

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энзалутамид-АМЕДАРТ, 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.

Непрозрачная продолговатая мягкая желатиновая капсула со швом, почти белого или белого цвета. Содержимое капсулы – маслянистая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Энзалутамид-АМЕДАРТ показан взрослым мужчинам для лечения:

- Кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ).
- Метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (МГЧРПЖ).

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

Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата 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 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 СYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней 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.

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.

Дети

По показаниям КРРПЖ и мГЧРПЖ Энзалутамид-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, 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 несомняжаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Энзалутамид-АМЕДАРТ 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 энзалутаида 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 Энзалутамид-АМЕДАРТ 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 энзалутаида в этой группе пациентов не изучено.

Тяжелая печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что, возможно, связано с увеличением распределения в тканях. 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 Энзалутамид-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Применение с химиотерапией

Безопасность и эффективность одновременного применения энзалутаида с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное применение энзалутаида 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 следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью.

Вспомогательные вещества

Препарат Энзалутамид-АМЕДАРТ содержит 57,8 мг сорбитола в одной капсуле. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

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 AUC энзалутамида увеличилась на 326 %, тогда как $C_{\max}$ 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.

К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, 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);
- Ингибитор 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 энзалутидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств.

Субстраты CYP1A2 и CYP2C8

Энзалутид (160 мг один раз в сутки) не вызывает клинически значимых изменений AUC или $C_{\max}$ кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглиазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглиазона 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 энзалутидом коррекция дозы не требуется.

Субстраты Р-гликопротеина

Данные *in vitro* показывают, что энзалутид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Легкий эффект ингибирования Р-гликопротеина энзалутидом 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 энзалутамида (сопутствующая терапия проводилась после монотерапии энзалутидом 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 энзалутидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме крови может потребоваться коррекция дозы.

Субстраты BCRP

В равновесном состоянии энзалутид 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 энзалутамида (сопутствующая терапия проводилась после монотерапии энзалутидом 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 препаратом Энзалутид-АМЕДАРТ.

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 препарата Энзалутамид-АМЕДАРТ 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 др.

Влияние пищи на прием энзалутамида

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у 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.

Беременность и лактация

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

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 0,5 % пациентов, получавших энзалутамид, у 0,2 % 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>нечасто</i> : лейкопения, нейтропения <i>неизвестно*</i> : тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>неизвестно*</i> : отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки
Психические нарушения	<i>часто</i> : тревожность <i>нечасто</i> : зрительные галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	<i>часто</i> : головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, дисгевзия, синдром беспокойных ног <i>нечасто</i> : когнитивные расстройства, судороги ¹ <i>неизвестно*</i> : синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i> : ишемическая болезнь сердца ² <i>неизвестно</i> : удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	<i>очень часто</i> : «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>неизвестно*</i> : тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>часто</i> : сухость кожи, кожный зуд <i>неизвестно*</i> : сыпь, тяжелые кожные реакции ⁴
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	<i>очень часто</i> : переломы ³ <i>неизвестно*</i> : миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>часто</i> : гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>очень часто</i> : астения, утомляемость
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	<i>очень часто</i> : 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 включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях.

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Судороги

В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 24 пациентов (0,5 %) из 4 403 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 4 пациентов (0,2 %), 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 3,9 % пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,5 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ.

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 в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Специфического антидота для энзалутамида не существует. В случае передозировки лечение энзалутамидом следует прекратить и принять общие меры с учетом периода полувыведения 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. Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов сигнального пути андрогенных рецепторов. Энзалутамид 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. Энзалутамид 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 неметастатическим 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 метастатическим 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 метастатическим 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)]. Всем пациентам проводилась терапия аналогом ЛГРГ или выполнялась двусторонняя орхиэктомия.

В группе получения активного лечения энзалутамид применялся перорально в дозе 160 мг один раз в сутки. В четырех клинических исследованиях (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 четырех исследований было рекомендовано проводить у пациентов терапию исследуемым лекарственным препаратом до тех пор, пока не будут соблюдены критерии прекращения приема согласно указаниям, представленным ниже для каждого исследования.

