблюдалась значительно более высокая общая частота ответа по ПСА (определяемая как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (78,0 % по сравнению с 3,5 % (разница = 74,5 %, $p < 0,0001$)).

В клиническом исследовании II фазы (TERRAIN) у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, в группе больных, получавших энзалутамид, наблюдалась значительно более высокая общая частота ответа по ПСА (определяемая как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) по сравнению с пациентами, получавшими бикалутамид (82,1 % по сравнению с 20,9 % (разница = 61,2 %, $p < 0,0001$)).

В несравнительном исследовании (9785 CL 0410) с участием пациентов, ранее получавших абиратерон (и преднизолон) в течение не менее 24 недель, у 22,4 % больных было отмечено снижение уровней ПСА на ≥ 50 % от исходного уровня. В зависимости от применения предшествующей химиотерапии в анамнезе доля пациентов со снижением уровня ПСА на ≥ 50 % составила 22,1 % и 23,2 % для групп пациентов, ранее получавших и не получавших химиотерапию соответственно.

В клиническом исследовании MDV3100-09 (STRIVE) у больных нематастатическим и метастатическим КРПЖ пациенты, получавшие энзалутамид, имели значительно более высокую общую подтвержденную частоту ответа по ПСА (определяемую как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) по сравнению с пациентами, получавшими бикалутамид, 81,3 % по сравнению с 31,3 % соответственно (разница = 50,0 %, $p < 0,0001$).

В клиническом исследовании у больных нематастатическим КРПЖ MDV3100-14 (PROSPER) пациенты, получавшие энзалутамид, имели значительно более высокую подтвержденную частоту ответа по ПСА (определяемую как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (76,3 % по сравнению с 2,4 % соответственно (разница = 73,9 %, $p < 0,0001$)).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность энзалутамида была изучена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] у пациентов с прогрессирующим раком предстательной железы, имевших прогрессирование заболевания на фоне андрогендепривационной терапии [аналог ЛГРГ или после двусторонней орхиэктомии]. В исследование PREVAIL были включены пациенты с метастатическим КРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию, в то время как в исследование AFFIRM были включены пациенты с метастатическим КРПЖ, ранее получавшие доцетаксел; в исследование PROSPER были включены пациенты с нематастатическим КРПЖ. Кроме того, эффективность лекарственного препарата у пациентов с мГЧРПЖ также была изучена в одном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы [9785-CL-0335 (ARCHES)]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы [MDV3100-13 (EMBARC)] была

подтверждена эффективность у пациентов с нмГЧРПЖ с БХР высокого риска. Всем пациентам проводилась терапия аналогом ЛГРГ или выполнялась двусторонняя орхиэктомия, если не указано иное.

В группе получения активного лечения энзалутамид применялся перорально в дозе 160 мг один раз в сутки. В пяти клинических исследованиях (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM и PREVAIL) пациенты контрольной группы получали плацебо; пациентам разрешалось, но не требовалось принимать преднизолон (максимальная суточная доза составляла 10 мг преднизолона или эквивалентного лекарственного средства).

Изменения концентрации ПСА в сыворотке крови не всегда предсказывают клиническую пользу. Таким образом, по данным пяти исследований было рекомендовано проводить у пациентов терапию исследуемым лекарственным препаратом до тех пор, пока не будут соблюдены критерии приостановления или прекращения приема согласно указаниям, представленным ниже для каждого исследования.

Исследование MDV3100-13 (EMBARC) (пациенты с неметастатическим ГЧРПЖ с БХР высокого риска)

В исследование EMBARK были включены 1068 пациентов с нмГЧРПЖ с БХР высокого риска, которые были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на прием энзалутамида внутрь в дозе 160 мг один раз в сутки одновременно с АДТ (N = 355), на прием энзалутамида внутрь в дозе 160 мг один раз в сутки в режиме монотерапии по открытой схеме (N = 355) или на прием плацебо внутрь один раз в сутки одновременно с АДТ (N = 358) (в качестве АДТ использовался лейпролид). Все пациенты проходили предшествующее радикальное лечение – радикальную простатэктомию, или лучевую терапию (включая брахитерапию), или оба данных вида терапии с целью излечения. Пациенты должны были иметь неметастатическое заболевание, подтвержденное слепой независимой централизованной оценкой (BICR), и биохимический рецидив высокого риска (определен как время удвоения ПСА ≤ 9 месяцев). Пациенты также должны были иметь концентрацию ПСА ≥ 1 нг/мл в том случае, если ранее им выполнялась радикальная простатэктомия (в сочетании с лучевой терапией или без нее) в качестве первичного лечения по поводу рака предстательной железы, или концентрацию ПСА не менее чем на 2 нг/мл выше минимальной концентрации в том случае, если ранее им проводилась только лучевая терапия. К участию в исследовании не допускались пациенты, которым была выполнена предшествующая простатэктомия и которые являлись подходящими кандидатами для проведения спасительной лучевой терапии согласно оценке исследователя.

Пациенты были стратифицированы по уровню ПСА на момент скрининга (≤ 10 нг/мл и > 10 нг/мл), времени удвоения ПСА (≤ 3 месяцев и от > 3 месяцев до ≤ 9 месяцев) и предшествующей гормональной терапии (с предшествующей гормональной терапией и без предшествующей гормональной терапии). Для пациентов, у которых уровни ПСА являлись неопределяемыми ($< 0,2$ нг/мл) на 36-й неделе, лечение было приостановлено на 37-й неделе, а затем возобновлено после повышения ПСА до $\geq 2,0$ нг/мл у пациентов, которым ранее была выполнена простатэктомия, или до $\geq 5,0$ нг/мл у пациентов, которым простатэктомия ранее не выполнялась. Для пациентов, у которых уровни ПСА были определяемыми на 36-й неделе ($\geq 0,2$ нг/мл), лечение продолжалось без остановки до достижения критериев полной отмены лечения. Лечение полностью отменялось в том случае, если рентгенологическое прогрессирование было подтверждено посредством централизованной оценки после первоначальной локальной интерпретации.

Демографические и исходные характеристики были хорошо сбалансированными между тремя группами лечения. Общая медиана возраста при рандомизации составляла 69 лет (диапазон: 49,0–93,0). Большинство пациентов в общей популяции были пациентами европеоидной расы (83,2%), 7,3 % – монголоидной расы, 4,4 % – негроидной расы. Медиана времени удвоения ПСА составляла 4,9 месяца. Для 74 % пациентов ранее была выполнена радикальная простатэктомия, 75 % пациентов ранее проходили лучевую терапию (включая брахитерапию),

а для 49 % пациентов ранее были проведены оба данных вида терапии. У 32 % пациентов оценка по шкале Глисона составляла ≥ 8 . На момент включения в исследование оценка функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS) составляла 0 для 92 % пациентов и 1 для 8 % пациентов.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без метастазирования у пациентов, рандомизированных на получение энзалутамида в комбинации с АДТ, по сравнению с пациентами, рандомизированными на получение плацебо в комбинации с АДТ. Выживаемость без метастазирования (ВБМ) была определена как время от момента рандомизации до рентгенологического прогрессирования или смерти во время исследования, в зависимости от того, что наступило ранее.

К проверенным на множественность вторичным конечным точкам, которые оценивались в исследовании, относились время до увеличения ПСА, время до первого применения противоопухолевой терапии и общая выживаемость. Другой проверенной на множественность вторичной конечной точкой являлась ВБМ у пациентов, рандомизированных на получение энзалутамида в режиме монотерапии, по сравнению с пациентами, рандомизированными на получение плацебо в комбинации с АДТ.

Энзалутамид в комбинации с АДТ и в режиме монотерапии продемонстрировал статистически достоверное улучшение ВБМ по сравнению с плацебо в комбинации с АДТ. Ключевые результаты оценки эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2. Обобщенная информация об эффективности у пациентов, получавших энзалутамид и АДТ, плацебо и АДТ или энзалутамид в режиме монотерапии в исследовании EMBARK (анализ совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

	Энзалутамид плюс АДТ (N = 355)	Плацебо плюс АДТ (N = 358)	Энзалутамид в режиме монотерапии (N = 355)
Выживаемость без метастазирования¹			
Количество явлений, % ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ³	Н/д (н/д; н/д)	Н/д (85,1; н/д)	Н/д (н/д; н/д)
Отношение рисков относительно плацебо плюс АДТ (95% ДИ) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Р-значение для сравнения с плацебо плюс АДТ ⁵	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Время до увеличения ПСА⁶			
Количество явлений, % ²	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ³	Н/д (н/д; н/д)	Н/д (н/д; н/д)	Н/д (н/д; н/д)
Отношение рисков относительно плацебо плюс АДТ (95% ДИ) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Р-значение для сравнения с плацебо плюс АДТ ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Время до начала новой противоопухолевой терапии			
Количество явлений, % ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ³	Н/д (н/д; н/д)	76,2 (71,3; н/д)	Н/д (н/д; н/д)
Отношение рисков относительно плацебо плюс АДТ (95% ДИ) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Р-значение для сравнения с плацебо плюс АДТ ⁵	p < 0,0001	--	p < 0,0001

Общая выживаемость⁸			
Количество явлений, %	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Медиана, месяцы (95% ДИ) ³	Н/д (н/д; н/д)	Н/д (н/д; н/д)	Н/д (н/д; н/д)
Отношение рисков относительно плацебо плюс АДТ (95% ДИ) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Р-значение для сравнения с плацебо плюс АДТ ⁵	p = 0,0153 ⁹	--	p = 0,2304 ⁹

Н/д = не достигнуто.

1. Медиана периода последующего наблюдения составляет 61 месяц.
2. Основано на наиболее раннем обуславливающем явлении (рентгенологическое прогрессирование или смерть).
3. На основе оценок методом Каплана–Мейера.
4. Отношение рисков основано на регрессионной модели Кокса, стратифицированной по уровню ПСА на момент скрининга, времени удвоения ПСА и предшествующей гормональной терапии.
5. Двустороннее Р-значение основано на логранговом критерии, стратифицированном по уровню ПСА на момент скрининга, времени удвоения ПСА и предшествующей гормональной терапии.
6. Основано на увеличении ПСА согласно критериям Рабочей группы по клиническим исследованиям рака предстательной железы 2.
7. Основано на первом (после исходного момента времени) применении противоопухолевого препарата для лечения рака предстательной железы.
8. Основано на предустановленном промежуточном анализе с датой окончания сбора данных 31 января 2023 г. и медианой периода последующего наблюдения, составляющей 65 месяцев.
9. Результат не соответствовал предустановленному двустороннему уровню значимости $p \leq 0,0001$.

