

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕНЗАЛУТАМІД-ВІСТА**  
**(ENZALUTAMID-VISTA)**

**Склад:**

діюча речовина: ензалутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ензалутаміду 40 мг або 80 мг;

допоміжні речовини: метакрилатний сополімер (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскамелоza, магнію стеарат;

оболонка таблетки: гіпромелоza, макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 40 мг – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми, жовтого кольору, з тисненням 40 з одного боку;

для дозування 80 мг – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, жовтого кольору, з тисненням 80 з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи гормонів та споріднені засоби, антиандрогени.  
Код АТХ L02B B04.

***Фармакологічні властивості***

Фармакодинаміка

*Механізм дії*

Розвиток злоякісної пухлини передміхурової залози залежить від наявності андрогенів і реагує на пригнічення активності андрогенних рецепторів на клітинах. Незважаючи на низькі або дуже низькі рівні андрогенів у плазмі крові, що не визначаються, активність андрогенних рецепторів на клітинах пухлини продовжує сприяти прогресуванню хвороби. Стимуляція росту пухлинних клітин за допомогою андрогенних рецепторів вимагає їх транслокації в ядро клітини і зв'язування з ДНК. Ензалутамід є потужним інгібітором андрогенних рецепторів, який блокує декілька етапів сигнального шляху андрогенних рецепторів. Ензалутамід конкурентно інгібує зв'язування андрогенів з андрогенними рецепторами, пригнічує ядерну транслокацію активованих рецепторів і пригнічує зв'язування активованих рецепторів андрогенів з ДНК, навіть в умовах надлишкової експресії андрогенних рецепторів і в клітинах пухлини, резистентних до антиандрогенів. Лікування ензалутамідом пригнічує ріст клітин пухлини передміхурової залози і може індукувати загибель клітин і регресію пухлини. В ході доклінічних досліджень у ензалутаміду була відсутня активність агоніста андрогенних рецепторів.

*Фармакодинамічні властивості*

У ході III фази клінічного дослідження (AFFIRM) з участю пацієнтів після неефективної хіміотерапії доцетакселом у 54 % пацієнтів, які отримували ензалутамід, порівняно з 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось щонайменше 50-відсоткове зниження рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) порівняно з початковим рівнем.

У ході III фази іншого клінічного випробування (PREVAIL) з участю пацієнтів, які не отримували раніше хіміотерапію, у хворих, які приймали ензалутамід, був продемонстрований значно вищий показник зниження ПСА (визначається як  $\geq 50$  % зниження порівняно з початковим рівнем), ніж у пацієнтів, які приймали плацебо: 78 % проти 3,5 % (різниця – 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

У ході II фази клінічного випробування (TERRAIN) з участю пацієнтів, які не отримували раніше хіміотерапію, у хворих, які приймали ензалутамід, був продемонстрований значно вищий показник зниження ПСА (визначається як  $\geq 50$  % зниження порівняно з початковим рівнем), ніж у пацієнтів, які приймали бікалутамід: 82,1 % проти 20,9 % (різниця – 61,2 %,  $p < 0,0001$ ).

У дослідженні з участю однієї когорти пацієнтів (9785-CL-0410), які раніше отримували протягом не менше 24 тижнів абіратерон (плюс преднізон), у 22,4 % пацієнтів було зареєстровано  $\geq 50$  % зниження рівня ПСА порівняно з початковим рівнем. Відповідно до попереднього анамнезу хіміотерапії, частка пацієнтів зі зниженням рівня ПСА  $\geq 50$  % була 22,1 % і 23,2 % у групі без попередньої хіміотерапії і групі застосування хіміотерапії відповідно. В клінічному дослідженні MDV3100-09 (STRIVE) з участю пацієнтів з неметастатичним та метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (КРРПЗ) у групі застосування ензалутаміду була продемонстрована достовірно більш висока частота підтвердженої відповіді за загальним рівнем ПСА (визначено як зниження на  $\geq 50$  % порівняно з початковим значенням) порівняно з групою застосування бікалутаміду: 81,3 % та 31,3 % відповідно (різниця = 50 %,  $p < 0,0001$ ).

У клінічному дослідженні MDV3100-14 (PROSPER) з участю пацієнтів з неметастатичним КРРПЗ у групі застосування ензалутаміду була продемонстрована достовірно більш висока частота підтвердженої відповіді за загальним рівнем ПСА (визначено як зниження на  $\geq 50$  % порівняно з вихідним значенням) порівняно з групою плацебо: 76,3 % та 2,4 % відповідно (різниця – 73,9 %,  $p < 0,0001$ ).

#### *Клінічна ефективність і безпека*

Ефективність ензалутаміду була встановлена у трьох рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових клінічних дослідженнях III фази [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] у пацієнтів із метастатичним раком передміхурової залози при прогресуванні захворювання на тлі андрогендеприваційної терапії (при застосуванні аналога лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ) або після білатеральної орхієктомії). В дослідженні PREVAIL брали участь пацієнти, які не отримували лікування із застосуванням хіміотерапії; а в дослідженні AFFIRM брали участь пацієнти, які отримували до цього доцетаксел; дослідження PROSPER включало пацієнтів з неметастатичним КРРПЗ. Крім того, ефективність у пацієнтів з метастатичним гормоночутливим раком передміхурової залози (мГЧРПЗ) також була встановлена в одному рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому клінічному дослідженні фази 3 [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Усі пацієнти отримували аналог ЛГРГ або перенесли білатеральну орхієктомію. В досліджуваній групі ензалутамід застосовували перорально в дозі 160 мг на добу. В 4 клінічних дослідженнях (ARCHES, PROSPER, AFFIRM і PREVAIL) пацієнти отримували плацебо в контрольній групі; пацієнтам також дозволялось, але не вимагалось застосування преднізолону (максимальна допустима добова доза преднізолону 10 мг або еквівалентна доза).

Незалежні зміни рівня ПСА не завжди визначають клінічну ефективність. Таким чином, у чотирьох дослідженнях було рекомендовано, щоб пацієнти продовжували приймати призначену терапію до появи у них симптомів, що відповідають критеріям вибування з дослідження, як зазначається нижче для кожного дослідження.

#### Дослідження 9785-CL-0335 (ARCHES) (пацієнти з мГЧРПЗ)

У дослідження ARCHES було включено 1150 пацієнтів з мГЧРПЗ, рандомізованих у співвідношенні 1:1 для лікування ензалутамідом плюс АДТ або плацебо плюс АДТ (АДТ, визначений як аналог ЛГРГ, або білатеральна орхієктомія). Пацієнти отримували ензалутамід по 160 мг один раз на добу ( $N = 574$ ) або плацебо ( $N = 576$ ).

Пацієнти з метастатичним раком передміхурової залози, підтвердженим позитивним результатом радіологічного дослідження (на захворювання кісток) або зафіксованими метастатичними ураженнями, встановленим на КТ або МРТ (для м'яких тканин), відповідали критеріям включення. Пацієнти, у яких поширення захворювання обмежувалося регіональними тазовими лімфатичними вузлами, не включались у дослідження. Пацієнти могли отримувати до 6 циклів терапії доцетакселом протягом 2 місяців з першого

дня застосування лікарського засобу без жодних ознак прогресування захворювання під час або після завершення терапії доцетакселом. З дослідження виключались пацієнти з відомими або підозрюваними метастазами в мозок або активними лептоменінгеальними захворюваннями, або із наявністю судом в анамнезі чи наявністю будь-яких розладів, що можуть сприяти судомному нападу.

Демографічні та вихідні характеристики учасників у двох групах лікування були добре збалансовані. Середній вік при рандомізації становив 70 років в обох групах терапії. Більшість пацієнтів у загальній популяції були європеоїдної раси (80,5 %); 13,5 % були монголоїдної раси та 1,4 % – негроїдної раси. На початку дослідження оцінка стану за критеріями Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG PS) становила 0 для 78 % та 1 для 22 % пацієнтів. Учасників стратифікували за низьким та великим ступенем патологічного процесу та попередньою терапією доцетакселом при раку передміхурової залози. 37 % пацієнтів мали низький ступінь захворювання, а 63 % пацієнтів мали високий ступінь патологічного процесу. 82 % пацієнтів не отримували попередньої терапії доцетакселом, 2 % – отримали 1–5 циклів та 16 % – 6 попередніх циклів. Паралельна терапія доцетакселом не дозволялася.