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 2. 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)	
Р-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)

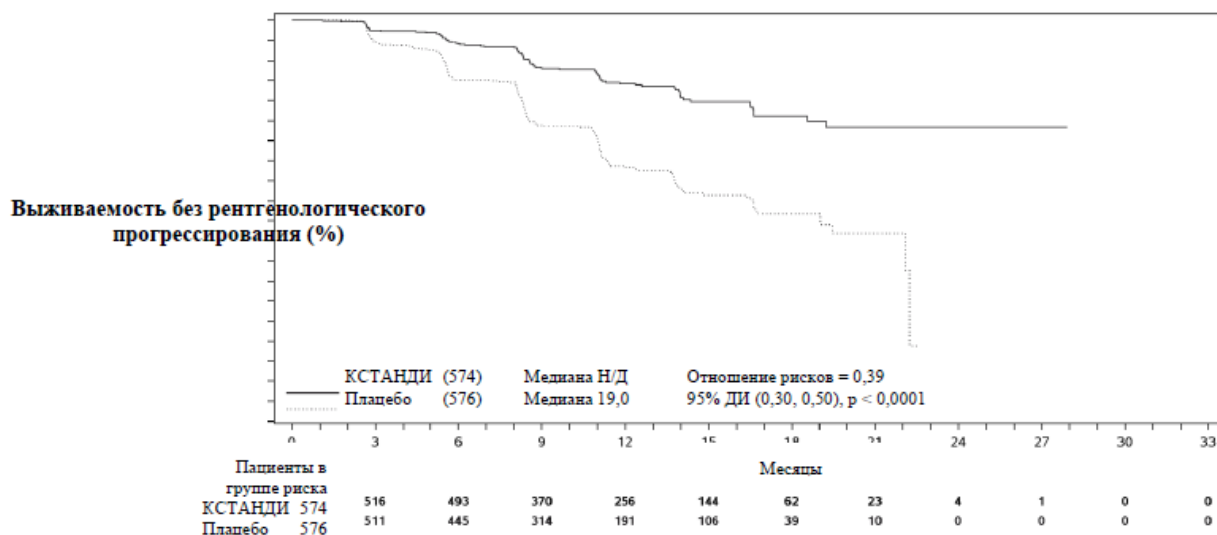


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера рВБП в исследовании ARCHES (анализ всех включенных пациентов)

Ключевыми вторичными конечными точками эффективности, изученными в исследовании, были время до ПСА-прогрессии, время до начала новой противоопухолевой терапии, неопределяемый уровень 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 энзалутамида, 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 2).

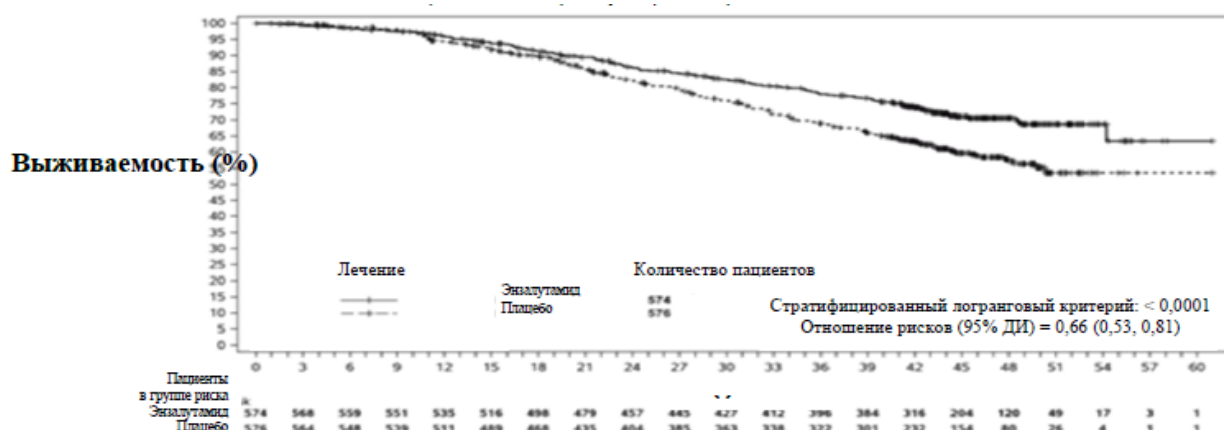


Рисунок 2: Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании ARCHES (анализ всех включенных пациентов)