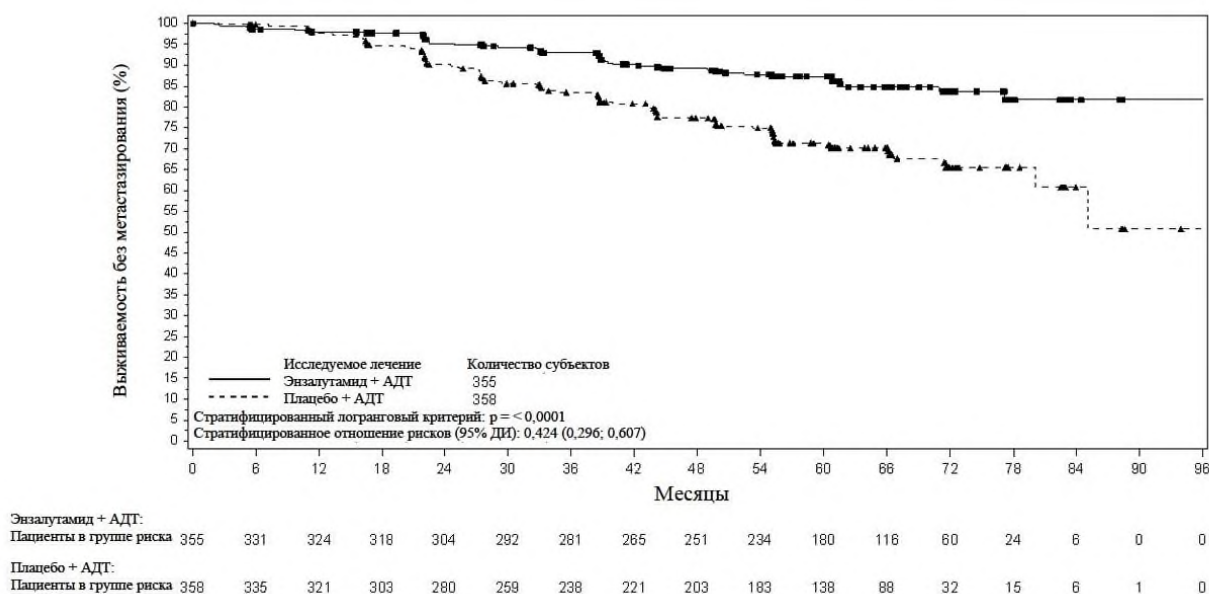


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без метастазирования в группе, получавшей энзалутамид и АДТ, по сравнению с группой, получавшей плацебо и АДТ, в исследовании EMBARK (анализ совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

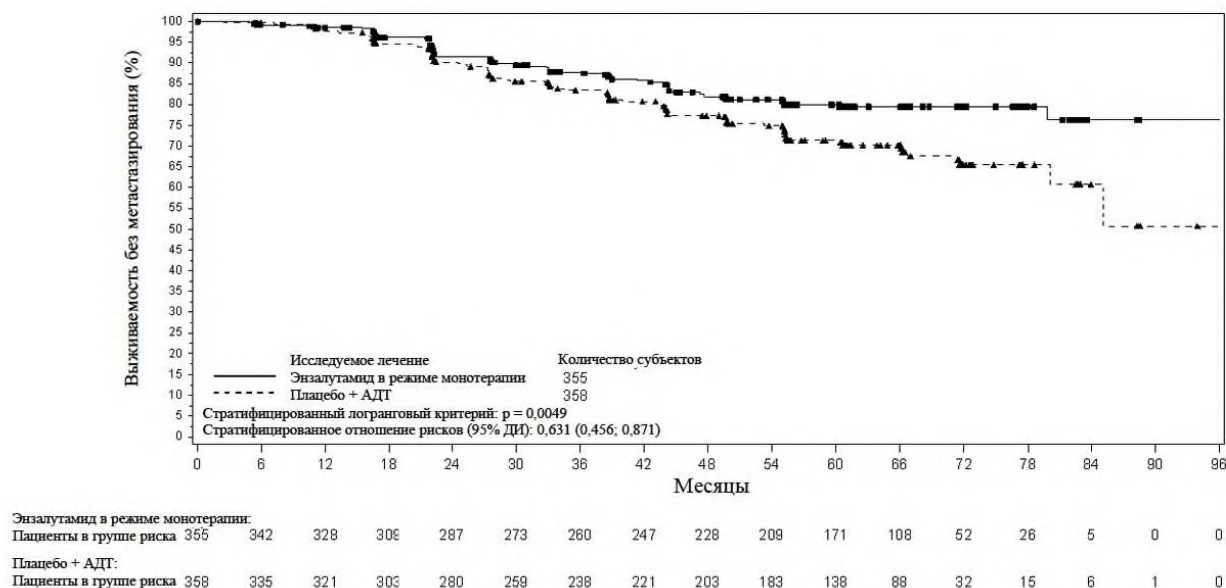


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без метастазирования в группе, получавшей энзалутамид в режиме монотерапии, по сравнению с группой, получавшей плацебо и АДТ, в исследовании EMBARK (анализ совокупности всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению)

После начала АДТ (в рамках схемы «энзалутамид плюс АДТ» или «плацебо плюс АДТ») уровни тестостерона резко снизились до кастрационных и оставались низкими до прерывания лечения на 37-й неделе. После данного прерывания уровни тестостерона постепенно увеличились до уровней, близких к исходным. После возобновления лечения они снова снизились до кастрационных уровней. В группе пациентов, получавших энзалутамид в режиме монотерапии, уровни тестостерона увеличились после начала лечения и вернулись к практически исходным уровням после прерывания лечения. После возобновления лечения энзалутамидом они снова увеличились.

Исследование 9785-CL-0335 (ARCHES) (пациенты с метастатическим ГЧРПЖ)

В исследование ARCHES было включено 1150 пациентов с мГЧРПЖ, рандомизированных в соотношении 1:1 для получения энзалутамида и АДТ или плацебо и АДТ (АДТ определяется как прием аналога ЛГРГ или двусторонняя орхиэктомия). Пациенты получали энзалутамид в дозе 160 мг один раз в сутки ($N = 574$) или плацебо ($N = 576$).

В исследование могли быть включены пациенты с метастатическим раком предстательной железы, подтвержденным по данным остеосцинтиграфии (при поражениях костной ткани), или метастатическими поражениями по данным КТ или МРТ (при поражениях мягких тканей). Пациенты, у которых распространение болезни было ограничено регионарными тазовыми лимфатическими узлами, не были включены в исследование. Пациентам разрешалось пройти до 6 курсов терапии доцетакселом с окончательным завершением приема лекарственного средства в течение 2 месяцев после первого дня, а также при отсутствии признаков прогрессирования заболевания во время или после завершения приема доцетаксела. Из исследования были исключены пациенты с диагностированными или подозреваемыми метастазами в головной мозг или с активным лептоменингеальным заболеванием, или с судорогами в анамнезе, или с каким-либо фактором, который может предрасполагать к возникновению судорог.

Демографические и исходные характеристики были пропорционально распределены между двумя группами лечения. Средний возраст при рандомизации составлял 70 лет в обеих группах

лечения. Большинство пациентов в общей популяции были пациентами европеоидной расы (80,5 %); 13,5 % – монголоидной расы и 1,4 % – негроидной расы. На момент включения в исследование балл функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG PS) составил 0 у 78 % пациентов и 1 у 22 % пациентов. Пациенты были стратифицированы в зависимости от малого или большого объема опухолевых очагов и предшествующего приема доцетаксела для лечения рака предстательной железы. У 37 % пациентов объем опухолевых очагов был малым, а у 63 % – большим. Восемьдесят два процента пациентов ранее не получали доцетаксел, 2 % пациентов прошли 1–5 курсов лечения, а 16 % пациентов – 6 курсов. Одновременный прием доцетаксела не разрешался.

Выживаемость без рентгенологического прогрессирования заболевания (рВБП) по данным независимой центральной оценки была первичной конечной точкой, определяемой как время с момента рандомизации до появления первых объективных рентгенологических признаков прогрессирования заболевания или летального исхода (по любой причине с момента рандомизации до 24 недель с момента прекращения приема исследуемого лекарственного средства) в зависимости от того, что наступало ранее.

Энзалутамид показал статистически значимое снижение риска рВБП на 61 % по сравнению с плацебо [ОР = 0,39 (95 % ДИ: 0,30; 0,50); $p < 0,0001$]. Сопоставимые результаты в отношении рВБП наблюдали у пациентов с большим и малым объемом опухолевых очагов, а также у пациентов независимо от предшествующего приема доцетаксела. Медиана времени до рВБП не была достигнута в группе энзалутамида и составила 19,0 месяца (95 % ДИ: 16,6; 22,2) в группе плацебо.

Таблица 3. Эффективность у пациентов, получавших либо энзалутамид, либо плацебо в исследовании ARCHES (анализ всех включенных пациентов)

	Энзалутамид и АДТ (N = 574)	Плацебо и АДТ (N = 576)
Выживаемость без рентгенологического прогрессирования заболевания		
Количество явлений, %	91 (15,9)	201 (34,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ¹	Н/Д	19,0 (16,6; 22,2)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
P-значение ²	$p < 0,0001$	

Н/Д = не достигнуто

¹ Рассчитано по методу Брукмейера-Кроули

² Стратификация по объему опухолевых очагов (малый или большой) и предшествующему применению доцетаксела (да или нет)