Показник виживаності без радіографічної прогресії (рБПВ), який ґрунтується на незалежному центральному огляді, був основною кінцевою точкою, визначеною як час від рандомізації до перших об'єктивних доказів рентгенографічного прогресування захворювання або летального наслідку (через будь-яку причину від часу рандомізації до 24 тижнів з моменту припинення прийому лікарського засобу) залежно від того, що сталося раніше. Ензалутамід продемонстрував статистично значуще зниження ризику рБПВ на 61 % порівняно з плацебо [HR = 0,39 (95 % ДІ: 0,30, 0,50);  $p < 0,0001$ ]. Послідовні результати рБПВ спостерігались у пацієнтів з високим або низьким ступенем захворювання та пацієнтів із попередньою терапією доцетакселом та без неї. Медіана часу до рБПВ не була досягнута в групі ензалутаміду і становила 19 місяців (95 % ДІ: 16,6, 22,2) у групі плацебо. Основними вторинними кінцевими точками ефективності, оціненими у дослідженні, включали час до прогресування за рівнем ПСА, час початку нової протипухлинної терапії, рівень невизначуваного ПСА (зниження до  $< 0,2$  мкг/л) та рівень об'єктивної відповіді (RECIST 1.1 на основі незалежного огляду). Для всіх цих вторинних кінцевих точок було продемонстровано статистично значуще покращення у пацієнтів, які отримували ензалутамід, порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Ще одною основною вторинною кінцевою точкою ефективності, яку оцінювали в дослідженні, був показник загальної виживаності. У попередньо визначеному підсумковому аналізі загальної виживаності, проведеному, коли зареєстровано 356 летальних випадків, продемонстровано статистично значуще зниження ризику летального наслідку на 34 % у групі пацієнтів, які були рандомізовано відібрані для прийому ензалутаміду, порівняно з групою, рандомізованою для прийому плацебо [HR = 0,66, (95 % ДІ: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Середній час загального виживання не був досягнутий у жодній групі лікування. Розрахунковий середній час спостереження для всіх пацієнтів становив 44,6 місяця. Дослідження MDV3100-14 (PROSPER) (пацієнти з неметастатичним КРРПЗ)

У дослідження PROSPER було включено 1401 пацієнта з неметастатичним КРРПЗ з високим ризиком прогресування з безсимптомним перебігом, ці пацієнти продовжували андрогендеприваційну терапію (АДТ; застосування аналога ЛГРГ або попередня білатеральна орхіектомія). Для участі пацієнтів у дослідженні був необхідний час подвоєння рівня ПСА  $\leq 10$  місяців, рівень ПСА  $\geq 2$  нг/мл та підтвердження неметастатичного захворювання при централізованій незалежній сліпій оцінці (ЦНСО).

У дослідженні було дозволено брати участь пацієнтам із серцевою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (I або II клас за NYHA) та пацієнтам, які приймають засоби, що призводять до зниження судомного порога. З дослідження були виключені пацієнти з судомними нападами в анамнезі або станом, який може сприяти розвитку судом, або ті, хто раніше отримував деякі лікарські засоби з приводу раку передміхурової залози (тобто хіміотерапію, кетоконазол, абіратерону ацетат, аміноглутетимід та/або ензалутамід). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на прийом ензалутаміду всередину в дозі

160 мг один раз на добу (N = 933) або плацебо (N = 468). Пацієнти були стратифіковані залежно від часу подвоєння рівня простат-специфічного антигена (ПСА) (ЧППСА) (< 6 місяців або ≥ 6 місяців) та застосування остеомодифікуючих засобів (так або ні). Демографічні та вихідні характеристики були добре збалансовані в обох групах. Медіана віку при рандомізації становила 74 роки в групі ензалутаміду та 73 роки в групі плацебо. Більшість пацієнтів (приблизно 71 %) в дослідженні були європеїдної раси; 16 % – монголоїдної раси, 2 % – негроїдної раси. У 81 % пацієнтів оцінка загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) становила 0, а в 19 % пацієнтів – становила 1.

Виживаність без метастазування (ВБМ) була первинною кінцевою точкою, що визначалася як час від рандомізації до рентгенографічного прогресування або летального наслідку протягом 112 днів після припинення лікування без ознак рентгенографічного прогресування, залежно від того, яка подія була першою. Основні вторинні кінцеві точки, що оцінювалися в дослідженні, включали час до прогресування за рівнем ПСА, час до першого застосування нової протипухлинної терапії (ВДПТ), загальну виживаність (ЗВ). Додаткові вторинні кінцеві точки включали час до першого застосування цитотоксичної хіміотерапії та виживаність без застосування хіміотерапії.

При застосуванні ензалутаміду було продемонстровано статистично достовірне зниження відносного ризику рентгенографічного прогресування або летального наслідку на 71 % порівняно з плацебо [BP = 0,29 (95 % ДІ: 0,24–0,35), p < 0,0001]. Медіана ВБМ становила 36,6 місяця (95 % ДІ: 33,1–НД) у групі ензалутаміду та 14,7 місяця (95 % ДІ: 14,2–15) у групі плацебо.

Зіставні результати ВБМ були також відзначені у всіх попередньо передбачених підгрупах пацієнтів, стратифікованих за ЧППСА (< 6 місяців або ≥ 6 місяців), демографічним регіоном (Північна Америка, Європа, інші регіони), віком (< 75 років або ≥ 75 років), попереднім застосуванням остеомодифікуючих лікарських засобів (так або ні). Остаточний аналіз загальної виживаності, проведений після реєстрації 466 летальних випадків, показав статистично значуще поліпшення загальної виживаності у пацієнтів, рандомізованих для прийому ензалутаміду, порівняно з пацієнтами, рандомізованими для прийому плацебо, з 26,6 % зниженням ризику летального наслідку [коефіцієнт ризику (HR) = 0,734, (95 % ДІ: 0,608; 0,885), p = 0,0011]. Медіана часу спостереження становила 48,6 та 47,2 місяця для груп ензалутаміду та плацебо відповідно. 33 % пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 65 % пацієнтів, які отримували плацебо, пройшли принаймні один наступний цикл протипухлинної терапії, що може продовжити загальну виживаність.

Ензалутамід продемонстрував статистично достовірне зниження відносного ризику прогресування за рівнем ПСА на 93 % порівняно з плацебо [BP = 0,07 (95 % ДІ: 0,05–0,08), p < 0,0001]. Медіана часу до прогресування за рівнем ПСА становила 37,2 місяця (95 % ДІ: 33,1–НД) у групі ензалутаміду та 3,9 місяця (95 % ДІ: 3,8, 4) у групі плацебо.

Ензалутамід продемонстрував статистично достовірне подовження часу до першого застосування нової протипухлинної терапії порівняно з плацебо [BP = 0,21 (95 % ДІ: 0,17–0,26), p < 0,0001]. Медіана часу до першого застосування нової протипухлинної терапії становила 39,6 місяця (95 % ДІ: 37,7–НД) у групі ензалутаміду та 17,7 місяця (95 % ДІ: 16,2–19,7) у групі плацебо.

Дослідження MDV3100-09 (STRIVE) (пацієнти з неметастатичним / метастатичним КРРПЗ, які не отримували хіміотерапію)

У дослідження STRIVE було включено 396 пацієнтів з КРРПЗ (неметастатичним або метастатичним), які мали підтверджене (серологічно або рентгенологічно) прогресування захворювання, незважаючи на первинну андроген-деприваційну терапію; хворі були рандомізовані на прийом або ензалутаміду в дозі 160 мг один раз на добу (N = 198), або бікалутаміду в дозі 50 мг один раз на добу (N = 198). ВБП (виживаність без прогресування) було встановлено основною кінцевою точкою, що визначалася як час від рандомізації до перших об'єктивних доказів прогресії за рентгенологічними даними, ПСА-прогресії або летального наслідку під час дослідження.

Медіана ВБП становила 19,4 місяця (95 % ДІ: 16,5, не досягнуто) у групі ензалутаміду порівняно з 5,7 місяця (95 % ДІ: 5,6, 8,1) у групі бікалутаміду [HR = 0,24 (95 % ДІ: 0,18, 0,32),  $p < 0,0001$ ].