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

В исследование PROSPER был включен 1401 пациент с бессимптомным нематастатическим КРПЖ 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 предрасполагать к судорогам, или пациенты, прошедшие определенное предшествующее лечение рака предстательной железы (например, химиотерапию, принимавшие кетоконазол, абиратерона ацетат, аминоклотетимид 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 3).

Энзалутамид продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска рентгенологического прогрессирования или летального исхода на 71% по сравнению с плацебо [OR = 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 3).

Таблица 3. 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.

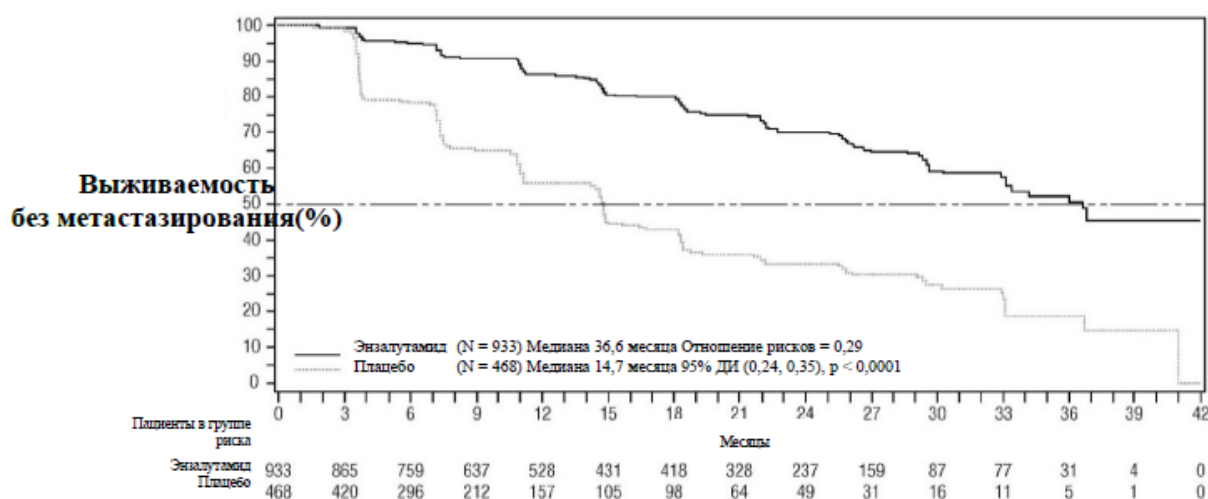


Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без метастазирования в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

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 4). 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.