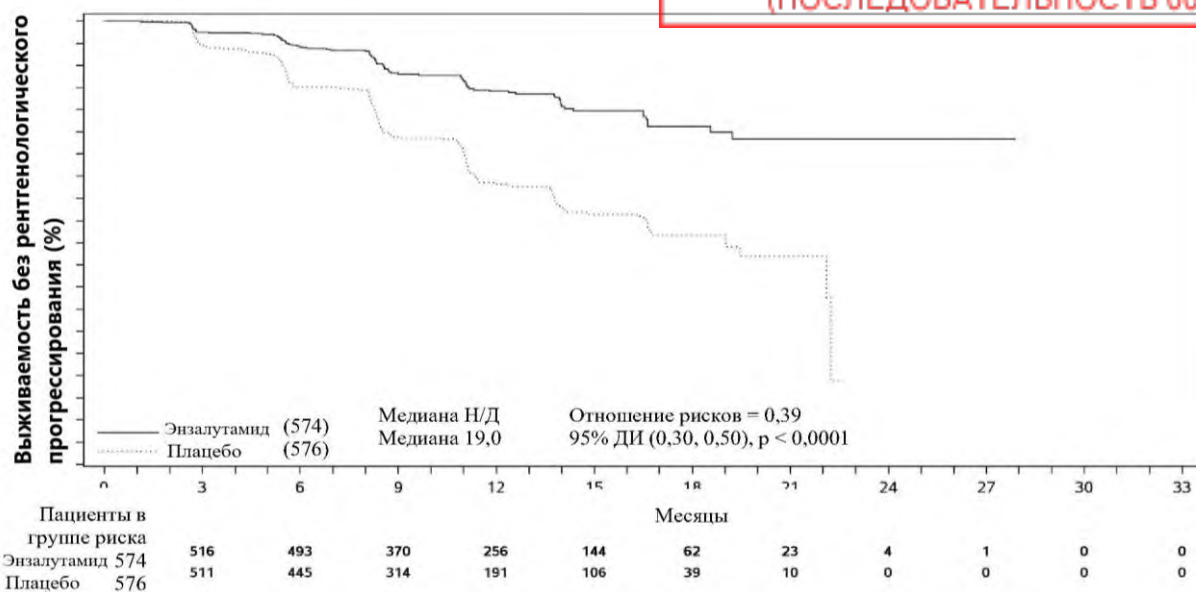


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера рВБП в исследовании ARCHES (анализ всех включенных пациентов)

Ключевыми вторичными конечными точками эффективности, изученными в исследовании, были время до ПСА-прогрессии, время до начала новой противоопухолевой терапии, неопределяемой концентрации ПСА (снижение до $< 0,2$ мкг/л) и частота объективного ответа (RECIST 1.1 по данным независимого обзора). Статистически значимые улучшения были продемонстрированы у пациентов, получавших энзалутамид по сравнению с плацебо, для всех данных вторичных конечных точек.

Еще одной ключевой вторичной конечной точкой эффективности, которую оценивали в исследовании, была общая выживаемость. В момент предварительно указанного итогового анализа в отношении общей выживаемости, проведенного при фиксировании 356 летальных исходов, в группе, рандомизированной для получения энзалутаида, отмечалось статистически значимое снижение риска наступления смерти на 34 % по сравнению с группой, рандомизированной для получения плацебо [OR = 0,66 (95 % ДИ: 0,53; 0,81), $p < 0,0001$]. Медиана времени для общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп лечения. Оценочная медиана времени последующего наблюдения для всех пациентов составляла 44,6 месяца (см. рисунок 4).

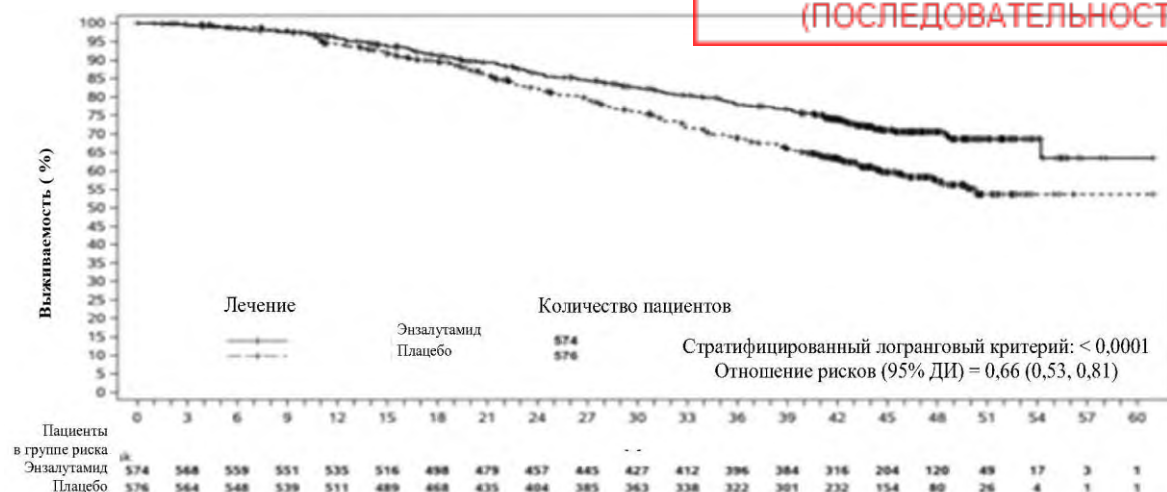


Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании ARCHES (анализ всех включенных пациентов)

Исследование MDV3100-14 (PROSPER) (пациенты с нематастатическим КРППЖ)

В исследование PROSPER был включен 1401 пациент с бессимптомным нематастатическим КРППЖ высокого риска, которые продолжали андрогендепривационную терапию (АДТ = определяется как прием аналога ЛГРГ или предшествовавшая двусторонняя орхиэктомия). У пациентов время удвоения ПСА должно было составить ≤ 10 месяцев, ПСА ≥ 2 нг/мл, а отсутствие метастазов должно было быть подтверждено по данным независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR).

В исследовании могли принимать участие пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести в анамнезе (класс I или II по NYHA), а также пациенты, принимавшие лекарственные средства, снижающие судорожный порог. Из исследования были исключены пациенты с судорогами в анамнезе, состоянием, которое могло predispose к судорогам, или пациенты, прошедшие определенное предшествующее лечение рака предстательной железы (например, химиотерапию, принимавшие кетоконазол, абиратерона ацетат, аминоглутетимид и/или энзалутамид).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема либо энзалутамида в дозе 160 мг 1 раз в сутки (N = 933), либо плацебо (N = 468). Пациенты были стратифицированы по времени удвоения простат-специфического антигена (ПСА) (ВУПСА) (< 6 месяцев или ≥ 6 месяцев) и использованию остеомодифицирующих препаратов (да или нет).

Демографические и исходные характеристики были пропорционально распределены между двумя группами лечения. Средний возраст при рандомизации составил 74 года в группе энзалутамида и 73 года в группе плацебо. Большинство пациентов (примерно 71 %) в исследовании были пациентами европеоидной расы; 16 % – монголоидной расы и 2 % – негроидной расы. Балл функционального статуса по шкале ECOG у 81 % (восемидесяти одного процента) пациентов составил 0, а у 19 % пациентов – 1.

Выживаемость без метастазирования (ВБМ) была первичной конечной точкой, определяемой как время с момента рандомизации до рентгенологического прогрессирования или летального исхода в течение 112 дней после прекращения лечения без рентгенологических признаков прогрессирования в зависимости от того, что наступило ранее. Ключевыми вторичными конечными точками, изученными в исследовании, были время до ПСА-прогрессии, время до первого применения новой противоопухолевой терапии (ПТ), а также общая выживаемость (ОВ). Дополнительные вторичные конечные точки включали время до первого применения цитотоксической химиотерапии и выживаемость без химиотерапии. См. результаты ниже (таблица 4).

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска рентгенологического прогрессирования или летального исхода на 71 % по сравнению с плацебо [ОР = 0,29 (95 % ДИ: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Медиана ВБМ составила 36,6 месяца (95 % ДИ: 33,1; Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 месяца (95 % ДИ: 14,2; 15,0) в группе плацебо. Достоверные результаты ВБМ также наблюдались во всех заранее определенных подгруппах пациентов, в том числе независимо от ВУПСА (< 6 месяцев или ≥ 6 месяцев), демографического региона (Северная Америка, Европа, остальные страны), возраста (< 75 или ≥ 75 лет), предшествующего применения остеомодифицирующих препаратов (да или нет) (см. рисунок 5).

Таблица 4. Резюме результатов по эффективности из исследования PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

	Энзалутамид (N = 933)	Плацебо (N = 468)
Первичная конечная точка		
Выживаемость без метастазирования		
Количество явлений, %	219 (23,5)	228 (48,7)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ¹	36,6 (33,1, Н/Д)	14,7 (14,2; 15,0)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,29 (0,24; 0,35)	
Р-значение ³	p < 0,0001	
Ключевые вторичные конечные точки эффективности		
Общая выживаемость⁴		
Количество явлений, %	288 (30,9)	178 (38,0)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ¹	67,0 (64,0, Н/Д)	56,3 (54,4; 63,0)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,734 (0,608; 0,885)	
Р-значение ³	p = 0,0011	
Время до ПСА-прогрессии		
Количество явлений, %	208 (22,3)	324 (69,2)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ¹	37,2 (33,1, Н/Д)	3,9 (3,8; 4,0)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,07 (0,05; 0,08)	
Р-значение ³	p < 0,0001	
Время до первого применения новой противоопухолевой терапии		
Количество явлений, %	142 (15,2)	226 (48,3)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ¹	39,6 (37,7, Н/Д)	17,7 (16,2; 19,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,21 (0,17; 0,26)	
Р-значение ³	p < 0,0001	

Н/Д = не достигнуто.

¹ На основе оценок методом Каплана-Мейера.

² ОР основано на регрессионной модели Кокса (с лечением в качестве единственной независимой переменной), стратифицированной по времени удвоения ПСА и предшествующему или одновременному применению остеомодифицирующих препаратов.

ОР по сравнению с плацебо с < 1 в пользу энзалутамида.

³ Р-значение основано на стратифицированном логарифмическом ранговом критерии в зависимости от времени удвоения ПСА (< 6 месяцев, ≥ 6 месяцев) и предшествующего или одновременного применения остеомодифицирующих препаратов (да, нет).

⁴ Основано на заранее определенном промежуточном анализе с датой окончания сбора данных: 15 октября 2019 г.