Значуща перевага ензалутаміду порівняно з бікалутамідом і стабільне покращення ВБП спостерігались у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів. З підгрупи пацієнтів з неметастатичним КРППЗ (N = 139) у 19 із 70 (27,1 %) осіб, які отримували ензалутамід, та у 49 із 69 (71 %) осіб, які отримували бікалутамід, реєстрували ВБП (всього 68 випадків). Співвідношення ризику становило 0,24 (95 % ДІ: 0,14, 0,42), а медіана періоду ВБП не була досягнута в групі ензалутаміду проти 8,6 місяця у групі бікалутаміду.

Дослідження 9785-CL-0222 (TERRAIN) (пацієнти з метастатичним КРППЗ, які не отримували хіміотерапію)

У дослідження TERRAIN було включено 375 пацієнтів з метастатичним КРППЗ, які не отримували хіміо- та антиандрогенну терапію. Вони були рандомізовані на прийом або ензалутаміду в дозі 160 мг один раз на добу (N = 184), або бікалутаміду в дозі 50 мг один раз на добу (N = 191). Медіана ВБП становила 15,7 місяця для пацієнтів, які отримували ензалутамід, проти 5,8 місяця для пацієнтів, які отримували бікалутамід [HR = 0,44 (95 % ДІ: 0,34, 0,57),  $p < 0,0001$ ]. Виживаність без прогресування була визначена за об'єктивними рентгенологічними даними щодо прогресування захворювання шляхом незалежного центрального огляду пов'язаних зі скелетом подій, початку нової протипухлинної терапії або летального наслідку з будь-якої причини, залежно від того, що сталося раніше. Стабільне покращення ВБП спостерігалась у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів.

Дослідження MDV3100-03 (PREVAIL) (пацієнти з КРППЗ, які не отримували хіміотерапію).

Загалом 1717 пацієнтів без симптомів або з помірно вираженими симптомами, які не отримували хіміотерапії, були рандомізовані 1:1 в групі ензалутаміду в дозі 160 мг 1 раз на добу (N = 872) або плацебо 1 раз на добу (N = 845). В дослідження включалися пацієнти з вісцеральними розладами, з наявністю помірно вираженої та вираженої серцевої недостатності [клас I або II хронічної серцевої недостатності за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA)] в анамнезі, і пацієнти, які приймали лікарські засоби, що можуть знижувати судомний поріг. З дослідження виключалися пацієнти з судомою в анамнезі або станом, що може сприяти виникненню судом, та пацієнти з помірним або вираженим болем, спричиненим раком передміхурової залози. Лікування в дослідженні продовжувалося до прогресування захворювання (наявність радіографічної прогресії, ускладнення з боку кісток або клінічного прогресування) і початку або цитотоксичної терапії, або лікування іншим досліджуваним засобом чи до розвитку непереносимої токсичності.

Демографічні показники пацієнтів та вихідні характеристики захворювання були збалансовані між групами лікування. Середній вік становив 71 рік (42–93 роки), а расовий розподіл був таким: європейці становили 77 %, азіати – 10 %, афроамериканці – 2 %, представники інших або не встановлених рас – 11 %. У 68 % відзначався бал 0 за шкалою оцінки життєдіяльності ECOG, та у 32 % пацієнтів відзначався бал 1 за шкалою ECOG. У 67 % пацієнтів вихідна оцінка болю становила 0–1 (відсутність симптомів), а у 32 % пацієнтів – 2–3 (помірні симптоми) при оцінці згідно з коротким питальником щодо оцінки болю (скорочена форма) (посилення болю за минулі 24 години за шкалою від 0 до 10). Приблизно у 45 % пацієнтів на початку дослідження відзначалися захворювання м'яких тканин, а у 12 % пацієнтів відзначалися вісцеральні (легені та/або печінка) метастази. Складеними первинними точками показників ефективності були загальна виживаність та виживаність без радіографічної прогресії (рБПВ). У доповнення до первинних точок ефективність оцінювалась за часом до початку цитотоксичної хіміотерапії, найкращою загальною відповіддю з боку м'яких тканин, часом до першого кісткового ускладнення, ПСА-відповіддю (зниження  $\geq 50$  % від початкового рівня), періодом прогресії за рівнем ПСА та періодом погіршення загального бала за шкалою FACT-P.

Радіографічна прогресія оцінювалась при послідовних променевих обстеженнях з використанням критеріїв PCWG2 (для кісткових уражень) та/або RECIST v1.1 (при ураженні

м'яких тканин). При оцінці рБПВ використовувалася централізована оцінка радіографічної прогресії.

У проміжному аналізі загальної виживаності при летальному наслідку 540 пацієнтів було показано, що при лікуванні ензалутамідом відзначалося статистично достовірне збільшення загальної виживаності порівняно з плацебо зі зниженням ризику летального наслідку на 29,4 % [співвідношення ризиків (СР) = 0,706 (95 % ДІ: 0,60; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Оновлений аналіз проводився при наявності 784 летальних випадків.

Результати оновленого аналізу виживаності (середній період виживання становив 35,3 та 31,3 місяця відповідно [СР = 0,77 (95 % ДІ: 0,67; 0,88),  $p < 0,0002$ ]) відповідали даним проміжного аналізу (середній період виживаності становив 32,4 та 30,2 місяця відповідно [СР = 0,71 (95 % ДІ: 0,60; 0,84),  $p < 0,00041$ ]).

В оновленому аналізі 52 % пацієнтів, які приймали ензалутамід, та 81 % пацієнтів, які приймали плацебо, проходили лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, що може подовжувати період загальної виживаності.

Заключний аналіз п'ятирічних даних дослідження PREVAIL показав, що у пацієнтів, які отримували ензалутамід, зберігалася статистично значуще збільшення показника загальної виживаності (ЗВ) порівняно з таким у пацієнтів групи плацебо [HR = 0,835, (95 % ДІ: 0,75, 0,93);  $p$ -значення = 0,0008], незважаючи на те, що 28 % пацієнтів, які отримували плацебо, переходили на ензалутамід. П'ятирічний показник ЗВ становив 26 % для групи ензалутаміду порівняно з 21 % для групи плацебо.

У запланованому аналізі рБПВ відзначалося статистично достовірне покращення у групах лікування зі зниженням ризику радіографічної прогресії або летального наслідку на 81,4 % у групі ензалутаміду [СР = 0,19 (95 % ДІ: 0,15; 0,23),  $p < 0,0001$ ]. Прогресія відзначалася у 118 (14 %) пацієнтів, які одержували лікування ензалутамідом, та у 321 (40 %) пацієнтів, які отримували плацебо. Медіана рБПВ не була досягнута (95 % ДІ: 3,7; 5,4) у групі плацебо. Однакове покращення рБПВ відзначалося у всіх раніше визначених підгрупах пацієнтів (наприклад, вік, початковий статус ECOG, вихідний рівень ПСА та ЛДГ, бал Глісона на момент діагнозу, захворювання внутрішніх органів при скринінгу). У запланованому аналізі рБПВ під час спостереження було показано статистично достовірне покращення у групах лікування зі зниженим ризиком радіографічної прогресії або летального наслідку на 69,3 % у групі ензалутаміду [СР = 0,31 (95 % ДІ: 0,27; 0,35),  $p < 0,0001$ ]. Медіана рБПВ становила 19,7 місяця в групі ензалутаміду та 5,4 місяця в групі плацебо.

У доповнення до складених первинних показників ефективності статистично достовірне покращення відзначалося за такими проспективно визначеними кінцевими точками. Медіана часу до початку цитотоксичної хіміотерапії становила 28 місяця для пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 10,8 місяця для пацієнтів, які отримували плацебо [СР = 0,35; (95 % ДІ: 0,3; 0,4),  $p < 0,0001$ ].