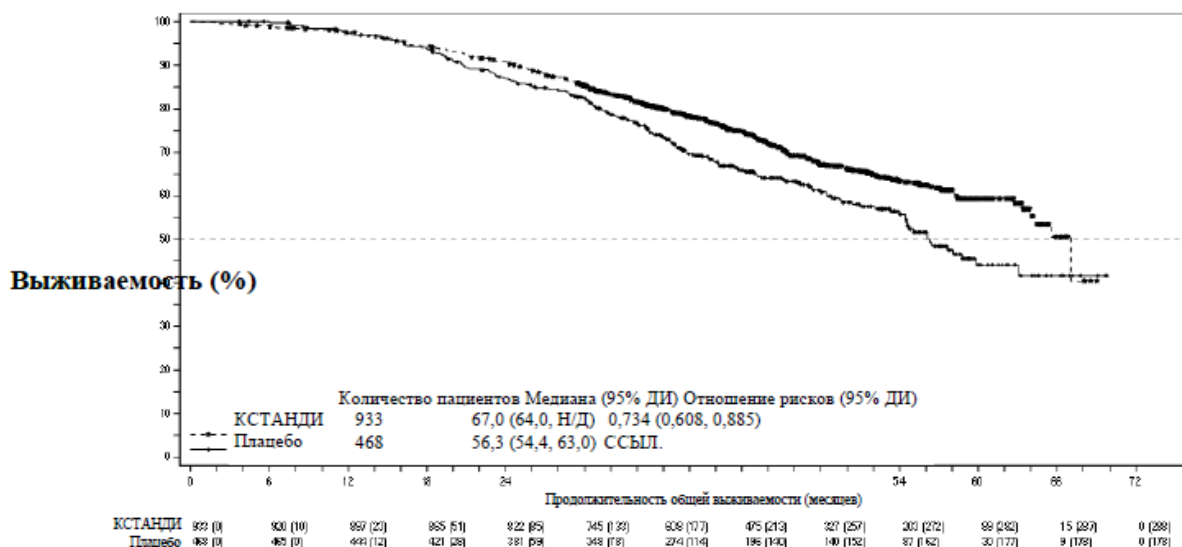


Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

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 5).

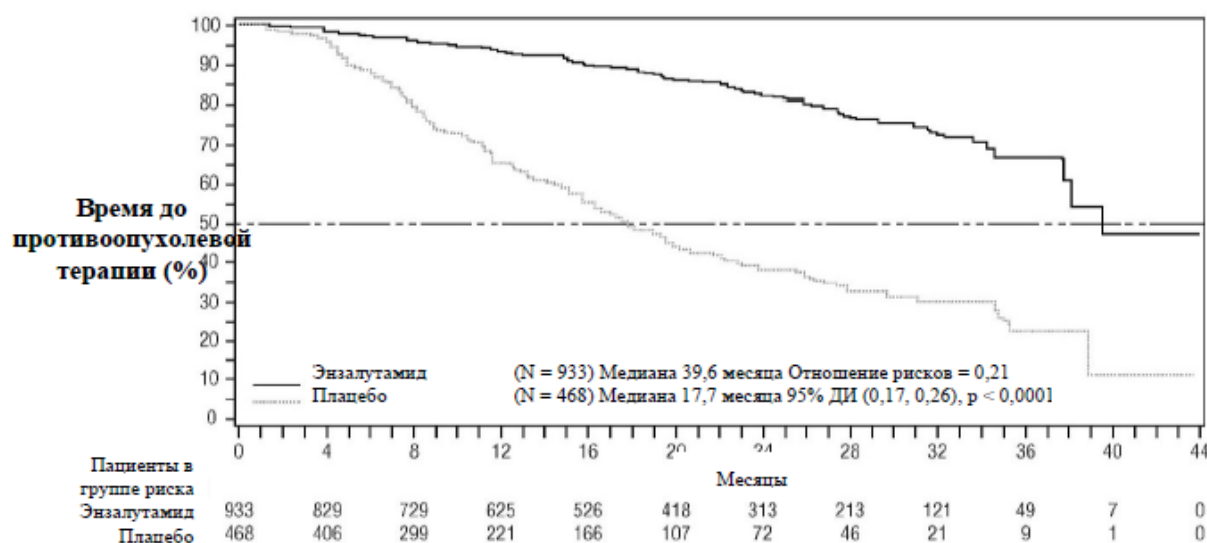


Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера времени до первого применения новой противоопухолевой терапии в исследовании PROSPER (анализ всех включенных пациентов)

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

В исследование STRIVE было включено 396 пациентов с неметастатическим или метастатическим КРППЖ, 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 6).