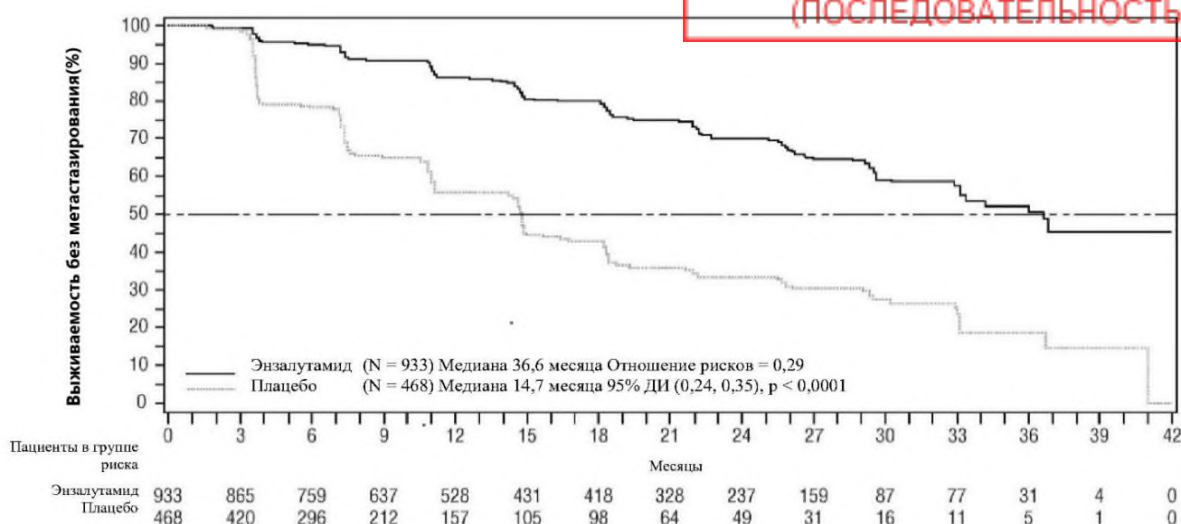


Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без метастазирования в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

При окончательном анализе общей выживаемости, проведенном при достижении 466 летальных исходов, было продемонстрировано статистически значимое улучшение общей выживаемости у пациентов, рандомизированных для приема энзалутамида, по сравнению с пациентами, рандомизированными для приема плацебо, со снижением риска летального исхода на 26,6 % [отношение рисков (ОР) = 0,734, (95 % ДИ: 0,608; 0,885), $p = 0,0011$] (см. рисунок 6). Медиана последующего наблюдения составила 48,6 и 47,2 месяца для групп энзалутамида и плацебо соответственно. Тридцать три процента пациентов, получавших энзалутамид, и 65 % пациентов, получавших плацебо, получили как минимум один последующий курс противоопухолевой терапии, которая может увеличить общую выживаемость.

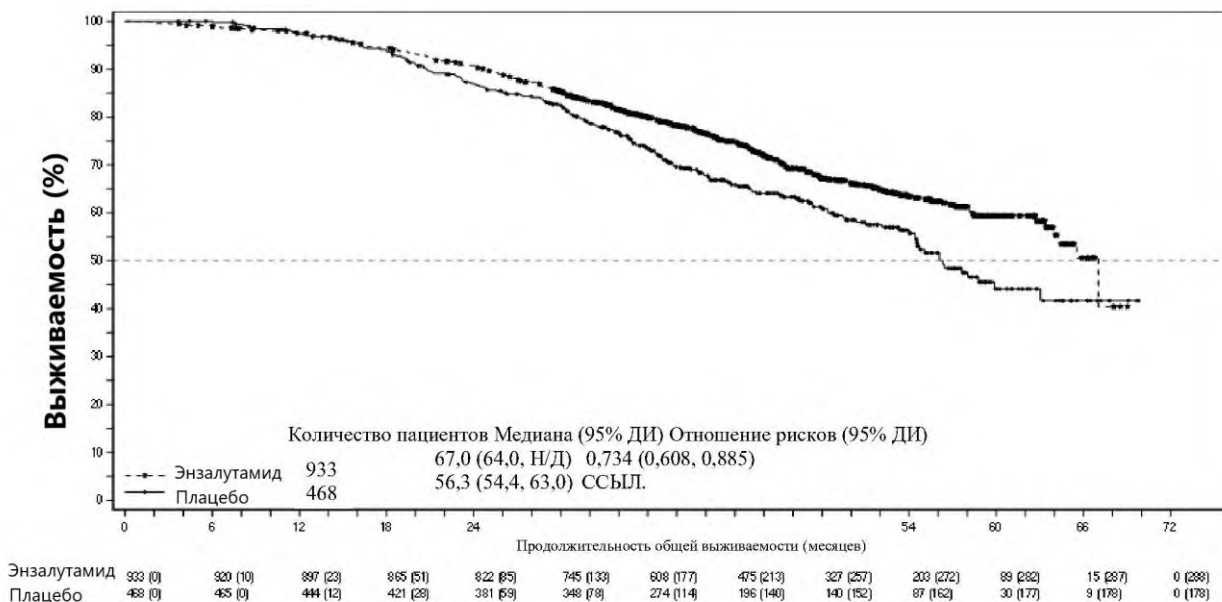


Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска ПСА-прогрессии на 93 % по сравнению с плацебо [ОР = 0,07 (95 % ДИ: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Медиана времени до ПСА-прогрессии составила 37,2 месяца (95 % ДИ: 33,1, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 3,9 месяца (95 % ДИ: 3,8; 4,0) в группе плацебо.

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое увеличение времени до первого применения новой противоопухолевой терапии по сравнению с плацебо [ОР = 0,21 (95 % ДИ: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Медиана времени до первого применения новой противоопухолевой терапии составила 39,6 месяца (95 % ДИ: 37,7, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 17,7 месяца (95 % ДИ: 16,2; 19,7) в группе плацебо (см. рисунок 7).

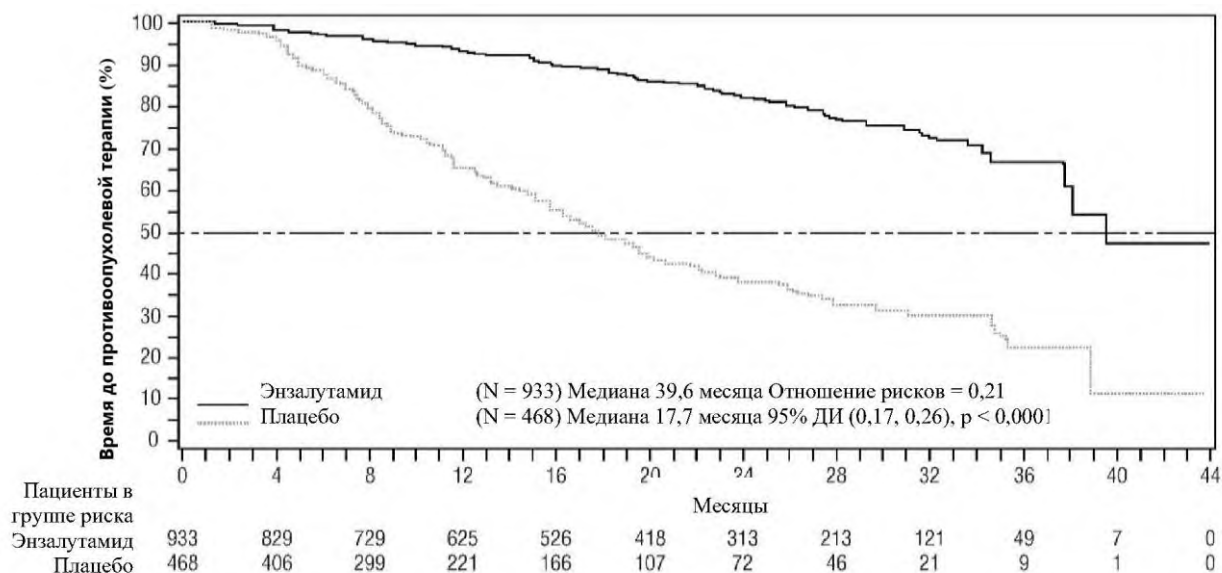


Рисунок 7. Кривые Каплана-Мейера времени до первого применения новой противоопухолевой терапии в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

Исследование MDV3100-09 (STRIVE) (пациенты с неметастатическим/метастатическим КРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию)

В исследование STRIVE было включено 396 пациентов с неметастатическим или метастатическим КРПЖ, имевших биохимическое или рентгенологическое прогрессирование заболевания, несмотря на первичную андрогендепривационную терапию, которые были рандомизированы для получения либо энзалутамида в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 198), либо бикалутамида в дозе 50 мг один раз в сутки (N = 198). ВБП была первичной конечной точкой, определяемой как время с момента рандомизации до появления самых ранних объективных признаков рентгенологического прогрессирования, ПСА-прогрессии или летального исхода в течение исследования. Медиана ВБП составила 19,4 месяца (95 % ДИ: 16,5, Н/Д) в группе энзалутамида по сравнению с 5,7 месяца (95 % ДИ: 5,6; 8,1) в группе бикалутамида [ОР = 0,24 (95 % ДИ: 0,18; 0,32), $p < 0,0001$]. Достоверное преимущество энзалутамида над бикалутамидом в отношении ВБП наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах пациентов. В подгруппе больных неметастатическим заболеванием (N = 139) в общей сложности у 19 из 70 (27,1 %) пациентов, получавших энзалутамид, и у 49 из 69 (71,0 %) пациентов, получавших бикалутамид, были отмечены явления ВБП (всего 68 явлений). Отношение рисков составило 0,24 (95 % ДИ: 0,14; 0,42), а медиана времени до ВБП не была достигнута в группе энзалутамида по сравнению с 8,6 месяца в группе бикалутамида (см. рисунок 8).

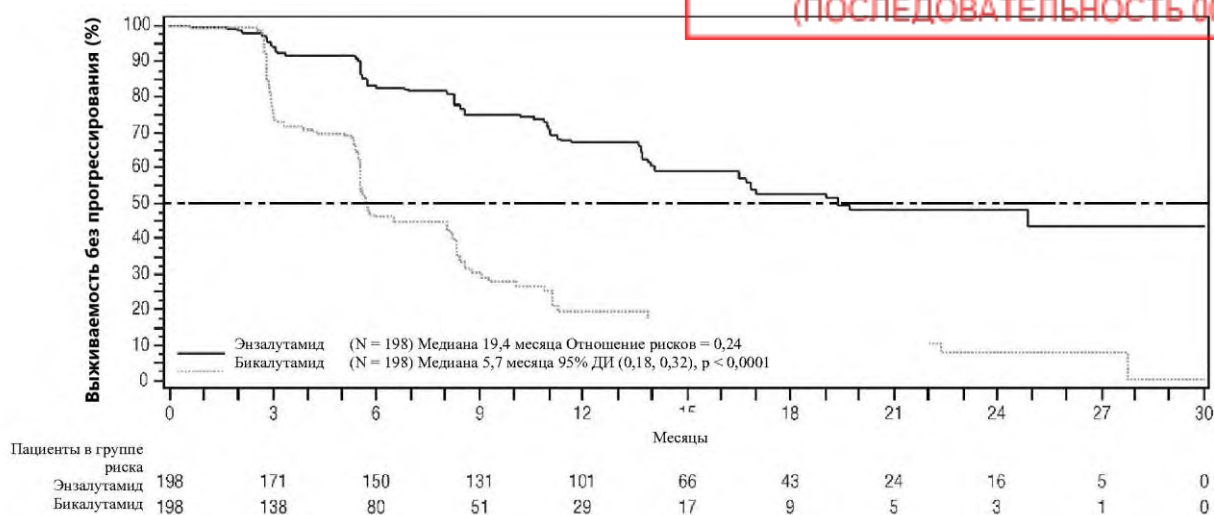


Рисунок 8. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования в исследовании STRIVE (анализ всех включенных пациентов)

Исследование 9785-CL-0222 (TERRAIN) (пациенты с метастатическим КРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию)

В исследование TERRAIN было включено 375 пациентов с метастатическим КРПЖ, ранее не получавших химиотерапию и терапию антиандрогенами, которые были рандомизированы для получения либо энзалутамида в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 184), либо бикалутамида в дозе 50 мг один раз в сутки (N = 191). Медиана ВБП составила 15,7 месяца для пациентов, принимавших энзалутамид, по сравнению с 5,8 месяца для пациентов, принимавших бикалутамид [OR = 0,44 (95 % ДИ: 0,34; 0,57), p < 0,0001]. Выживаемость без прогрессирования была определена как объективное свидетельство рентгенологического прогрессирования заболевания по данным независимой централизованной оценки, связанные со скелетом явления, начало курса новой противоопухолевой терапии или летальный исход по любой причине в зависимости от того, что наступало ранее. Достоверное улучшение ВБП наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах пациентов.