Пацієнти з групи ензалутаміду із визначеним захворюванням на початковому рівні та наявною об'єктивною відповіддю з боку м'яких тканин становили 58,8 % (95 % ДІ: 53,8; 63,7) порівняно з 5 % (95 % ДІ: 3; 7,7) пацієнтів, які отримували плацебо. Абсолютна відмінність в об'єктивній відповіді з боку м'яких тканин між пацієнтами групи ензалутаміду і плацебо становила 53,9 % [(95 % ДІ: 48,5; 59,1),  $p < 0,0001$ ]. Повна відповідь відзначалася у 19,7 % пацієнтів, які отримували ензалутамід, порівняно з 1 % пацієнтів, які отримували плацебо, а часткова відповідь відзначалася у 39,1 % пацієнтів, які отримували ензалутамід, проти 3,9 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Ензалутамід достовірно знижує ризик першого ускладнення з боку кісток на 28 % [СР = 0,718 (95 % ДІ: 0,61; 0,84),  $p < 0,0001$ ]. Ускладнення з боку кісток визначається як променева терапія або хірургія на кісткових тканинах у зв'язку з раком передміхурової залози, патологічний перелом кісток, здавлення кісткового мозку або зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках. Аналіз включав 587 ускладнень з боку кісток, з яких 389 випадків (66,3 %) – внаслідок променевої терапії, 79 випадків (13,5 %) – здавлення спинного мозку, 70 випадків (11,9 %) – патологічний кістковий перелом, 45 випадків (7,6 %) – зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках, 22 випадки (3,7 %) – хірургія на кістковій тканині.

У пацієнтів, які отримували ензалутамід, відзначалася достовірно більш висока ПСА-відповідь (визначалася як зниження  $\geq 50$  % від початкового рівня) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо: 78 % проти 3,5 % (відмінність = 74,5 %,  $p < 0,0001$ ).

Медіана часу до прогресії за рівнем ПСА згідно з критеріями PCWG2 становила 11,2 місяця у пацієнтів з групи ензалутаміду та 2,8 місяця – у пацієнтів групи плацебо [CP = 0,17 (95 % ДІ: 0,15; 0,2),  $p < 0,0001$ ].

Лікування ензалутамідом знижувало ризик погіршення за шкалою FACT-P на 37,5 % порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ). Медіана часу до погіршення за шкалою FACT-P становила 11,3 місяця у групі ензалутаміду та 5,6 місяця у групі плацебо.

Дослідження CRPC2 (AFFIRM) (пацієнти з метастатичною карциномою передміхурової залози, які отримували хіміотерапію)

Ефективність та безпека ензалутаміду у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які отримували доцетаксел та яким проводили орхієктомію, оцінювалася у рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому клінічному дослідженні III фази. 1199 пацієнтів були рандомізовані 2:1 у групи застосування ензалутаміду в дозі 160 мг 1 раз на добу (N = 800) або плацебо 1 раз на добу (N = 399). Пацієнти могли приймати преднізон, але це не було обов'язковим (максимальна щоденна доза преднізолону або еквівалентна доза становила 10 мг). Пацієнти, рандомізовані в кожную групу, продовжували лікування до прогресування захворювання (наявність радіографічної прогресії або поява кісткового ускладнення) та початку нової системної протипухлинної терапії або до розвитку непереносимої токсичності чи вибування.

Демографічні показники пацієнтів та початкові характеристики захворювання були збалансовані між групами лікування. Середній вік становив 69 років (41–92 роки), а расовий розподіл був таким: 93 % пацієнтів становили європейці, 4 % – афроамериканці, 1 % – азіати та 2 % – представники інших рас. У 91,5 % пацієнтів відзначався бал за шкалою оцінки життєдіяльності ECOG 0–1, а 8,5 % пацієнтів мали бал 2 за шкалою ECOG; у 28 % пацієнтів бал за оцінкою короткого питальника щодо виникнення болю (скорочена форма) був  $\geq 4$  (пацієнтами відзначено посилення болю за минулі 24 години, що визначався протягом 7 днів до рандомізації). У більшості пацієнтів (91 %) відзначалися метастази в кістки, а у 23 % – вісцеральні пошкодження легень та/або печінки. При включенні в дослідження у 41 % пацієнтів була прогресія тільки за рівнем ПСА, тоді як у 59 % пацієнтів відзначалася прогресія за рентгенологічними даними. При включенні в дослідження 51 % пацієнтів отримували біфосфонати.

З дослідження AFFIRM виключалися пацієнти з медичними станами, що могли сприяти виникненню судом (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнти, які приймали засоби, що можуть знижувати судомний поріг, а також пацієнти з клінічно вираженими серцево-судинними захворюваннями, такими як безконтрольна гіпертензія, інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія в минулому, серцева недостатність (клас III або IV за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) при відсутності фракції викиду  $\geq 45$  %), клінічно виражена шлуночкова аритмія або АВ-блокада при відсутності постійного водія ритму). Передбачений протоколом проміжний аналіз після 520 летальних випадків показав статистично значущу перевагу застосування ензалутаміду щодо загальної виживаності. У дослідженні відзначалася статистично клінічно значуща перевага для пацієнтів, які приймали ензалутамід, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (медіана періоду виживаності становила 18,4 та 13,6 місяця відповідно), [CP = 0,63 (95 % ДІ: 0,53; 0,75),  $p < 0,0001$ ]. У доповнення до покращення загальної виживаності, що відзначалася, на користь ензалутаміду свідчать і ключові другорядні критерії оцінки (ПСА-прогресія, радіографічна виживаність без прогресування захворювання та час до першого ускладнення з боку кісткової тканини); була відзначена перевага ензалутаміду і за даними багаторазового тестування були показані статистично значущі результати.

Радіографічна виживаність без прогресування (оцінка дослідників з використанням критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на терапію (RESICT), версія 1.1, для м'яких тканин або поява 2 або більше уражень кісток на остеосцинтиграфії) становила 8,3 місяця у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 2,9 місяця у пацієнтів, які отримували плацебо [CP = 0,40

(95 % ДІ: 0,35; 0,47),  $p < 0,0001$ ]. Аналіз включав 216 випадків летальних наслідків без документального підтвердження прогресування хвороби та 645 випадків документально підтвердженого прогресування, 303 з яких (47 %) були пов'язані з м'якими тканинами, 268 (42 %) були зумовлені прогресуванням кісткових метастазів та 74 (11 %) були зв'язані з ураженням м'яких та кісткової тканин.

Підтверджене зниження ПСА на 50 % чи 90 % відзначалося у 54 % та 24,8 % відповідно для пацієнтів, які застосовували ензалутамід, та в 1,5 % та 0,9 % відповідно для пацієнтів, які отримували плацебо ( $p < 0,0001$ ). Середній час прогресування за рівнем ПСА становив 8,3 місяця у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 3 місяці – у пацієнтів, які отримували плацебо [CP = 0,25 (95 % ДІ: 0,20; 0,30),  $p < 0,0001$ ].

Медіана часу до появи першого ускладнення з боку кісток становила 16,7 місяця у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 13,3 місяця у пацієнтів, які отримували плацебо [CP = 0,69 (95 % ДІ: 0,57; 0,84),  $p < 0,0001$ ].

Ускладнення з боку кісток визначалося при променевої терапії або хірургічному втручанні на кісткових тканинах, при наявності патологічного перелому кісток, компресії спинного мозку або зміні протипухлинної терапії для лікування болю в кістках. Аналіз включав 448 ускладнень з боку кісток, 277 з яких (62 %) – променева терапія кісток, 95 (21 %) – компресія спинного мозку, 47 (10 %) – патологічні переломи кісток, 36 (8 %) – зміна протипухлинної терапії для лікування болю в кістках та 7 (2 %) – оперативне втручання на кістці.

*Дослідження 9785-CL-0410 (ензалутамід після абіратерону у пацієнтів з метастатичною карциномою передміхурової залози CRPC)*

У дослідження було включено 214 пацієнтів з прогресуючою метастатичною карциномою передміхурової залози, які отримували ензалутамід (160 мг один раз на добу) після того, як пройшли курс лікування тривалістю щонайменше 24 тижні із застосуванням абіратерону ацетату плюс преднізолон. Медіана часу виживання без прогресування рентгенологічних симптомів (первинна кінцева точка дослідження) становила 8,1 місяця (95 % ДІ: 6,1; 8,3). Медіана OS не була досягнута. Відповідь ПСА (визначається як  $\geq 50$  % зменшення порівняно з вихідним) відзначалось у 22,4 % пацієнтів (95 % ДІ: 17; 28,6). Для 69 пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію, медіана часу виживання без прогресування рентгенологічних симптомів становила 7,9 місяця (95 % ДІ: 5,5; 10,8). Відповідь ПСА відзначалось у 23,2 % пацієнтів (95 % ДІ: 13,9; 34,9). Для 145 пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію, медіана часу виживання без прогресування рентгенологічних симптомів становила 8,1 місяця (95 % ДІ: 5,7; 8,3). Відповідь ПСА відзначалось у 22,1 % пацієнтів (95 % ДІ: 15,6; 29,7). У деяких пацієнтів було зареєстровано обмежену відповідь на лікування ензалутамідом після абіратерону, хоча причина цього факту на даний час невідома. Дизайн дослідження не дав змоги ідентифікувати ні пацієнтів, яким лікування може принести користь, ні порядок, у якому ензалутамід та абіратерон потрібно послідовно застосовувати для досягнення оптимальних результатів.