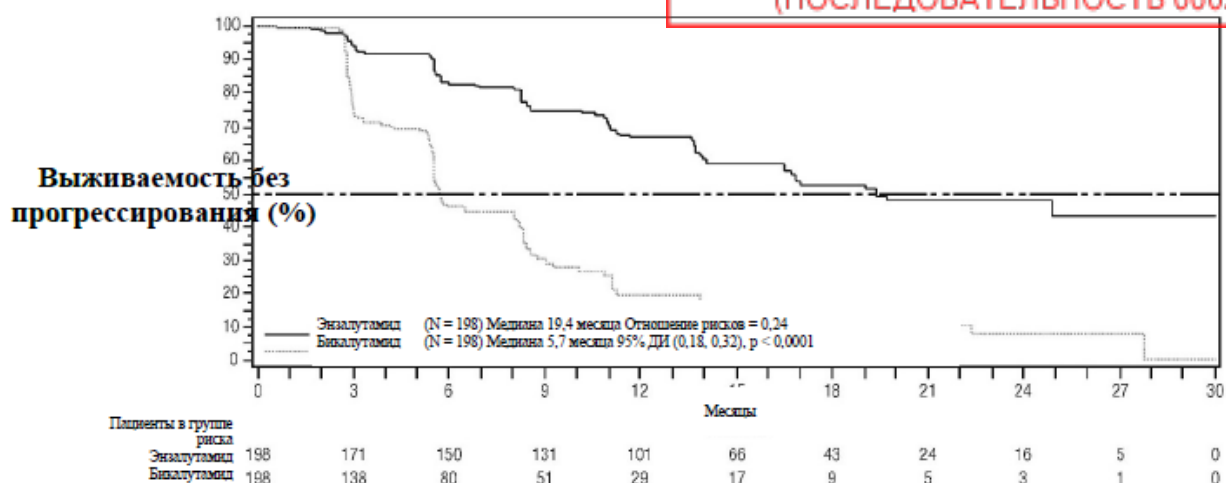


Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования в исследовании STRIVE (анализ всех включенных пациентов)

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 % [ОР = 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 4). 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 [ОР = 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 4. 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)
P-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	(последовательность 00002) p = 0,0002	
Отношение рисков (95 % ДИ) ²	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.

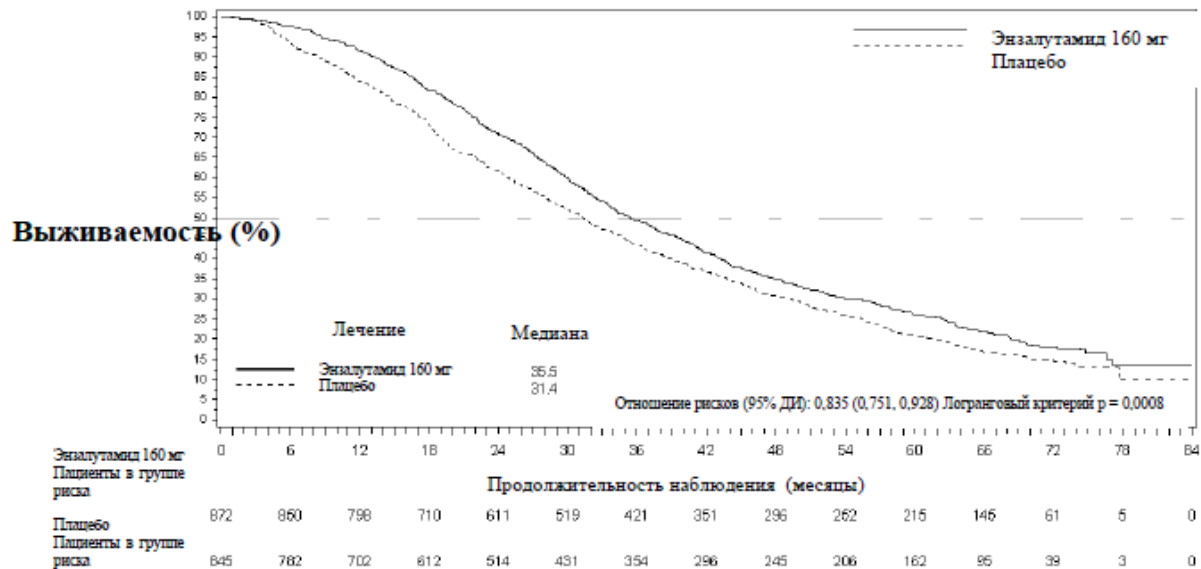


Рисунок 7. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости, основанные на анализе пятилетней выживаемости в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