Исследование MDV3100-03 (PREVAIL) (пациенты с метастатическим КРПЖ, ранее не получавшие химиотерапию)

В общей сложности 1717 пациентов без симптомов или со слабовыраженными симптомами, ранее не получавших химиотерапию, были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема энзалутамида перорально в дозе 160 мг один раз в сутки (N = 872) или плацебо перорально один раз в сутки (N = 845). В исследовании могли принимать участие пациенты с висцеральными метастазами, пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести в анамнезе (класс I или II по NYHA), а также пациенты, принимавшие лекарственные средства, снижающие судорожный порог. Пациенты с судорогами в анамнезе или состоянием, которое может предрасполагать к судорогам, а также пациенты с умеренной или сильной болью, обусловленной раком предстательной железы, были исключены из исследования. Применение исследуемого лекарственного препарата продолжалось до прогрессирования заболевания (признаки рентгенологического прогрессирования, связанное со скелетом явление или клиническое прогрессирование) и начала либо цитотоксической химиотерапии, либо приема исследуемого средства, либо до развития неприемлемой токсичности.

Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были надлежащим образом сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 71 год (от 42 до 93 лет). Распределение в зависимости от расовой принадлежности было следующим: 77 % пациентов европеоидной расы, 10 % – монголоидной расы, 2 % – негроидной расы и 11 % пациентов других или неизвестных рас. Балл функционального

статуса по шкале ECOG у 68 % (шестидесяти восьми процентов) пациентов составил 0, а у 32 % пациентов – 1. Исходный балл оценки боли составил 0–1 (бессимптомная) у 67 % пациентов и 2–3 (умеренно симптоматическая) у 32 % пациентов согласно определению, представленному в сокращенной форме Краткого опросника оценки выраженности боли (самая сильная боль за последние 24 часа по шкале от 0 до 10). Приблизительно у 45 % пациентов на момент включения в исследование имелось поддающееся измерению поражение мягких тканей, а у 12 % пациентов зарегистрированы висцеральные (в легких и/или печени) метастазы.

Комбинированными первичными конечными точками эффективности были общая выживаемость и выживаемость без рентгенологического прогрессирования (рВБП). В дополнение к комбинированным первичным конечным точкам эффективность также оценивали по времени до начала цитотоксической химиотерапии, наилучшего общего ответа со стороны мягких тканей, времени до первого явления, связанного со скелетом, ответа по ПСА (снижение на ≥ 50 % от исходного уровня), времени до ПСА-прогрессии, а также времени до снижения общей оценки FACT-P.

Рентгенологическое прогрессирование оценивали с использованием последовательных методов лучевой диагностики в соответствии с критериями Рабочей группы по клиническим исследованиям при раке предстательной железы 2 (PCWG2) (при поражениях костей) и/или Критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST ред. 1.1) (при поражениях мягких тканей). При анализе рВБП использовалась централизованная рентгенологическая оценка прогрессирования.

При предварительно запланированном промежуточном анализе общей выживаемости, при котором были зарегистрированы 540 летальных исходов, лечение энзалутамидом продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с применением плацебо со снижением риска летального исхода на 29,4 % [OR = 0,706 (95 % ДИ: 0,60; 0,84), $p < 0,0001$]. Обновленный анализ выживаемости был проведен после регистрации 784 летальных исходов. Результаты этого анализа соответствовали результатам промежуточного анализа (таблица 5). Согласно обновленному анализу, 52 % пациентов, получавших энзалутамид, и 81 % пациентов, получавших плацебо, получали последующую терапию метастатического КРПЖ, которая могла увеличить общую выживаемость.

Окончательный анализ 5-летних данных исследования PREVAIL показал, что у пациентов, получавших энзалутамид, сохранялось статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [OR = 0,835 (95 % ДИ: 0,75; 0,93); p -значение = 0,0008], несмотря на то, что 28 % пациентов, принимавших плацебо, начали принимать энзалутамид. Пятилетняя ОВ составила 26 % в группе энзалутамида по сравнению с 21 % в группе плацебо.

Таблица 5. Общая выживаемость пациентов, получавших либо энзалутамид, либо плацебо в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

	Энзалутамид (N = 872)	Плацебо (N = 845)
Предварительно запланированный промежуточный анализ		
Количество летальных исходов, %	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Медиана выживаемости (месяцев) (95 % ДИ)	32,4 (30,1, Н/Д)	30,2 (28,0, Н/Д)
Р-значение ¹	p < 0,0001	
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,71 (0,60; 0,84)	
Обновленный анализ выживаемости		
Количество летальных исходов, %	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Медиана выживаемости (месяцев) (95 % ДИ)	35,3 (32,2, Н/Д)	31,3 (28,8; 34,2)
Р-значение ¹	p = 0,0002	

Отношение рисков (95 % ДИ) ²	(последовательность 0002) 0,77 (0,67; 0,88)	
Анализ выживаемости в течение 5 лет		
Количество летальных исходов, %	689 (79)	693 (82)
Медиана выживаемости (месяцев) (95 % ДИ)	35,5 (33,5; 38,0)	31,4 (28,9; 33,8)
Р-значение ¹	p = 0,0008	
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,835 (0,75; 0,93)	

Н/Д = не достигнуто.

¹ Р-значение получено на основе нестратифицированного логарифмического рангового критерия.

² Отношение рисков получено на основе нестратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 свидетельствует в пользу энзалутамида.

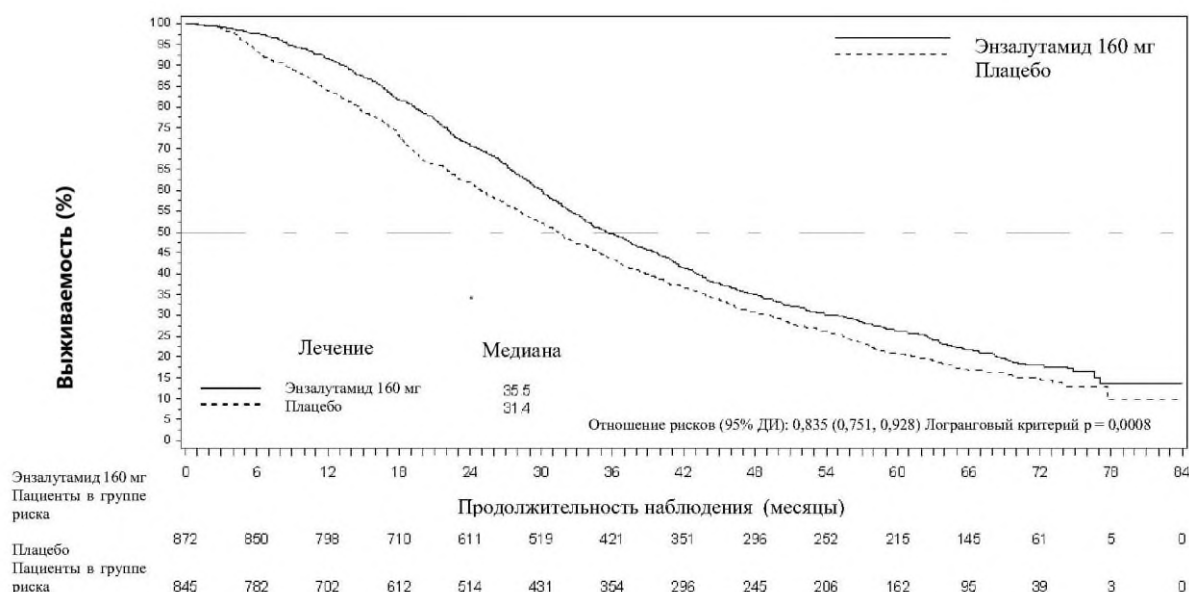


Рисунок 9. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости, основанные на анализе пятилетней выживаемости в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