*Пацієнти літнього віку*

З 4403 пацієнтів, які отримували ензалутамід у дослідженнях III фази, 3451 пацієнтів (78 %) були віком від 65 років, у т. ч. 1540 пацієнтів (35 %) – віком понад 75 років. У пацієнтів літнього віку та більш молодих пацієнтів не відзначалося жодних відмінностей щодо безпеки та ефективності застосування ензалутаміду.

*Фармакокінетика*

Ензалутамід погано розчиняється у воді. Розчинність лікарського засобу збільшена завдяки використанню каприлокапроїлмакрогліцеридів та емульгатора / сурфактанта. В доклінічних дослідженнях абсорбція ензалутаміду збільшувалася при розчиненні в каприлокапроїлмакрогліцеридях.

Фармакокінетику ензалутаміду вивчали у пацієнтів з раком передміхурової залози та у здорових добровольців. Середній період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) ензалутаміду у пацієнтів після однократного перорального прийому становить 5,8 доби (від 2,8 до 10,2 доби), а рівноважна концентрація досягається приблизно через місяць. При щоденному пероральному застосуванні ензалутамід кумулюється приблизно у 8,3 раза швидше, ніж при застосуванні



разової дози. Добові коливання концентрації у плазмі крові незначні (відношення піка до мінімуму 1,25). Виведення ензалутаміду головним чином здійснюється шляхом печінкового метаболізму з утворенням активного метаболіту, який є таким же активним, як і ензалутамід, і циркулює у плазмі крові приблизно в тій же концентрації, що й ензалутамід.

#### *Абсорбція*

Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{\max}$ ) ензалутаміду у пацієнтів відзначалась через 1-2 години після прийому. За даними вивчення балансу маси у людей, всмоктування при пероральному прийомі ензалутаміду оцінювалось щонайменше на рівні 84,2 %. Ензалутамід не є субстратом ефлюкських транспортерів Р-глікопротеїнів або білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Стабільний рівень, середнє значення ( $C_{\max}$ ) ензалутаміду та його активного метаболіту становить 16,6 мкг/мл (коефіцієнт варіації (CV) 23 %) та 12,7 мкг/мл (CV 30 %) відповідно.

Прийом їжі не виявляє значного впливу на ступінь всмоктування ензалутаміду. В ході клінічних досліджень ензалутамід застосовували незалежно від прийому їжі.

#### *Розподіл*

Середній об'єм розподілу ензалутаміду (V/F) у пацієнтів після однократного перорального прийому становить 110 л (29 % CV). Об'єм розподілу ензалутаміду більший, ніж об'єм загальної кількості рідини в організмі, що вказує на активний розподіл у периферичних тканинах. Дослідження на тваринах (гризунах) показали, що ензалутамід та його активний метаболіт може проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Ензалутамід на 97–98 % зв'язується з білками плазми крові, в першу чергу з альбуміном. Активний метаболіт зв'язується з білками плазми крові на 95 %. В дослідженнях *in vitro* не відзначалося заміщення зв'язування з білками плазми між ензалутамідом та іншими лікарськими засобами із високою зв'язуючою здатністю (варфарин, ібупрофен та саліцилова кислота).

#### *Метаболізм*

Ензалутамід активно метаболізується. У плазмі крові людини присутні два основних метаболіти: N-десметилензалутамід (активний) і похідна сполука карбонової кислоти (неактивний). Ензалутамід метаболізується ферментами CYP2C8 і меншою мірою CYP3A4/5, які відіграють важливу роль у формуванні активного метаболіту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). В дослідженні *in vitro* N-десметилензалутамід метаболізується до метаболіту карбонової кислоти за рахунок карбоксієстерази 1, яка також відіграє невелику роль у метаболізмі ензалутаміду до метаболіту карбонової кислоти. N-десметилензалутамід не метаболізувався ферментами CYP *in vitro*. В умовах клінічного застосування ензалутамід є сильним індуктором ферменту CYP3A4, помірним індуктором ферментів CYP2C9 та CYP2C19 і не має клінічно значущого впливу на фермент CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Виведення*

Середній видимий кліренс ензалутаміду у пацієнтів становить від 0,520 до 0,564 л/год. При пероральному прийомі міченого  $^{14}\text{C}$ -ензалутаміду на 77-й день після введення виводилось 84,6 % радіоактивної дози: 71 % виводився нирками (у першу чергу як неактивний метаболіт з незначною кількістю ензалутаміду та активного метаболіту) і 13,6 % виводилося через кишечник (0,39 % дози ензалутаміду в незміненому вигляді). Дані лабораторних досліджень *in vitro* показують, що ензалутамід не є субстратом для OATP1B1, OATP1B3 або OCT1 та N-десметилензалутамід не є субстратом для Р-глікопротеїну та BCRP.

За даними лабораторних досліджень ензалутамід та його основні метаболіти не інгібують такі транспортери при клінічно значущих концентраціях: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 або OAT1. *Лінійність*

У діапазоні доз від 40 до 160 мг не відзначалося серйозних відхилень від пропорційності дози. Значення стабільного рівня  $C_{\min}$  ензалутаміду та його активного метаболіту в окремих пацієнтів залишалися незміненими протягом більше ніж 1 року тривалої терапії,

демонструючи тимчасову лінійну фармакокінетику після досягнення стабільного рівня.

#### *Ниркова недостатність*

Дослідження щодо застосування ензалутаміду пацієнтам з нирковою недостатністю не проводили. З клінічних досліджень виключались пацієнти з рівнем сироваткового креатиніну  $> 177$  мкмоль/л (2 мг/дл). Згідно з популяційним аналізом фармакокінетики, для пацієнтів зі значенням кліренсу креатиніну  $> 30$  мл/хв (за формулою Кокрофта та Голта) корекція дози не потрібна. Ефективність ензалутаміду не вивчали у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв) або термінальною стадією ниркової недостатності, тому при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватись обережності. Малоімовірно, що ензалутамід буде виводитися значною мірою за допомогою інтермітуючого гемодіалізу або постійного амбулаторного перитонеального діалізу.

#### *Печінкова недостатність*

Печінкова недостатність не має значного впливу на концентрацію ензалутаміду або його активного метаболіту. Однак період напіввиведення лікарського засобу був у 2 рази більше у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями (10,4 дня порівняно із 4,7 дня), що, можливо, пов'язано з підвищеним розподілом у тканинах. Фармакокінетика ензалутаміду вивчалась у пацієнтів із початковою печінковою недостатністю легкого ступеня ( $N = 6$ ), печінковою недостатністю середнього ступеня ( $N = 8$ ) або тяжкого ступеня ( $N = 8$ ) (класи А, В та С за шкалою Чайлда–П'ю відповідно) та у 22 пацієнтів з контрольної групи з нормальною функцією печінки. Після однократного перорального прийому ензалутаміду в дозі 160 мг значення AUC і  $C_{\max}$  ензалутаміду у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня збільшувались на 5 % і 24 % відповідно, значення AUC і  $C_{\max}$  ензалутаміду у пацієнтів з порушеннями середнього ступеня тяжкості збільшувались на 29 % і знижувались на 11 % відповідно, а значення AUC і  $C_{\max}$  ензалутаміду у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня збільшувалось на 5 % та знижувались на 41 % відповідно порівняно з контрольною групою. AUC і  $C_{\max}$  незв'язаного ензалутаміду та незв'язаних активних метаболітів у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня підвищувалися на 14 % та 19 % відповідно, AUC і  $C_{\max}$  у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості підвищувалися на 14 % та знижувалися на 17 % відповідно, AUC і  $C_{\max}$  у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня підвищувалися на 34 % та знижувалися на 27 % відповідно порівняно з контрольною групою.