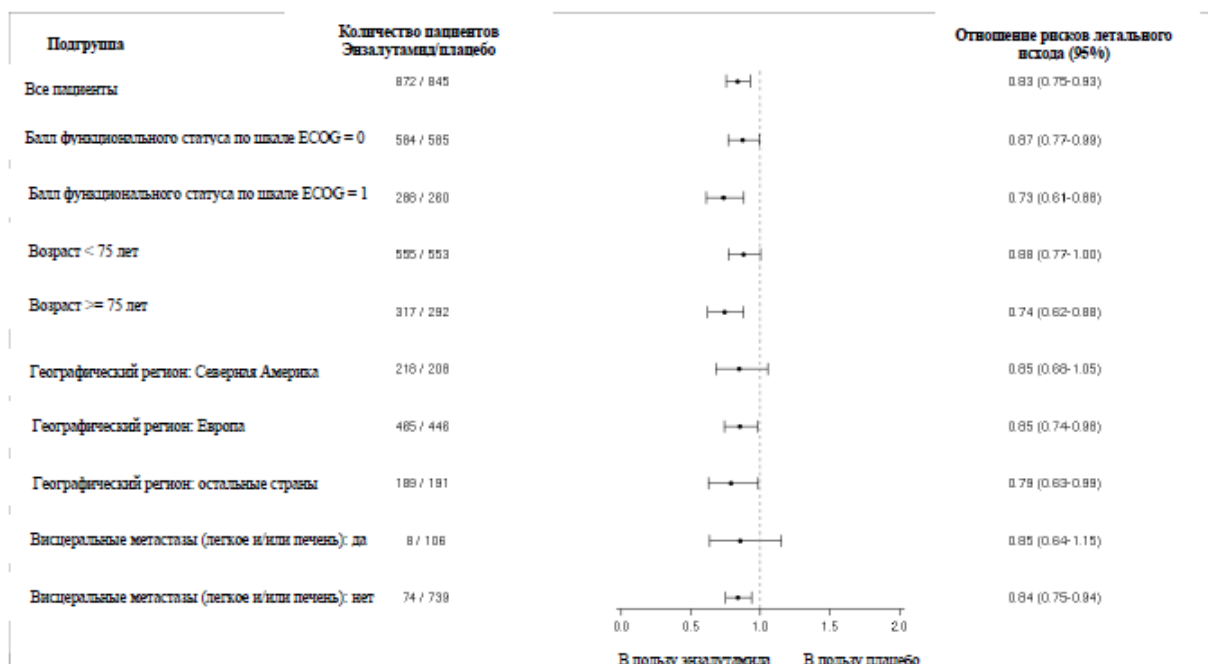
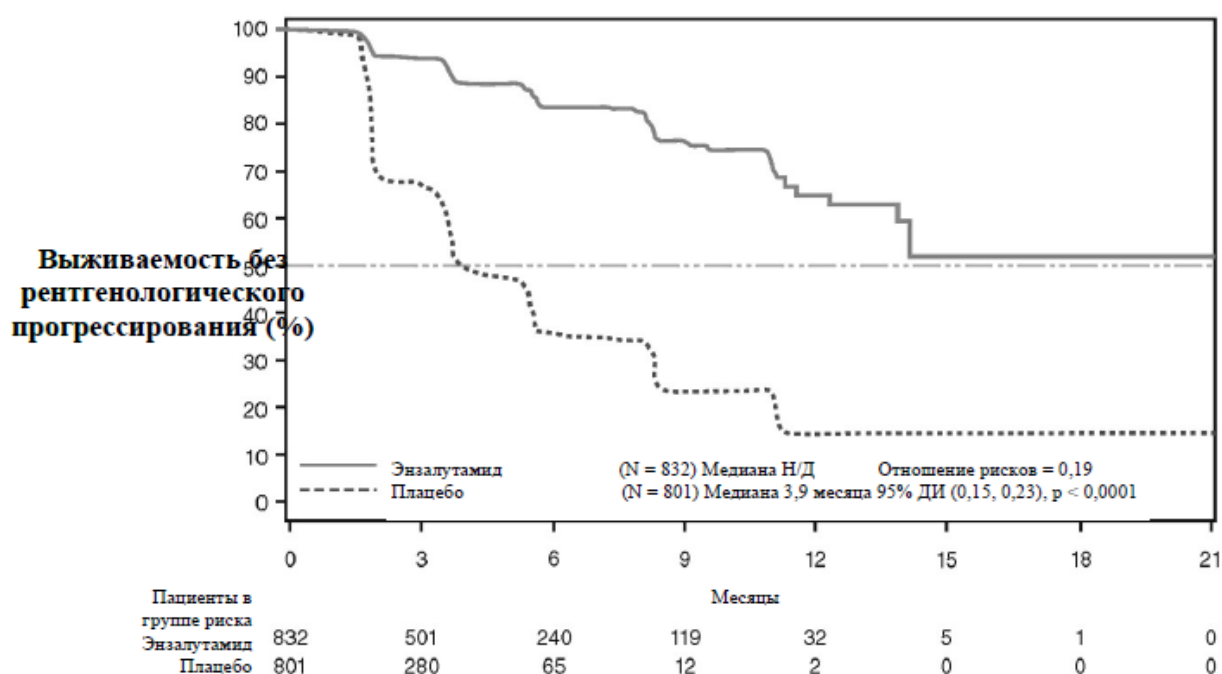