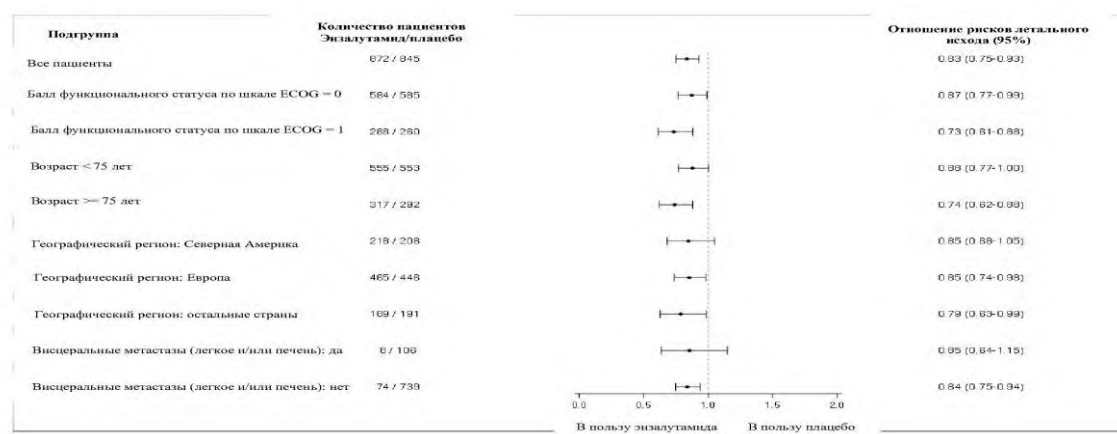
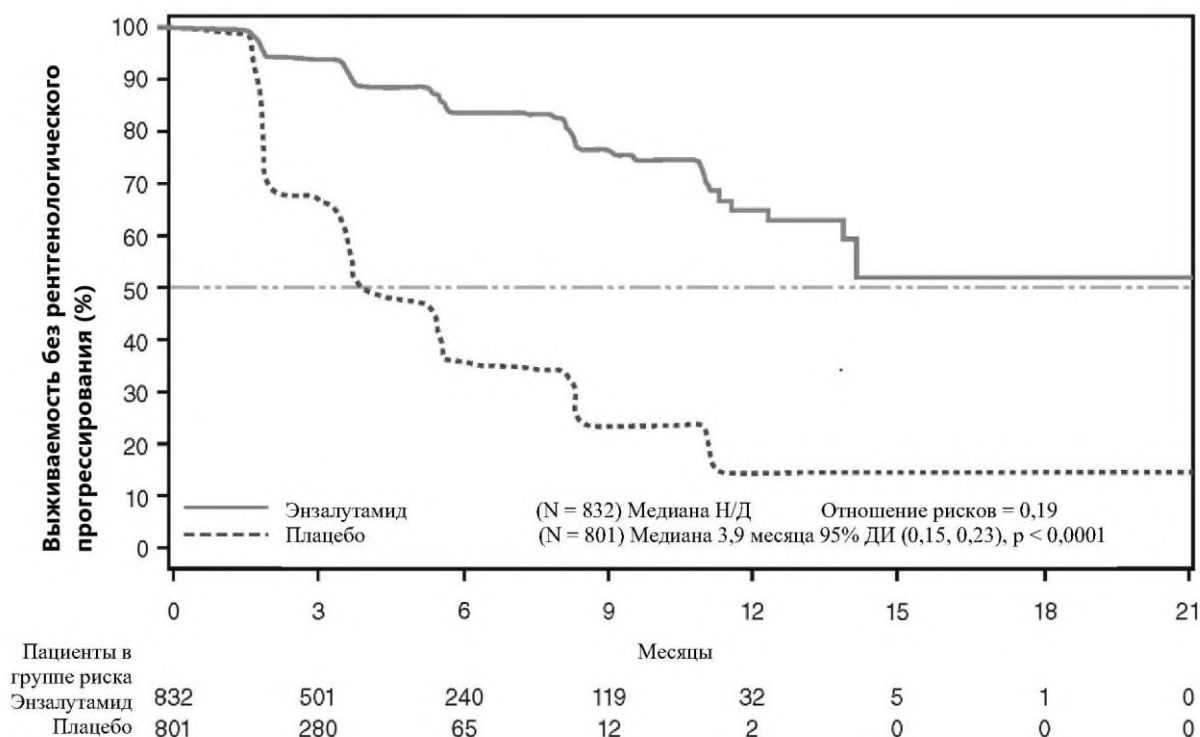


Рисунок 10. Анализ пятилетней общей выживаемости по подгруппам: отношение рисков и 95 % доверительный интервал в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

При предварительно запланированном анализе рВБП было продемонстрировано статистически значимое улучшение между группами лечения со снижением риска рентгенологического прогрессирования или летального исхода на 81,4 % [ОР = 0,19 (95 % ДИ: 0,15; 0,23), p < 0,0001]. Прогрессия была зарегистрирована у 118 (14 %) пациентов, получавших энзалутамид, и у 321 (40 %) пациента, получавшего плацебо. Медиана рВБП не была достигнута (95 % ДИ: 13,8, не достигнута) в группе, получавшей энзалутамид, и составила 3,9 месяца (95 % ДИ: 3,7; 5,4) в группе, получавшей плацебо (рисунок 11).

Достоверное преимущество рВБП наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов (например, в зависимости от возраста, исходного функционального статуса по шкале ECOG, исходных уровней ПСА и ЛДГ, оценки по шкале Глисона при постановке диагноза и висцеральных метастазов при скрининге). Предварительно запланированный последующий анализ рВБП, основанный на оценке исследователем рентгенологического прогрессирования, продемонстрировал статистически значимое улучшение между группами лечения со снижением риска рентгенологического прогрессирования или летального исхода на 69,3 % [OR = 0,31 (95 % ДИ: 0,27; 0,35), $p < 0,0001$]. Медиана рВБП составила 19,7 месяца в группе энзалутамида и 5,4 месяца в группе плацебо.



На момент первичного анализа были рандомизированы 1633 пациента.

Рисунок 11. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без рентгенологического прогрессирования в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

В дополнение к комбинированным первичным конечным точкам эффективности статистически значимые улучшения были также продемонстрированы по следующим заранее определенным конечным точкам.

Медиана времени до начала цитотоксической химиотерапии составила 28,0 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 10,8 месяца для пациентов, получавших плацебо [OR = 0,35 (95 % ДИ: 0,30; 0,40), $p < 0,0001$].

Доля пациентов, получавших энзалутамид, с измеренными очагами заболевания в исходный момент времени, у которых был отмечен объективный ответ со стороны мягких тканей, составила 58,8 % (95 % ДИ: 53,8; 63,7) по сравнению с 5,0 % (95 % ДИ: 3,0; 7,7) пациентов, получавших плацебо. Абсолютная разница в объективном ответе со стороны мягких тканей между группами энзалутамида и плацебо составила [53,9 % (95 % ДИ: 48,5; 59,1), $p < 0,0001$]. Полный ответ был зарегистрирован у 19,7 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 1,0 % пациентов, получавших плацебо, а частичный ответ был зарегистрирован у 39,1 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 3,9 % пациентов, получавших плацебо.

Энзалутамид значительно снижал риск первого явления, связанного со скелетом, на 28 % [OR = 0,718 (95 % ДИ: 0,61; 0,84), $p < 0,0001$]. Связанное со скелетом явление определяли как лучевую терапию или операцию на костях, связанную с раком предстательной железы, патологический перелом кости, компрессию спинного мозга или изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях. В анализ было включено 587 явлений, связанных со скелетом, из которых 389 явлений (66,3 %) – лучевая терапия кости, 79 явлений (13,5 %) – компрессия спинного мозга, 70 явлений (11,9 %) – патологические переломы костей, 45 явлений (7,6 %) – изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях, а 22 явления (3,7 %) были связаны с операцией на костях.

Пациенты, получавшие энзалутамид, имели значительно более высокую общую частоту ответа по ПСА (определяемую как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (78,0 % по сравнению с 3,5 % (разница = 74,5 %, $p < 0,0001$)).

Медиана времени до ПСА-прогрессии по критериям PCWG2 составила 11,2 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 2,8 месяца для пациентов, получавших плацебо [OR = 0,17 (95 % ДИ: 0,15; 0,20), $p < 0,0001$].

Лечение энзалутамидом снижало риск ухудшения по опроснику FACT-P на 37,5 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Медиана времени до ухудшения согласно FACT-P составила 11,3 месяца в группе энзалутамида и 5,6 месяца – в группе плацебо.

Исследование CRPC2 (AFFIRM) (пациенты с метастатическим КРРПЖ, ранее прошедшие курс химиотерапии)

Эффективность и безопасность энзалутамида у пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших доцетаксел и применявших аналог ЛГРГ или перенесших орхиэктомию, изучали в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования III фазы. В общей сложности 1199 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема энзалутамида перорально в дозе 160 мг один раз в сутки ($N = 800$) или плацебо один раз в сутки ($N = 399$). Пациентам разрешалось, но не требовалось принимать преднизолон (максимальная разрешенная суточная доза составляла 10 мг преднизолона или эквивалентного лекарственного средства). Пациенты, рандомизированные в любую из групп, должны были продолжать лечение до прогрессирования заболевания (определяемого как подтвержденное рентгенологически прогрессирование или появление связанного со скелетом явления) и начала нового системного противоопухолевого лечения, развития неприемлемой токсичности или прекращения приема лекарственного средства.

Следующие демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были надлежащим образом сбалансированы между группами лечения.

Средний возраст составил 69 лет (от 41 до 92 лет), а распределение в зависимости от расовой принадлежности было следующим: 93 % пациентов европеоидной расы, 4 % – негроидной расы, 1 % – монголоидной расы и 2 % – представителей других рас. Балл функционального состояния по шкале ECOG составил 0–1 у 91,5 % пациентов и 2 у 8,5 % пациентов; у 28 % пациентов средний балл согласно Краткому опроснику оценки выраженности боли составил ≥ 4 (среднее значение выраженной пациентом самой сильной боли за предыдущие 24 часа, рассчитанное за семь дней до рандомизации). У большинства (91 %) пациентов были зарегистрированы метастазы в костях, а у 23 % – во внутренних органах: легких и/или печени. На момент включения в исследование у 41 % рандомизированных пациентов наблюдалась только ПСА-прогрессия, в то время как у 59 % пациентов было зарегистрировано рентгенологическое прогрессирование. При включении в исследование 51 % (пятьдесят один процент) пациентов принимал бисфосфонаты.

В исследование AFFIRM не включали пациентов с состояниями, которые могут предрасполагать к судорогам (см. раздел 4.8), пациентов, принимавших лекарственные

средства, снижающие судорожный порог, а также пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность класса III или IV по шкале Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (если фракция выброса была ниже 45 %), клинически значимые желудочковые аритмии или АВ-блокада (без постоянного кардиостимулятора).

Предварительно заданный протоколом промежуточный анализ, выполненный после регистрации 520 летальных исходов, показал статистически значимое превосходство в общей выживаемости у пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с плацебо (таблица 6 и рисунки 12 и 13).

Таблица 6. Общая выживаемость пациентов, получавших либо энзалутамид, либо плацебо в исследовании AFFIRM (анализ всех включенных пациентов)

	Энзалутамид (N = 800)	Плацебо (N = 399)
Летальные исходы, %	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Медиана выживаемости (месяцев) (95 % ДИ)	18,4 (17,3, Н/Д)	13,6 (11,3; 15,8)
Р-значение ¹	p < 0,0001	
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	0,63 (0,53; 0,75)	

Н/Д = не достигнуто.

¹ Р-значение получено на основе логарифмического рангового критерия, стратифицированного по баллу функционального статуса по шкале ECOG (0–1 и 2) и среднему баллу оценки боли (< 4 и ≥ 4).