#### *Раса*

Більшість пацієнтів, які брали участь у контрольованих клінічних дослідженнях ( $> 75$  %), були європейцями. За даними дослідження фармакокінетики у пацієнтів з раком передміхурової залози у Японії та Китаї, клінічно значущих відмінностей між популяціями не спостерігалось. Даних для оцінки потенційних відмінностей фармакокінетики ензалутаміду залежно від раси пацієнтів недостатньо.

#### *Пацієнти літнього віку*

Не відзначався клінічно значущий вплив віку на фармакокінетику ензалутаміду.

### **Клінічні характеристики**

#### **Показання**

- Метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози (мГЧРПЗ) у дорослих чоловіків, у комбінації з андрогендеприваційною терапією;
- неметастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у дорослих чоловіків з високим ризиком прогресування;
- метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у дорослих чоловіків без симптомів або з помірними симптомами на тлі невдалої андрогендеприваційної терапії при відсутності клінічних показань до проведення хіміотерапії;
- метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози у дорослих чоловіків з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел.

### ***Протипоказання***

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

Лікарські засоби, що можуть впливати на рівень ензалутаміду

#### ***Інгібітори CYP2C8***

Фермент CYP2C8 відіграє важливу роль в елімінації ензалутаміду та у формуванні його активного метаболіту. Після перорального прийому гемфіброзилу, потужного інгібітору CYP2C8 (600 мг двічі на добу), у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 326 %, а  $C_{\max}$  ензалутаміду зменшувався на 18 %. Значення AUC незв'язаного ензалутаміду та незв'язаного активного метаболіту збільшувалось на 77 %, а показник  $C_{\max}$  знижувався на 19 %. Слід уникати одночасного застосування або застосовувати з обережністю ензалутамід із потужними інгібіторами CYP2C8 (наприклад гемфіброзілом). Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP2C8, слід зменшити дозу ензалутаміду до 80 мг один раз на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### ***Інгібітори CYP3A4***

Фермент CYP3A4 відіграє незначну роль у метаболізмі ензалутаміду. Після перорального застосування потужного інгібітору CYP3A4 ітраконазолу (200 мг один раз на добу) у здорових добровольців чоловічої статі показник AUC ензалутаміду збільшувався на 41 %, тоді як значення  $C_{\max}$  не змінювалось. Показник AUC незв'язаного ензалутаміду та незв'язаного активного метаболіту збільшувався на 27 %, тоді як  $C_{\max}$  залишався без змін. При одночасному застосуванні лікарського засобу з інгібіторами CYP3A4 не потрібно проводити корекцію дози. *CYP2C8 та індуктори CYP3A4*

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

Потенціал ензалутаміду чинити вплив на експозицію інших лікарських засобів

#### ***Індуктори ферментів***

Ензалутамід є потужним індуктором ферментів, який підвищує синтез багатьох ферментів і транспортерів, тому очікується взаємодія з чисельними лікарськими засобами, що є субстратами ферментів чи транспортерів. Зниження концентрації у плазмі крові може бути істотним і призводити до втрати або зменшення клінічного ефекту. Також існує ризик підвищеного утворення активних метаболітів. До ферментів, утворення яких може бути індуковано, належать CYP3A в печінці та кишечнику, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 та уридин-5'-дифосфат глюкоронозилтрансфераза (належить до UGTs, – глюкуронід-кон'югуючих ферментів). Деякі транспортери також можуть бути індуковані, наприклад, білок мультирезистентності лікарських засобів 2 (MRP2), та органічний аніон-транспортуєчий поліпептид 1B1 (OATP1B1).

Дослідження *in vivo* показали, що ензалутамід є потужним індуктором CYP3A4 і помірним індуктором CYP2C9 та CYP2C19. Одночасне застосування ензалутаміду (160 мг один раз на добу) у пацієнтів з раком передміхурової залози призводило до зниження AUC мідазоламу (субстрат CYP3A4) на 86 %, до зниження AUC S-варфарину (субстрат CYP2C9) на 56 % та до зниження AUC омепразолу (субстрат CYP2C19) на 70 %. Також можлива індукція UGT1A1. У клінічному дослідженні у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози застосування ензалутаміду (160 мг один раз на добу) не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику доцетакселу, який вводили внутрішньовенно (75 мг/м<sup>2</sup> шляхом інфузії кожні 3 тижні). AUC доцетакселу зменшилася на 12 % [середнє

геометричне відношення ( $СГВ$ ) = 0,882 (90 % ДІ: 0,767, 1,02)], тоді як  $С_{\max}$  зменшилася на 4 % [ $СГВ$  = 0,963 (90 % ДІ: 0,834, 1,11)].

Також очікується взаємодія з нижчезазначеними лікарськими засобами, що елімінуються у процесі метаболізму або активного транспорту. Слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів або застосовувати з обережністю, якщо терапевтична дія даних лікарських засобів має велике значення для пацієнта і складно провести корекцію дози на підставі моніторингу ефективності або рівня концентрації в крові. Вважається, що ризик ураження печінки після прийому парацетамолу вищий у пацієнтів, яким одночасно застосовували індуктори ферментів.

До лікарських засобів, що можуть взаємодіяти з ензалутамідом, належать такі групи засобів:

- Аналгетики (наприклад, фентаніл, трамадол)
- Антибіотики (наприклад, кларитроміцин, доксициклін)
- Протипухлинні засоби (наприклад, кабазитаксел)
- Протиепілептичні засоби (наприклад, карбамазепін, клоназепам, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота)
- Антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, галоперидол)
- Протитромботичні засоби (наприклад, аценокумарол, варфарин, клопідогрель)
- Бета-блокатори (наприклад бісопролол, пропранолол)
- Блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем, фелодипін, нікардипін, ніфедипін, верапаміл)
- Серцеві глікозиди (наприклад, дигоксин)
- Кортикостероїди (наприклад, дексаметазон, преднізолон)
- Противірусні лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад, індинавір, ритонавір)
- Снодійні лікарські засоби (наприклад, діазепам, мідазолам, золпідем)
- Імуносупресанти (наприклад, такролімус)
- Інгібітори протонної помпи (наприклад, омепразол)
- Статини, що метаболізуються ферментом  $CYP3A4$  (наприклад, аторвастатин, симвастатин)
- Тиреоїдні лікарські засоби (наприклад, левотироксин)

Повною мірою індукційні властивості ензалутаміду можуть проявлятися приблизно через 1 місяць після початку лікування після досягнення стабільної концентрації ензалутаміду у плазмі крові, хоча деякий індукційний вплив може проявлятися і раніше. У пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що є субстратами  $CYP2B6$ ,  $CYP3A4$ ,  $CYP2C9$ ,  $CYP2C19$  або  $UGT1A1$ , слід оцінити можливе зниження фармакологічного ефекту (чи збільшення дії у разі утворення активних метаболітів) протягом першого місяця лікування ензалутамідом і відповідним чином відкорегувати дози. З огляду на тривалий період напіввиведення ензалутаміду (5,8 дня, див. розділ «Спосіб застосування та дози»), вплив на ферменти може зберігатися протягом місяця і більше після припинення застосування ензалутаміду. При припиненні застосування ензалутаміду може виникнути потреба у зниженні дози лікарських засобів.

#### *Субстрати $CYP1A2$ та $CYP2C8$*

Ензалутамід (160 мг один раз на добу) не спричиняє клінічно значущих змін  $AUC$  або  $С_{\max}$  кофеїну (субстрат  $CYP1A2$ ) або піоглітазону (субстрат  $CYP2C8$ ).  $AUC$  піоглітазону збільшується на 20 %, тоді як  $С_{\max}$  знижується на 18 %.  $AUC$  та  $С_{\max}$  кофеїну знижується на 11 % та 4 % відповідно. Якщо субстрати  $CYP1A2$  або  $CYP2C8$  застосовувати з ензалутамідом, корекція дози не потрібна.