Рисунок 8. Анализ пятилетней общей выживаемости по подгруппам: отношение рисков и 95 % доверительный интервал в исследовании PREVAIL (анализ всех включенных пациентов)

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 9). 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 % [ОР = 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 9. 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 [ОР = 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 КРПЖ, ранее прошедшие курс химиотерапии)

Эффективность и безопасность энзалутамида у пациентов с метастатическим КРПЖ, 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 5 и рисунки 10 и 11).

Таблица 5. 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.

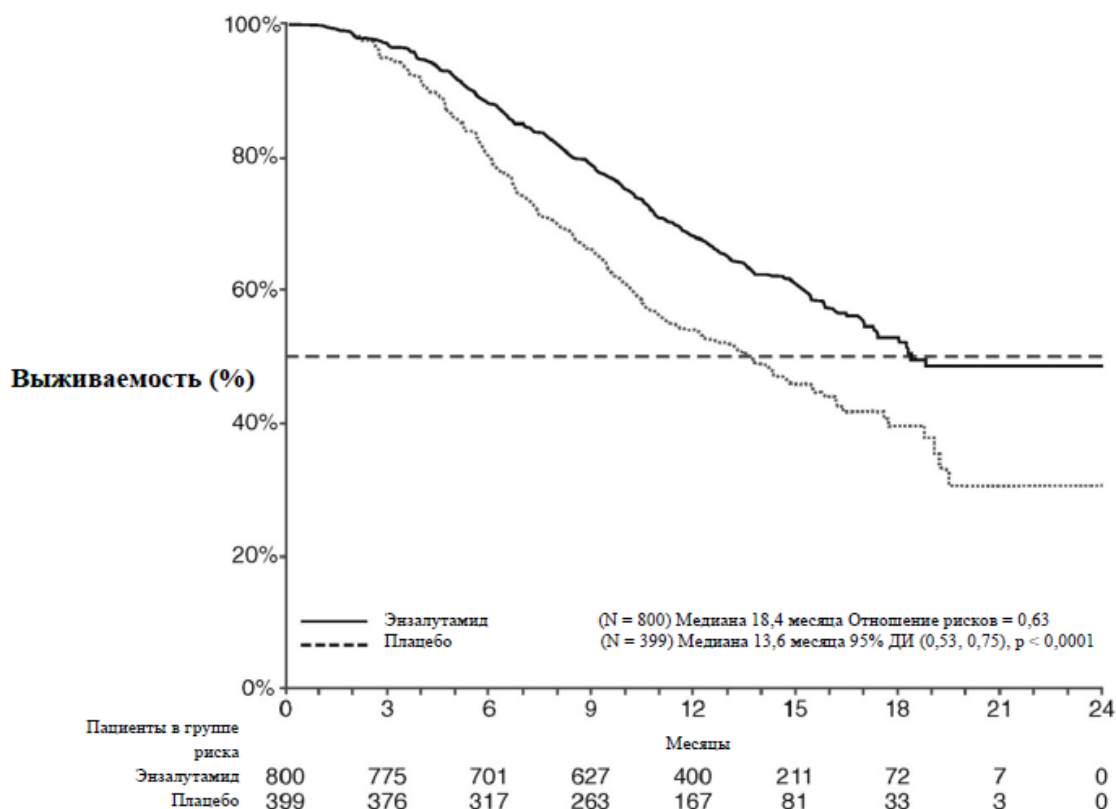
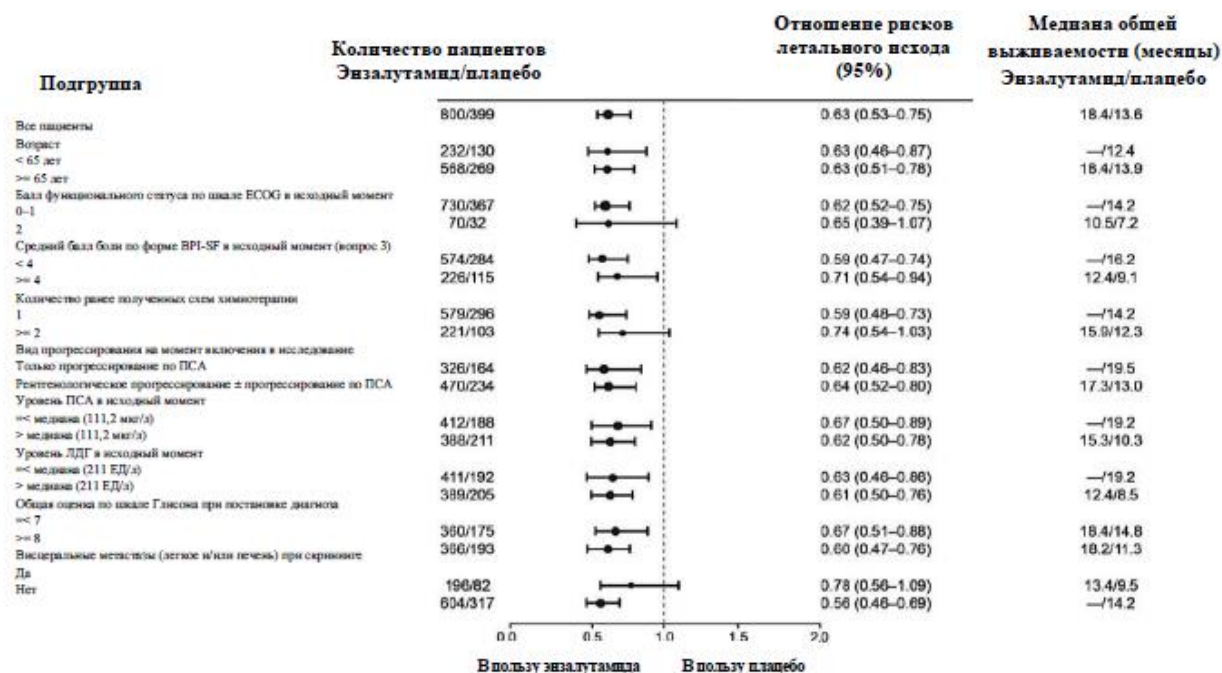


Рисунок 10. Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании AFFIRM (анализ всех включенных пациентов)



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

Рисунок 11. 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 4403 пациентов в контролируемых клинических исследованиях, получавших энзалутамид, 3451 (78 %) пациент был в возрасте 65 лет и старше, а 1540 (35 %) 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 раз 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

Максимальная концентрация в плазме (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 соединение 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 ^{14}C -меченного 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 % выводился 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-gp 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.

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 > 30 мл/мин (по формуле Кокрофта и Голта) коррекция дозы не требуется. Энзалутамид не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 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. Период полувыведения 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.

Расовая принадлежность

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 -меченного 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 -меченного 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

Бутилгидрокситолуол

Оболочка капсулы

Желатин

Вода очищенная

Раствор сорбитана и сорбитола

Глицерин

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 или 112 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности или полипропилена с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения 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).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Энзалутамид-АМЕДАРТ 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.