² Отношение рисков получено на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 свидетельствует в пользу энзалутаида.

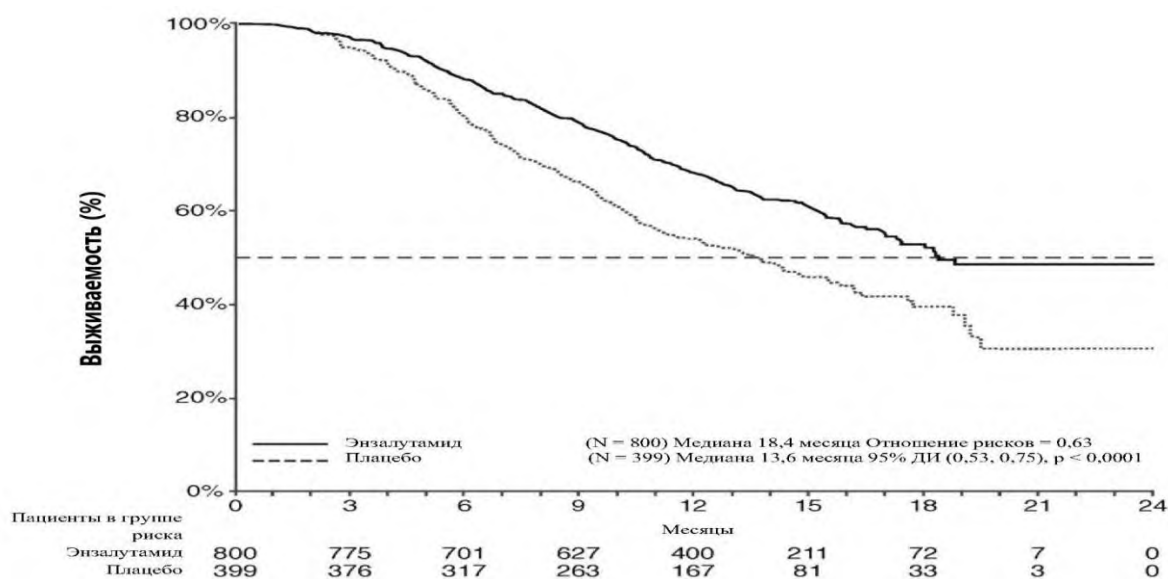
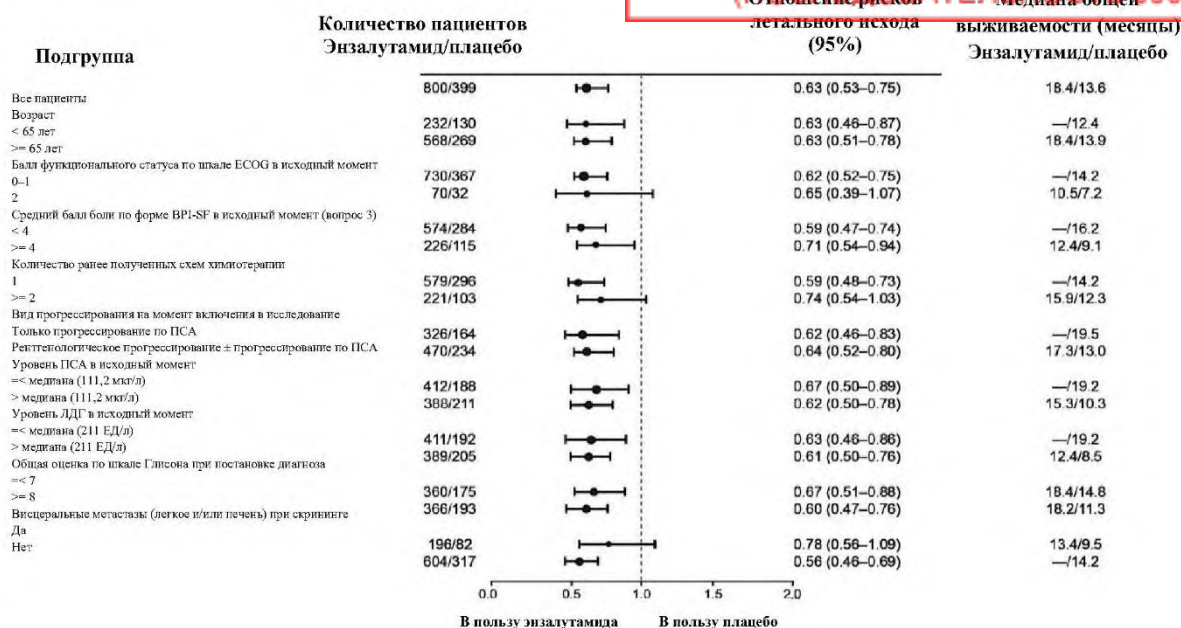


Рисунок 12. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании AFFIRM (анализ всех включенных пациентов)



ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа; BPI-SF = сокращенная форма Краткого опросника оценки выраженности боли; ПСА = простат-специфический антиген.

Рисунок 13. Общая выживаемость по подгруппам в исследовании AFFIRM – отношение рисков и 95 % доверительный интервал

Помимо наблюдаемого улучшения общей выживаемости, ключевые вторичные конечные точки (ПСА-прогрессия, выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования заболевания и время до первого явления, связанного со скелетом) свидетельствовали в пользу энзалутамида и были статистически значимыми после поправки на множественное тестирование.

Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, оцененная исследователем с использованием критериев RECIST ред. 1.1 в отношении мягких тканей и появления 2 или более костных очагов по результатам остеосцинтиграфии, составила 8,3 месяца для пациентов, получавших энзалутамид, и 2,9 месяца для пациентов, получавших плацебо [OR = 0,40 (95 % ДИ: 0,35; 0,47), $p < 0,0001$]. Анализ включал в себя 216 летальных исходов без документированного прогрессирования и 645 зарегистрированных случаев прогрессирования, из которых 303 (47 %) были связаны с прогрессированием поражения мягких тканей, 268 (42 %) – с прогрессированием поражения костной ткани и 74 (11 %) – как с поражением мягких тканей, так и с поражением костной ткани.

Подтвержденное снижение уровня ПСА на 50 % или 90 % было отмечено у 54,0 и 24,8 % пациентов, получавших энзалутамид соответственно, и 1,5 и 0,9 % пациентов, получавших плацебо соответственно ($p < 0,0001$). Медиана времени до ПСА-прогрессии составила 8,3 месяца у пациентов, получавших энзалутамид, и 3,0 месяца у пациентов, получавших плацебо [OR = 0,25 (95 % ДИ: 0,20; 0,30), $p < 0,0001$].

Медиана времени до первого явления, связанного со скелетом, составила 16,7 месяца у пациентов, получавших энзалутамид, и 13,3 месяца у пациентов, получавших плацебо [OR = 0,69 (95 % ДИ: 0,57; 0,84), $p < 0,0001$]. Связанное со скелетом явление определяли как лучевую терапию или операцию на костях, патологический перелом кости, компрессию спинного мозга или изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях. В анализ было включено 448 явлений, связанных со скелетом, из которых 277 явлений (62 %) – лучевая терапия кости, 95 явлений (21 %) – компрессия спинного мозга, 47 явлений (10 %) – патологические переломы костей, 36 явлений (8 %) – изменение противоопухолевой терапии для лечения боли в костях, а 7 явлений (2 %) были связаны с операцией на костях.

Исследование 9785-CL-0410 (прием энзалутамида после приема абиратерона у пациентов с метастатическим КРРПЖ)

Исследование представляло собой несравнительное исследование с участием 214 пациентов с прогрессирующим метастатическим КРРПЖ, которые получали энзалутамид (160 мг один раз в сутки) после не менее 24 недель приема абиратерона ацетата в сочетании с преднизоном. Медиана рВБП (первичная конечная точка исследования – выживаемость без рентгенологического прогрессирования) составила 8,1 месяца (95 % ДИ: 6,1; 8,3). Медиана ОВ не была достигнута. Ответ по ПСА (определяемый как снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) составил 22,4 % (95 % ДИ: 17,0; 28,6). Для 69 пациентов, ранее получавших химиотерапию, медиана рВБП составила 7,9 месяца (95 % ДИ: 5,5; 10,8). Ответ по ПСА составил 23,2 % (95 % ДИ: 13,9; 34,9). Для 145 пациентов, ранее не получавших химиотерапию, медиана рВБП составила 8,1 месяца (95 % ДИ: 5,7; 8,3). Ответ по ПСА составил 22,1 % (95 % ДИ: 15,6; 29,7).

Несмотря на то, что у некоторых пациентов наблюдался ограниченный ответ на лечение энзалутамидом после приема абиратерона, его причина до сих пор не установлена. Дизайн исследования не позволял ни определить пациентов, которые могут получить пользу от данного вида терапии, ни определить оптимальную последовательность применения энзалутамида и абиратерона.

Лица пожилого возраста

Из 5110 пациентов в контролируемых клинических исследованиях, получавших энзалутамид, 3988 (78 %) пациент был в возрасте 65 лет и старше, а 1703 (33%) пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Общих различий в безопасности или эффективности при сравнении данных по пациентам пожилого возраста с данными по более молодым пациентам не отмечалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Энзалутамид плохо растворим в воде. В данном препарате растворимость энзалутамида увеличена благодаря использованию каприлокапроилмакроголглицеридов, выступающих в качестве эмульгатора/сурфактанта. В доклинических исследованиях абсорбция энзалутамида увеличивалась при растворении в каприлокапроилмакроголглицеридах.

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у пациентов с раком предстательной железы и у здоровых добровольцев мужского пола. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) энзалутамида у пациентов после однократного перорального приема составляет 5,8 суток (от 2,8 до 10,2 дня), а равновесная концентрация достигается примерно через один месяц.

При ежедневном пероральном введении энзалутамид аккумулируется примерно в 8,3 раза быстрее разовой дозы. Суточные колебания концентрации в плазме крови незначительные (соотношение от пика до минимума 1,25). Выведение энзалутамида, главным образом, осуществляется путем печеночного метаболизма с образованием активного метаболита, который является столь же активным, что и энзалутамид, и циркулирует в плазме крови примерно в той же концентрации, что и энзалутамид.

Абсорбция

$C_{\max}$ энзалутамида у пациентов наблюдалась через 1–2 часа после приема. На основе изучения баланса массы у людей, всасывание при пероральном приеме энзалутамида оценивается, по меньшей мере, на уровне 84,2 %.