#### *Субстрати $P$ -глікопротеїну*

Дані *in vitro* показують, що ензалутамід може бути інгібітором ефлюксного транспортера  $P$ -глікопротеїну. Помірний інгібуючий ефект ензалутаміду в рівноважному стані на  $P$ -глікопротеїн спостерігався у дослідженні з участю пацієнтів із раком передміхурової залози, які отримували одноразову пероральну дозу пробного субстрату  $P$ -глікопротеїну дигоксину до та одночасно з ензалутамідом (супутнє введення з подальшим прийомом 160 мг ензалутаміду один раз на добу принаймні 55 днів).  $AUC$  та  $С_{\max}$  дигоксину зросли на 33 %

і 17 % відповідно. Слід застосовувати з обережністю лікарські засоби із вузьким терапевтичним діапазоном, які є субстратами для Р-глікопротеїну (наприклад, колхіцин, дабігатрану етексилат, дигоксин), при одночасному застосуванні з ензалутамідом, а для підтримання оптимальної концентрації у плазмі крові може виникати потреба у корекції дози. *Субстрати білків резистентності раку молочної залози BCRP*

У рівноважному стані ензалутамід не спричиняв клінічно значущої зміни експозиції розувастатину, субстрату пробного білка резистентності раку молочної залози (BCRP) у пацієнтів із раком передміхурової залози, які отримували одноразову пероральну дозу розувастатину до та одночасно з ензалутамідом (супутнє застосування з наступним прийомом 160 мг ензалутаміду один раз на добу принаймні 55 днів). AUC розувастатину зменшилася на 14 %, тоді як  $C_{max}$  збільшилася на 6 %. Немає необхідності в коригуванні дози, якщо субстрат BCRP використовувати одночасно з ензалутамідом.

*Субстрати білків мультирезистентності лікарських засобів 2 (MRP2), транспортера органічних аніонів людини 3 типу (OAT3) та транспортера органічних катіонів людини 1 (OCT1)*

На підставі даних лабораторних досліджень *in vitro* неможливо виключити інгібування MRP2 (в кишечнику), а також транспортерів органічних аніонів людини 3 типу (OAT3) і транспортерів органічних катіонів людини 1 (OCT1) (системного). Теоретично можлива індукція цих транспортерів, сумарний вплив на даний час невідомий.

*Лікарські засоби, що подовжують інтервали QT*

У зв'язку з тим, що андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, слід ретельно оцінювати ризики одночасного застосування лікарського засобу з засобами, що подовжують інтервал QT, а також лікарськими засобами, при застосуванні яких можливе виникнення аритмії типу *torsade de pointes*, такими як антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики тощо (див. розділ «Особливості застосування»).

*Вплив їжі на експозицію ензалутаміду*

Прийом їжі не має клінічно значущого впливу на ступінь всмоктування ензалутаміду.

## **Особливості застосування**

*Ризик розвитку судом*

Застосування ензалутаміду було пов'язано з випадками розвитку судом (див. розділ «Побічні реакції»). Рішення стосовно продовження терапії при виникненні у пацієнта судом необхідно розглядати в кожному окремому випадку індивідуально.

*Синдром задньої оборотної енцефалопатії*

У ході застосування пацієнтами лікарського засобу рідко повідомлялося про розвиток синдрому задньої оборотної енцефалопатії (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром задньої оборотної енцефалопатії – це оборотне неврологічне захворювання, що рідко виникає. Воно характеризується такими симптомами, що розвиваються швидко: судоми, головний біль, сплутаність свідомості, сліпота та інші зорові і неврологічні розлади, що супроводжуються або не супроводжуються гіпертензією. Діагноз синдрому задньої оборотної енцефалопатії повинен бути підтверджений результатами томографії головного мозку, краще результатами МРТ. При підтвердженому діагнозі слід припинити прийом лікарського засобу.

*Інші первинні злоякісні новоутворення*

У клінічних дослідженнях повідомляли про випадки іншого первинного злоякісного новоутворення у пацієнтів, які отримували ензалутамід. У клінічних дослідженнях III фази у пацієнтів, які отримували ензалутамід, найчастіше повідомляли про випадки раку сечового міхура (0,3 %), аденокарциноми товстої кишки (0,2 %), перехідноклітинного раку (0,2 %) та перехідноклітинного раку сечового міхура (0,1 %).

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря, якщо під час лікування ензалутамідом з'являються ознаки шлунково-кишкової кровотечі, макроскопічної гематурії або інші симптоми, такі як дизурія або невідкладне сечовипускання.

### *Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами*

Ензалутамід є потужним індуктором ферментів і може призвести до зниження ефективності багатьох лікарських засобів, що часто застосовуються (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком застосування ензалутаміду необхідно провести аналіз лікарських засобів, що одночасно застосовують з ензалутамідом.

Загалом слід уникати одночасного застосування ензалутаміду з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами ключових метаболізуючих ферментів або транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); якщо їхній терапевтичний ефект має велике значення для пацієнта і корекцію дози на основі контролю ефективності або концентрації у плазмі крові зробити складно, прийому цих лікарських засобів слід уникати або застосовувати їх з обережністю.

Необхідно уникати одночасного застосування варфарину та кумариноподібних антикоагулянтів. При одночасному застосуванні лікарського засобу з антикоагулянтами, що метаболізуються CYP2C9 (такими як варфарин чи аценокумарол), слід додатково контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Ниркова недостатність*

Слід дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, оскільки застосування ензалутаміду таким пацієнтам не вивчали.

### *Тяжка печінкова недостатність*

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю відзначалося збільшення періоду напіввиведення лікарського засобу, що, можливо, пов'язано із розподілом у тканинах. Клінічне значення цього спостереження невідоме. Може бути потрібно більше часу для досягнення стабільних концентрацій і максимального фармакологічного ефекту, а також часу для початку та зниження індукції ферментів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Нещодавно перенесені серцево-судинні захворювання*

У дослідження III фази не включали пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (протягом останніх 6 місяців) або пацієнтів із нестабільною стенокардією (протягом останніх 3 місяців), пацієнтів із серцевою недостатністю класу III–IV за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), за винятком пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $\geq 45\%$ , брадикардією або неконтрольованою гіпертензією. Ці дані слід брати до уваги у разі призначення лікарського засобу таким пацієнтам.

### *Андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT*

У пацієнтів із подовженим інтервалом QT або з факторами ризику подовження інтервалу QT, а також у хворих, які приймають супутню терапію лікарськими засобами, що сприяють розвитку подовженого інтервалу QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікар перед призначення лікарського засобу повинен оцінити співвідношення користь / ризик, включаючи можливість виникнення шлуночкової тахікардії типу пірует.

### *Одночасне застосування з хіміотерапією*

Безпека та ефективність одночасного застосування лікарського засобу з цитотоксичною хіміотерапією не оцінювались. Одночасне застосування ензалутаміду не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику доцетакселу, що застосовується внутрішньовенно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), проте не можна виключити збільшення частоти розвитку нейтропенії, спричиненої застосуванням доцетакселу.

### *Реакції гіперчутливості*

При застосуванні ензалутаміду спостерігалися алергічні реакції, що проявлялися симптомами, включаючи висип, набряк обличчя, язика, набряк губ та глотки (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про серйозні побічні реакції з боку шкіри при застосуванні ензалутаміду. Під час призначення ензалутаміду пацієнтам слід повідомляти про вказані ознаки та симптоми, та уважно стежити за шкірними реакціями.

### *Важлива інформація про допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить 16,25 мг натрію (таблетки по 40 мг) та 32,5 мг (таблетки по 80 мг). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту

### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Відсутні дані щодо застосування ензалутаміду жінкам у період вагітності, цей лікарський засіб не призначений для жінок репродуктивного віку. Лікарський засіб може спричинити шкоду для ненародженої дитини або призвести до потенційної втрати вагітності при застосуванні вагітною жінкою.

### Контрацепція для чоловіків і жінок

Невідомо, чи ензалутамід або його метаболіти присутні у спермі. Якщо пацієнт має статеві відносини з вагітною жінкою, слід використовувати презервативи під час лікування ензалутамідом і протягом 3 місяців після закінчення прийому ензалутаміду. Якщо пацієнт має статеві контакти з жінкою репродуктивного віку, у період лікування і протягом 3 місяців після припинення застосування ензалутаміду слід застосовувати презервативи і інші ефективні методи контрацепції. Дослідження на тваринах показують наявність репродуктивної токсичності.

### *Вагітність та лактація*

Ензалутамід не слід застосовувати жінкам. Ензалутамід протипоказаний вагітним жінкам та жінкам репродуктивного віку (див. розділ «Протипоказання»). Невідомо, чи присутній ензалутамід у грудному молоці жінок. Проте ензалутамід та/або його метаболіти присутні у молоці щурів.

### *Здатність до запліднення*

Дослідження на тваринах показали, що ензалутамід впливає на репродуктивну систему у самців щурів та собак.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами*

Дослідження впливу ензалутаміду на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак ензалутамід може мати помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами, оскільки повідомлялося про психічні та неврологічні побічні реакції, включаючи судоми (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам слід повідомити про можливі психічні або неврологічні небажані реакції, що можуть виникнути під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

### *Спосіб застосування та дози*

Рекомендована доза ензалутаміду становить 160 мг (4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 40 мг або 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 80 мг) перорально 1 раз на добу. Медикаментозна кастрація з використанням аналога лютеїнізуючого гормону, що вивільняє гормон ЛГРГ, повинна бути продовжена під час лікування пацієнтів, яким не проводили хірургічну кастрацію.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід розжовувати, розчиняти або ділити, їх слід ковтати цілими, запиваючи водою. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати з їжею або без. Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу у звичайний час, призначену дозу слід прийняти якомога швидше до звичайного часу. Якщо пацієнт пропустив прийом препарату протягом цілого дня, лікування слід відновити наступного дня зі звичайної добової дози. Якщо у пацієнта розвивається токсичність (III ступеня і вище) або небезпечні побічні реакції, прийом препарату необхідно відмінити на один тиждень або до зниження симптомів (до рівня II ступеня токсичності і нижче), а потім, якщо це виправдано, відновити прийом у такій же або у зменшеній дозі (120 мг або 80 мг).

*Одночасний прийом із сильними інгібіторами ферменту CYP2C8*

По можливості слід уникати одночасного застосування сильних інгібіторів ферменту CYP2C8. Якщо пацієнт повинен одночасно приймати сильний інгібітор ферменту CYP2C8, необхідно зменшити дозу ензалутаміду до 80 мг один раз на добу. Якщо припинено застосування сильного інгібітору ферменту CYP2C8, дозу ензалутаміду слід повернути до дози, яку приймали до початку терапії сильним інгібітором CYP2C8 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Пацієнти літнього віку*

Немає необхідності корекції дози для пацієнтів літнього віку (див. «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

#### *Печінкова недостатність*

Немає необхідності корегувати дозу пацієнтам з печінковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня (клас А, В та С відповідно згідно з класифікацією Чайлда–П'ю), хоча у пацієнтів з важкою печінковою недостатністю відзначався подовжений період напіввиведення препарату (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетичні властивості»).

#### *Ниркова недостатність*

Відсутня необхідність корекції дози для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділ «Фармакокінетика»). Слід дотримуватись обережності щодо пацієнтів з важкою нирковою недостатністю або термінальною стадією ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Діти*

Ензалутамід не застосовувати дітям, оскільки терапевтичні показання передбачають лікування дорослих чоловіків з карциномою передміхурової залози та мГЧРПЗ.

#### *Спосіб введення*

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не слід розжовувати, розчиняти або ділити, їх слід ковтати цілими, запиваючи водою. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати з їжею або без.

#### *Діти*

Лікарський засіб не застосовувати дітям.

#### **Передозування**

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

#### **Побічні реакції**

Найчастішими побічними реакціями були астения / втомлюваність, припливи, гіпертонія, переломи та падіння. Інші важливі побічні реакції включали ішемічну хворобу серця та судоми.

Судоми виникали у 0,5 % пацієнтів, які отримували ензалутамід, та у 0,2 % пацієнтів, які отримували плацебо і у 0,3 % пацієнтів, які отримували бікатуламід.

При лікуванні ензалутамідом рідко спостерігались випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведені побічні реакції, розподілені за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними). Побічні реакції в кожній групі надаються у порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень або в післяреєстраційному нагляді.

| Система організму відповідно до класифікації MedDRA | Частота |
|-----------------------------------------------------|---------|
|-----------------------------------------------------|---------|



|                                                                |                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>З боку крові та лімфатичної системи</i>                     | Нечасто: лейкопенія, нейтропенія<br>Невідомо*: тромбоцитопенія                                                                                                                                                  |
| <i>З боку імунної системи</i>                                  | Невідомо*: набряк обличчя, набряк язика, набряк губ, набряк глотки                                                                                                                                              |
| <i>З боку психіки</i>                                          | Часто: тривожність<br>Нечасто: зорові галюцинації                                                                                                                                                               |
| <i>З боку нервової системи</i>                                 | Часто: головний біль, порушення пам'яті, амнезія, порушення уваги, дисгевзія, синдром неспокійних ніг<br>Нечасто: когнітивні розлади, судоми <sup>1</sup><br>Невідомо*: синдром задньої оборотної енцефалопатії |
| <i>З боку серця</i>                                            | Часто: ішемічна хвороба серця <sup>2</sup><br>Невідомо*: подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)                    |
| <i>З боку судин</i>                                            | Дуже часто: припливи, гіпертонія                                                                                                                                                                                |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>                        | Невідомо*: нудота, блювання, діарея                                                                                                                                                                             |
| <i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>                   | Часто: сухість шкіри, свербіж<br>Невідомо*: мультиформна еритема, висипання                                                                                                                                     |
| <i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>      | Дуже часто: переломи**<br>Невідомо*: міалгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у спині                                                                                                                    |
| <i>З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз</i> | Часто: гінекомастія                                                                                                                                                                                             |
| <i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>            | Дуже часто: астенія / втомлюваність                                                                                                                                                                             |
| <i>Травми, отруєння та процедурні ускладнення</i>              | Дуже часто: падіння                                                                                                                                                                                             |

\* Спонтанні випадки з післяреєстраційного нагляду.

<sup>1</sup>За оцінкою з використанням вузького терміну SMQ «судоми», включаючи судоми, великі судомні напади, комплексні парціальні судоми, парціальні судоми та епілептичний стан. Включаючи рідкісні випадки судом з ускладненнями, що призводять до летального наслідку.

<sup>2</sup>За оцінкою з використанням вузьких термінів SMQ «Інфаркт міокарда» та «Інші види ішемічної хвороби серця», включаючи такі визначені терміни, які використовуються для означення побічних реакцій, що спостерігаються щонайменше у двох пацієнтів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази: стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, ішемія міокарда та артеріосклероз коронарних артерій.

\*\*Включає всі випадки, описані як перелом кісток.

#### *Опис окремих побічних реакцій*

##### *Судоми*

У ході контрольованих клінічних досліджень судоми відзначалися у 24 (0,5 %) із 4403 пацієнтів, які приймали 160 мг ензалутаміду на добу, і у 4 пацієнтів (0,2 %), які приймали плацебо, та в одного пацієнта (0,3 %), який приймав бікалутамід. Важливим предиктором ризику розвитку судом є доза, про що свідчать дані доклінічних досліджень та дані досліджень зі збільшенням дози. З обох досліджень виключалися пацієнти з наявністю в анамнезі судом або факторів ризику виникнення судом. У клінічному дослідженні з однією когортою 9785-CL-0403 (UPWARD) оцінювали виникнення судом у пацієнтів з наявністю фактора ризику виникнення судом (1,6 % мали судоми в анамнезі). У 8 (2,2 %) із 366 пацієнтів, які приймали ензалутамід, відзначалися судоми. Середня тривалість терапії становила 9,3 місяця. Невідомий механізм, через який ензалутамід може знижувати судомний поріг. Дані дослідження *in vitro* вказують на те, що ензалутамід та його активні

метаболіти зв'язують і можуть пригнічувати активність хлоридних каналів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). *Ішемічна хвороба серця*

У рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях ішемічна хвороба серця спостерігалась у 3,9 % пацієнтів, які отримували ензалутамід плюс андрогендеприваційну терапію, порівняно з 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо плюс андрогендеприваційну терапію. У 15 (0,4 %) пацієнтів, які отримували ензалутамід, та у 2 (0,1 %) пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалася ішемічна хвороба серця, ускладнення якої призвели до летальних наслідків.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 28 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці для дозування 40 мг. По 14 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці для дозування 80 мг.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник**

ФАРОС МТ Лімітед.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

Hf62x, Промислова зона Гал Фар, Гал Фар, Бірзеббуга, BBG 3000, Мальта.