Энзалутамид не является субстратом эффлюксных транспортеров Р-гликопротеина или BCRP. В равновесном состоянии среднее значение $C_{\max}$ энзалутамида и его активного метаболита составляет 16,6 мкг/мл (коэффициент вариации [CV] 23 %) и 12,7 мкг/мл (CV 30 %) соответственно.

Прием пищи не оказывает значимого влияния на степень абсорбции энзалутамида. В клинических исследованиях энзалутамид применялся независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения энзалутамида (V/F) у пациентов после однократного перорального приема составляет 110 л (CV 29 %). Объем распределения энзалутамида больше, чем объем общего количества жидкости в организме, что указывает на активное распределение в периферических тканях. Исследования на грызунах показали, что энзалутамид и его активный метаболит могут проникать через гематоэнцефалический барьер.

Энзалутамид на 97–98 % связывается с белками плазмы крови, в первую очередь с альбумином. Активный метаболит связывается с белками плазмы крови на 95 %. В исследованиях *in vitro* не отмечалось замещения связывания с белками плазмы крови между энзалутамидом и другими препаратами с высокой связывающей способностью (варфарин, ибупрофен и салициловая кислота).

Биотрансформация

Энзалутамид активно метаболизируется. В плазме крови человека присутствуют два основных метаболита: N-десметилэнзалутамид (активный) и производное соединения карбоновой кислоты (неактивный). Энзалутамид метаболизируется ферментами CYP2C8 и, в меньшей степени, ферментами CYP3A4/5, которые играют важную роль в формировании активного метаболита. В исследовании *in vitro* N-десметилэнзалутамид метаболизируется до метаболита карбоновой кислоты за счет карбоксилэстеразы 1, которая также играет небольшую роль в метаболизме энзалутамида до метаболита карбоновой кислоты.

N-десметилэнзалутамид не метаболизировался ферментами CYP *in vitro*.

В условиях клинического применения энзалутамид является сильным индуктором фермента CYP3A4, умеренным индуктором ферментов CYP2C9 и CYP2C19 и не оказывает клинически значимого влияния на фермент CYP2C8.

Элиминация

Средний кажущийся клиренс (CL/F) энзалутамида у пациентов составляет от 0,520 и 0,564 л/час. При пероральном приеме ¹⁴C-меченого энзалутамида к 77-му дню выводилось приблизительно 84,6 % радиоактивной дозы: 71,0 % выводился почками (в первую очередь как неактивный метаболит с незначительным количеством энзалутамида и активного метаболита), а 13,6 % выводилось через кишечник (0,39 % дозы энзалутамида в неизменном виде).

Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид не является субстратом для OATP1B1, OATP1B3 или OCT1, а N-десметилэнзалутамид не является субстратом для P-gr или BCRP.

Данные *in vitro* показывают, что в клинически значимых концентрациях энзалутамид и его основные метаболиты не ингибируют следующие транспортеры: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 или OAT1.

Линейность (нелинейность)

В диапазоне доз от 40 до 160 мг серьезных отклонений от пропорциональности дозы не наблюдается. Значения C_{min} энзалутамида и его активного метаболита в равновесном состоянии у отдельных пациентов оставались неизменными в течение более одного года продолжительной терапии, демонстрируя временную линейную фармакокинетику после достижения равновесного состояния.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Специальные исследования по изучению энзалутамида у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Пациенты с уровнем сывороточного креатинина > 177 мкмоль/л (2 мг/дл) были исключены из клинических исследований. Основываясь на популяционном анализе фармакокинетики, для пациентов со значениями клиренса креатинина (КК) > 30 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) коррекция дозы не требуется.

Энзалутамид не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности, поэтому при лечении этих пациентов рекомендуется назначать препарат с осторожностью.

Маловероятно, что энзалутамид будет значительно выводиться с помощью интермиттирующего гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не оказывало выраженного влияния на суммарную экспозицию энзалутамида или его активного метаболита. $T_{1/2}$ препарата был, однако, увеличен в два раза у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью в сравнении со здоровыми участниками исследования из контрольной группы (10,4 дня по сравнению с 4,7 дня), что, возможно, связано с увеличенным распределением в тканях.

Фармакокинетика энзалутамида была изучена у пациентов с исходной легкой ($N = 6$), умеренной ($N = 8$) или тяжелой ($N = 8$) печеночной недостаточностью (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью соответственно) и у 22 пациентов из контрольной группы с нормальной функцией печени. После однократного перорального приема энзалутамида в дозе 160 мг значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с легкой печеночной недостаточностью увеличились на 5 % и 24 % соответственно, значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью увеличились на 29 % и снизились на 11 % соответственно, а значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью увеличились на 5 % и снизились на 41 % соответственно по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы. Что касается суммы несвязанного энзалутамида и несвязанного активного метаболита, значения AUC и C_{max} у пациентов с легкой печеночной недостаточностью увеличились на 14 % и 19 % соответственно, AUC и C_{max} у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью увеличились на 14 % и снизились на 17 % соответственно, а значения AUC и C_{max} энзалутамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью увеличились на 34 % и снизились на 27 % соответственно по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы.

Раса

Большинство пациентов, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях (> 75 %), были представителями европеоидной расы. По данным исследования фармакокинетики у пациентов с раком предстательной железы в Японии и Китае, клинически значимых различий в фармакокинетике между популяциями не отмечалось. Данных для оценки потенциальных различий фармакокинетики энзалутамида между другими расами недостаточно.

Лица пожилого возраста

В популяционном фармакокинетическом анализе не наблюдалось клинически значимое влияние возраста на фармакокинетику энзалутамида. Коррекции дозы у лиц пожилого возраста не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Лечение энзалутамидом беременных мышей приводило к увеличению частоты смерти плода и развитию нарушений внешнего вида и скелета. Исследования фертильности не проводились с использованием энзалутамида, но в исследованиях на крысах (4 и 26 недель) и собаках (4, 13 и 39 недель) были отмечены атрофия, аспермия/гипоспермия и гипертрофия/гиперплазия репродуктивной системы, что соответствует фармакологической активности энзалутамида. В исследованиях на мышах (4 недели), крысах (4 и 26 недель) и собаках (4, 13 и 39 недель) изменения репродуктивных органов, связанные с энзалутамидом, заключались в уменьшении массы органов с атрофией предстательной железы и придатков яичек. Гипертрофия клеток Лейдига и/или гиперплазия наблюдались у мышей (4 недели) и собак (39 недель). Дополнительные изменения в тканях репродуктивной системы включали в себя гипертрофию/гиперплазию гипофиза и атрофию семенных пузырьков у крыс, а также гипоспермию яичек и дегенерацию семенных канальцев у собак. Гендерные различия отмечались в молочных железах крыс (атрофия у самцов и дольковая гиперплазия у самок). Изменения в репродуктивных органах у обоих видов согласовывались с фармакологической активностью энзалутамида и были обращены или частично разрешились после 8-недельного периода восстановления. Других важных изменений в клинической патологии и гистопатологии других систем органов, включая печень, ни у одного из видов не было.

Исследования на беременных крысах показали, что энзалутамид и/или его метаболиты передаются плоду. После перорального введения ^{14}C -меченого энзалутамида крысам на 14-й день беременности в дозе 30 мг/кг (~ в 1,9 раза больше максимальной дозы, показанной для применения человеком) максимальная радиоактивность в организме плода была достигнута через 4 часа после введения и была ниже, чем в плазме крови матери (соотношение в тканях/плазме крови 0,27). Радиоактивность в организме плода снижалась в 0,08 раза от максимальной концентрации через 72 часа после введения.

Исследования на кормящих крысах показали, что энзалутамид и/или его метаболиты выделяются с молоком. После перорального введения ^{14}C -меченого энзалутамида кормящим крысам в дозе 30 мг/кг (~ в 1,9 раза больше максимальной дозы, показанной для применения человеком) максимальная радиоактивность в молоке была достигнута через 4 часа после введения и была в 3,54 раза больше, чем в плазме крови матери. Результаты исследования также показали, что энзалутамид и/или его метаболиты передаются в ткани детенышей крыс через молоко и впоследствии выводятся из организма.

В рамках стандартного набора испытаний в условиях *in vitro* и *in vivo* генотоксичность энзалутамида доказана не была. В 6-месячном исследовании на трансгенных мышах *rasH2* энзалутамид не проявил канцерогенного потенциала (отсутствие новообразований) в дозах до 20 мг/кг один раз в сутки ($\text{AUC}_{24\text{ч}} \sim 317 \text{ мкг} \cdot \text{ч/мл}$), что привело к уровням воздействия в плазме крови, сходным с уровнями клинического воздействия ($\text{AUC}_{24\text{ч}} 322 \text{ мкг} \cdot \text{ч/мл}$) у пациентов с МКРРПЖ, получавших дозу 160 мг один раз в сутки.

Пероральное введение энзалутамида крысам один раз в сутки в течение 2 лет увеличило частоту развития новообразований. К ним относятся доброкачественная тимома, фиброаденома молочной железы, доброкачественные опухоли из клеток Лейдига в яичках, папиллома уротелия и рак мочевого пузыря у самцов, а также доброкачественная гранулезоклеточная опухоль яичников у самок и аденома дистальной части гипофиза у обоих полов. Значение тимомы, аденомы гипофиза и фиброаденомы молочной железы, а также папилломы уротелия и рака мочевого пузыря для человека нельзя исключать.

Энзалутамид не являлся фототоксичным в условиях *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Каприлокапроил макроглицериды

Бутилгидроксанизол (Е320)

Бутилгидрокситолуол (Е321)

Желатиновая капсула:

Желатин

Вода очищенная

Раствор сорбитола и сорбитана

Глицерин

Титана диоксид (Е171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7, 14, 28 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) или поливинилхлорид/полиэтилен/полихлортрифторэтилен (ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 112 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Одну банку или 16 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул или 8 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул, или 4 контурные ячейковые упаковки по 28 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Помимо пациента и лиц, осуществляющих уход за пациентом, другие лица не должны осуществлять какие-либо действия с энзалутамидом. На основании механизма действия и данных эмбриофетальной токсичности, наблюдаемой у мышей, энзалутамид способен нанести вред развивающемуся плоду. Беременные женщины и женщины, которые планируют

беременность, не должны осуществлять какие-либо действия с поврежденными или вскрытыми капсулами энзалутамида без использования средств защиты (например, перчаток).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640 25 28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703 699 466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (375) 17 336 04 51,

+ (375) 17 336 04 20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731 52 18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Энзалутамид-Промомед доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC