

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «10» ноября 2021 г.
№ N044652

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эрлеада, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Апалутамид

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит *активное вещество* – апалутамид, 60 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. под пунктом 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой от слегка желтовато-зеленого до серовато-зеленого цвета, с гравировкой «AR 60» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ) у взрослых мужчин с высоким риском развития метастазов (см. раздел 5.1)
- метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ) у взрослых мужчин (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение апалутамидом должно инициироваться и находиться под контролем специалистов, имеющих опыт в лечении рака предстательной железы.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 240 мг (четыре таблетки по 60 мг), которую принимают перорально один раз в день.

Следует продолжить медицинскую кастрацию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при лечении пациентов, которым не проводилась хирургическая кастрация.

Если доза препарата пропущена, следует принять пропущенную дозу как можно скорее в этот же день и вернуться к обычному графику приема препарата на следующий день.

Не следует принимать дополнительные таблетки, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Если у пациента развивается токсичность ≥ 3 степени или непереносимая нежелательная реакция, не следует окончательно прекращать лечение, следует приостановить до тех пор, пока симптомы токсичности не снизятся до ≤ 1 степени или исходного уровня, после чего следует возобновить лечение той же дозой или со сниженной дозой (180 мг или 120 мг), если это необходимо. Информацию о наиболее распространенных нежелательных реакциях см. в разделе 4.8.

Особые группы пациентов

Дети

Соответствующие данные по применению апалутамида у детей отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с исходной легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В Чайлд-Пью, соответственно).

Эрлеада не рекомендуется пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, по причине отсутствия данных в этой группе пациентов и в связи с тем, что апалутамид выводится преимущественно через печень (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Необходимо применять препарат с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, поскольку исследований по применению апалутамида в этой группе пациентов не проводилось (см. раздел 5.2). Если лечение начато, необходимо наблюдать пациентов на предмет появления у них нежелательных реакций, перечисленных в разделе 4.8, и необходимости снижения дозы в соответствии с разделом 4.2 «Режим дозирования и способ применения».

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует глотать целиком, время приема таблеток не зависит от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- беременные женщины или женщины с репродуктивным потенциалом (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Судороги

Препарат Эрлеада не рекомендуется применять пациентам с судорогами в анамнезе или другими предрасполагающими факторами, которые включают, но не ограничиваются, первичной травмой головного мозга, недавним инсультом (в течение одного года), первичными опухолями головного мозга или метастазами в головной мозг. Если во время лечения препаратом Эрлеада развиваются судороги, лечение следует прекратить без возможности возобновления терапии. Риск судорог может быть повышен у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными средствами, снижающими судорожный порог.

В двух рандомизированных исследованиях (SPARTAN и TITAN) судороги отмечались у 0.6% пациентов, получавших апалутамид, и у 0.2% пациентов, получавших плацебо. Из этих исследований были исключены пациенты с судорогами в анамнезе или факторами, предрасполагающими к развитию судорог.

Клинический опыт повторного назначения препарата Эрлеада пациентам, которые перенесли судороги, отсутствует.

Падения и переломы

Падения и переломы отмечались у пациентов, получавших апалутамид (см. раздел 4.8). Риск переломов и падений следует оценить до начала применения препарата Эрлеада и продолжать мониторинг и профилактику переломов в соответствии с установленными принципами лечения, а также рассмотреть необходимость назначения препаратов, направленных на укрепление костной ткани.

Ишемические заболевания сердца и ишемические нарушения мозгового кровообращения

Ишемические заболевания сердца и ишемические нарушения мозгового кровообращения отмечались у пациентов, получавших лечение апалутамидом (см. раздел 4.8). У большинства пациентов отмечались факторы риска ишемических заболеваний сердца/нарушений мозгового кровообращения.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов на предмет проявления признаков и симптомов ишемического заболевания сердца и ишемических нарушений мозгового кровообращения. Ведение факторов риска, таких как, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия, следует оптимизировать в соответствии со стандартами лечения.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Апалутамид является сильным индуктором ферментов и может привести к потере эффективности многих широко применяющихся лекарственных препаратов (см. раздел 4.5). По этой причине, при инициации лечения апалутамидом следует пересмотреть применение сопутствующих лекарственных средств. В целом, следует избегать совместного применения апалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболических ферментов или белков-переносчиков (см. раздел 4.5), если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и если коррекция дозы на основе мониторинга эффективности или концентрации в плазме затруднительна.

Следует избегать совместного применения апалутамида с варфарином и кумариноподобными антикоагулянтами. Если препарат Эрлеада назначается совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется посредством CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол), следует проводить дополнительный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел 4.5).

Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесенными в течение последних 6 месяцев, в том числе с тяжелой / нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, симптоматической застойной сердечной недостаточностью, артериальной или венозной тромбоэмболией (например, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, в том числе преходящее нарушение мозгового кровообращения) или клинически значимыми желудочковыми аритмиями, были исключены из клинических исследований. Соответственно, безопасность применения апалутамида у этих пациентов не установлена. При назначении препарата Эрлеада пациентам с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями следует проводить мониторинг таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или других нарушений кардиометаболизма (см. раздел 4.8). При необходимости, после начала лечения препаратом Эрлеада, следует проводить профилактику указанных состояний в соответствии с установленными стандартами лечения.

Андроген-депривационная терапия может приводить к удлинению интервала QT

У пациентов с факторами риска удлинения интервала QT или наличием в анамнезе удлиненного интервала QT и у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные

средства, которые могут приводить к удлинению интервала QT (см. раздел 4.5), до начала применения препарата Эрлеада врач должен оценить соотношение польза/риск, в том числе вероятность развития двунаправленной тахикардии (Torsade de pointes).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Выведение апалутамида и образование его активного метаболита N-дезметилапалутамида в равновесном состоянии в равной степени опосредовано CYP2C8 и CYP3A4. В результате взаимодействия препарата с ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4 не ожидается клинически значимых изменений их общего воздействия. Апалутамид является индуктором ферментов и белков-переносчиков и может ускорить выведение многих широко применяющихся лекарственных препаратов.

Влияние других лекарственных препаратов на концентрацию апалутамида

Лекарственные средства, которые ингибируют CYP2C8

CYP2C8 участвует в выведении апалутамида и образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия C_{max} апалутамида снижалась на 21 %, в то время как AUC увеличивалась на 68 % после совместного приема однократной дозы апалутамида 240 мг с гемфиброзилом (сильным ингибитором CYP2C8). Для активных соединений (апалутамид плюс активный метаболит с поправкой на эффективность) C_{max} снижалась на 21 %, а AUC увеличивалась на 45 %. Коррекция начальной дозы не требуется, если препарат Эрлеада применяется совместно с сильным ингибитором CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), но следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата Эрлеада на основании переносимости (см. раздел 4.2). Влияние слабых или умеренных ингибиторов CYP2C8 на концентрацию апалутамида не ожидается.

Лекарственные средства, которые ингибируют CYP3A4

CYP3A4 принимает участие в элиминации апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия C_{max} апалутамида снижалась на 22%, и AUC была схожей после совместного приема однократной дозы препарата Эрлеада 240 мг с итраконазолом (сильным ингибитором CYP3A4). Для активных соединений (апалутамид плюс активный метаболит с поправкой на эффективность) C_{max} снижалась на 22 %, в то время как AUC оставалась схожей. Начальная коррекция дозы не требуется при совместном применении препарата Эрлеада с сильным ингибитором CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), но следует рассмотреть необходимость снижения дозы препарата Эрлеада на основании переносимости (см. раздел 4.2). Влияние слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 на концентрацию апалутамида не ожидается.

Лекарственные средства, которые индуцируют CYP3A4 или CYP2C8

In vivo оценка влияния индукторов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида не проводилась. На основании результатов исследований лекарственного взаимодействия с сильным ингибитором CYP3A4 или CYP2C8, индукторами CYP3A4 или CYP2C8 не ожидается клинически значимого влияния на фармакокинетику апалутамида и его активных веществ, в связи с этим не требуется корректировка дозы, при совместном применении препарата Эрлеада с индукторами CYP3A4 или CYP2C8.

Влияние апалутамида на концентрации других лекарственных препаратов

Апалутамид является сильным индуктором ферментов и усиливает синтез многих ферментов и белков-переносчиков; по этой причине, следует ожидать взаимодействие со многими широко применяющимися лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или белков-переносчиков. Возможно значительное снижение их плазменных концентраций, что может привести к потере или снижению

клинического эффекта. Существует также риск повышенного образования активных метаболитов.

Ферменты, метаболизирующие лекарственный препарат

Исследование *in vitro* показало, что апалутамид и N-дезметилапалутамид являются умеренными/сильными индукторами CYP3A4 и CYP2B6, умеренными ингибиторами CYP2B6 и CYP2C8 и слабыми ингибиторами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. В концентрациях близких к терапевтическим, апалутамид и N-дезметилапалутамид не влияют на CYP1A2 и CYP2D6. *In vivo* оценка влияния апалутамида на субстраты CYP2B6 не проводилась и совокупный эффект в настоящий момент неизвестен. При совместном применении субстратов CYP2B6 (например, эфавиренз) с препаратом Эрлеада, необходимо осуществлять контроль на предмет появления побочных реакций и потери эффективности субстрата, также для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться корректировка дозы субстрата.

Апалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и CYP2C19 и слабым индуктором CYP2C9. В исследовании лекарственного взаимодействия с применением «коктейльной» смеси, совместное применение препарата Эрлеада с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов CYP приводило к снижению AUC мидазолама на 92% (субстрат CYP3A4), снижению AUC омепразола на 85% (субстрат CYP2C19) и снижению AUC варфарина на 46% (субстрат CYP2C9). Препарат Эрлеада не приводил к клинически значимым изменениям концентраций субстрата CYP2C8. Совместное применение препарата Эрлеада с лекарственными средствами, которые метаболизируются, главным образом, CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол) или CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин) может привести к снижению концентраций этих лекарственных препаратов. По возможности рекомендуется заменить данные лекарственные средства, или провести оценку на предмет утраты эффективности, в случае продолжения приема лекарственного препарата. При приеме препарата Эрлеада совместно с варфарином, следует контролировать МНО.

Индукция CYP3A4 апалутамидом предполагает, что УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT) может также индуцироваться посредством активации ядерного прегнан-Х-рецептора (PXR). Совместное применение препарата Эрлеада с лекарственными средствами, которые являются субстратами UGT (например, левотироксин, вальпроевая кислота), может приводить к снижению концентрации данных лекарственных средств. В случае совместного применения субстратов UGT с препаратом Эрлеада, необходимо проводить оценку на предмет утраты эффективности субстрата и, возможно, для поддержания оптимальных концентраций в плазме потребуется коррекция дозы субстрата.

Переносчики лекарственного препарата

В клинических условиях апалутамид проявлял свойства слабого индуктора Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) и транспортного полипептида органических анионов 1В1 (OATP1В1). Исследование лекарственного взаимодействия с применением смеси лекарственных препаратов показало, что совместное применение препарата Эрлеада с однократными пероральными дозами чувствительных переносчиков субстрата приводит к снижению AUC фексофенадина (субстрат P-gp) на 30% и снижению AUC розувастатина на 41% (субстрат BCRP / OATP1В1), но не влияет на значения C_{max} . Совместное применение препарата Эрлеада с лекарственными средствами, являющимися субстратами P-gp (например, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), BCRP или OATP1В1 (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), может привести к снижению концентраций данных лекарственных средств. При совместном применении субстратов P-gp, BCRP или OATP1В1 с препаратом Эрлеада, необходимо проводить

оценку на предмет утраты эффективности субстрата и, возможно, скорректировать дозу субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

На основании данных *in vitro*, не исключается вероятность ингибирования переносчика органических катионов 2 (ОСТ2), переносчика органических анионов 3 (ОАТ3) и белка множественной резистентности и выведения токсинов (МАТЕ) апалутамидом и его N-дезметиловым метаболитом. *In vitro* не наблюдалось ингибирования переносчика органических анионов 1 (ОАТ1).

Аналог ГнРГ

У пациентов с мГЧРПЖ, получавших лейпролида ацетат (аналог ГнРГ), одновременное применение с препаратом Эрлеада не оказывало видимого влияния на экспозицию лейпролида в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, которые удлиняют интервал QT

Поскольку андроген-депривационная терапия может приводить к удлинению интервала QT, следует провести тщательную оценку совместного применения препарата Эрлеада с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, или с лекарственными препаратами, которые могут вызывать двунаправленную веретенообразную желудочковую тахикардию, такие как антиаритмические лекарственные средства класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), антиаритмические лекарственные средства, метадон, моксифлоксацин, антипсихотики (например, галоперидол) и т. д. (см. раздел 4.4).

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Достоверных данных о наличии апалутамида или его метаболитов в сперме нет. Эрлеада может оказать неблагоприятное влияние на развитие плода. Пациентам, планирующим половой контакт с женщиной с репродуктивным потенциалом, следует использовать презерватив совместно с высокоэффективным методом контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата Эрлеада.

Беременность

Препарат Эрлеада противопоказан для применения у беременных женщин или у женщин, которые могут забеременеть (см. раздел 4.3). На основании данных репродуктивных исследований у животных и механизма действия, препарат Эрлеада может причинить вред развитию плода и стать причиной потери беременности, при приеме у беременных женщин. Данные о применении препарата Эрлеада у беременных женщин отсутствуют.

Кормление грудью

Неизвестно выделяется ли апалутамид/метаболиты в материнское молоко. Нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Препарат Эрлеада не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

Исходя из результатов исследований у животных, препарат Эрлеада может снижать уровень фертильности у мужчин репродуктивного возраста (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Эрлеада не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, у пациентов, принимающих препарат Эрлеада отмечались судороги. Пациенты должны быть осведомлены о данном риске в отношении управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Наиболее часто среди нежелательных реакций отмечаются утомляемость (26%), кожная сыпь (26% любой степени и 6% степени 3 или 4), гипертензия (22%), горячие приливы (18%), артралгия (17%), диарея (16%), падения (13%) и снижение массы тела (13%). К числу других нежелательных реакций относятся переломы (11%) и гипотиреоз (8%).

Нежелательные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований, перечислены ниже в соответствии с категорией частоты. Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Таблица 1: Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Системно- органнй класс	Нежелательная реакция и частота ^a
Нарушения со стороны эндокринной системы	<i>часто</i> : гипотиреоз ^b
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>очень часто</i> : пониженный аппетит
	<i>часто</i> : гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны нервной системы	<i>часто</i> : дисгевзия, ишемические нарушения мозгового кровообращения ^c
	<i>нечасто</i> : судороги ^d (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i> : ишемическое заболевание сердца ^e
	<i>неизвестно</i> : удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5)
Нарушения со стороны сосудов	<i>очень часто</i> : приливы жара, гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>очень часто</i> : диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>очень часто</i> : кожная сыпь ^f
	<i>часто</i> : зуд, алопеция
	<i>неизвестно</i> : токсический эпидермальный некролиз ^g
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>очень часто</i> : перелом ^h , артралгия
	<i>часто</i> : мышечные спазмы
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>очень часто</i> : усталость
Исследования	<i>очень часто</i> : снижение веса
Травмы, отравления и осложнения процедур	<i>очень часто</i> : падение

^a Представленная частота нежелательных реакций основана на плацебо-контролируемом периоде клинических исследований.

^b Включает гипотиреоз, повышение уровня тиреотропного гормона в крови, снижение тироксина, аутоиммунный тиреоидит, снижение уровня свободного тироксина, снижение уровня трийодтиронина.

^c Включает переходящую ишемическую атаку, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, атеросклероз сонной артерии, стеноз сонной артерии, гемипарез, лакунарный инфаркт, лакунарный инсульт,

- тромботический инфаркт головного мозга, сосудистую энцефалопатию, инфаркт мозжечка, церебральный инфаркт и церебральная ишемия.
- ^d Включает прикусывание языка.
 - ^e Включает стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, окклюзию коронарной артерии, стеноз коронарной артерии, острый коронарный синдром, атеросклероз коронарной артерии, нарушение сердечного стресс-теста, повышение тропонина, ишемию миокарда.
 - ^f См. «Кожная сыпь» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».
 - ^g Пост-маркетинговая нежелательная реакция.
 - ^h Включает перелом ребра, перелом поясничных позвонков, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночного столба, перелом стопы, перелом бедра, перелом плечевой кости, переломы тел грудных позвонков, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом костей ладони, перелом лобковой кости, перелом вертлужной впадины, перелом голеностопного сустава, компрессионные переломы, переломы реберных хрящей, переломы костей лицевого скелета, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчика, переломы костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стрессовый перелом, травматический перелом, перелом шейного отдела позвоночника, перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости. Смотрите ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кожная сыпь

Кожная сыпь, связанная с применением апалутамида, чаще всего описывается как макулярная или макуло-папулезная. Кожная сыпь включает сыпь, макулярную папулезную сыпь, генерализованную сыпь, крапивницу, зудящую сыпь, макулярную сыпь, конъюнктивит, мультиформную эритему, папулезную сыпь, отслоение кожи, генитальную сыпь, эритематозную сыпь, стоматит, волдыри, папулы, пемфигоид, эрозию кожи, дерматит и везикулярную сыпь. Нежелательная реакция в виде кожной сыпи была зарегистрирована у 26% пациентов, принимавших апалутамид. Кожная сыпь степени 3 (с поражением > 30% площади поверхности тела [ППТ]) отмечалась у 6% пациентов принимавших лечение апалутамидом.

Медиана времени до появления кожной сыпи составила 83 дня. У 78% пациентов сыпь разрешилась, при этом медиана времени до разрешения сыпи составила 78 дней. Использовались такие лекарственные препараты, как местные кортикостероиды, пероральные антигистаминные препараты, и 19% пациентов получали системные кортикостероиды. Среди пациентов с кожной сыпью терапия была прервана в 28% случаев, и доза препарата была снижена в 14% случаев (см. раздел 4.2). Кожная сыпь возникала повторно у 59% пациентов, лечение которых было приостановлено. Кожная сыпь стала причиной отмены апалутамида у 7% пациентов с проявлением кожной сыпи.

Падения и переломы

В исследовании ARN-509-003 переломы отмечались у 11.7% пациентов, получавших апалутамид, и у 6.5% пациентов, получавших плацебо. У половины пациентов в обеих группах лечения были отмечены случаи падения в течение 7 дней до перелома. Падения были описаны у 15.6% пациентов, получавших апалутамид *в сравнении* с 9.0% пациентов, получавшими плацебо (см. раздел 4.4).

Ишемические заболевания сердца и ишемические нарушения мозгового кровообращения

В рандомизированном исследовании (SPARTAN) у пациентов с нмКРПЖ, ишемические заболевания сердца отмечались у 4% пациентов, получавших лечение апалутамидом и 3% пациентов, получавших лечение плацебо. В рандомизированном исследовании (TITAN) у пациентов с мГЧРПЖ, ишемические заболевания сердца отмечались у 4% пациентов, получавших лечение апалутамидом и 2% пациентов, получавших лечение плацебо. В ходе проведения исследований SPARTAN и TITAN, 6

пациентов (0.5%), получавших апалутамид и 2 пациента (0.2%), получавших плацебо, умерли от ишемической болезни сердца (см. раздел 4.4).

В исследовании SPARTAN, ишемические нарушения мозгового кровообращения наблюдались у 4% пациентов, получавших апалутамид, и 1% пациентов, получавших плацебо, со средней экспозицией 32.9 месяца для апалутамида и 11.5 месяцев для плацебо (см. выше). В исследовании TITAN, соотношение пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения было аналогичным в группе апалутамида (1.5%) и группе плацебо (1.5%). В исследованиях SPARTAN и TITAN, ишемическое нарушение мозгового кровообращения стало причиной смерти двух пациентов (0.2%), получавших апалутамид; среди пациентов, получавших плацебо летальных исходов не было зарегистрировано (см. раздел 4.4).

Гипотиреоз

О гипотиреозе сообщалось у 8% пациентов, получавших лечение апалутамидом, и у 2% пациентов, получавших плацебо, на основе оценки уровня тиреотропного гормона (ТТГ) каждые 4 месяца. Нежелательных явлений степени 3 или 4 не наблюдалось. Гипотиреоз наблюдался у 30% пациентов, ранее получавших заместительную гормональную терапию тиреоидными гормонами в группе апалутамида и у 3% в группе плацебо. Среди пациентов, не получавших заместительную терапию тиреоидными гормонами, гипотиреоз отмечался у 7% пациентов, получавших апалутамид и у 2% пациентов, получавших плацебо. При наличии клинических показаний должна быть начата заместительная терапия тиреоидными гормонами либо изменена их доза (см. раздел 4.5).

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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Известного специфического антидота при передозировке апалутамидом нет. В случае передозировки, следует прекратить прием препарата Эрлеада и начать общие поддерживающие меры до снижения или устранения клинических проявлений токсичности. Побочные эффекты при передозировке еще не наблюдались, ожидается, что эти реакции будут аналогичны побочным реакциям, перечисленным в разделе 4.8.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Эндокринная терапия. Гормонов антагонисты и их аналоги. Антиандрогены. Апалутамид.

Код АТХ L02BB05

Механизм действия

Апалутамид является пероральным селективным ингибитором андрогенного рецептора (AR), который непосредственно связывается с лиганд-связывающим доменом AR. Апалутамид предотвращает ядерную транслокацию AR, ингибирует связывание ДНК, ингибирует AR-опосредованную транскрипцию и не обладает активностью в качестве агониста рецепторов андрогенов. Лечение апалутамидом снижает пролиферацию

опухолевых клеток и увеличивает апоптоз, что приводит к значительной противоопухолевой активности. Основным метаболитом, N-дезметилапалутамид, *in vitro* обладает одной третью активности апалутамида.

Фармакодинамические эффекты

Электрофизиология сердца

Влияние однократной дозы апалутамида 240 мг на интервал QTc оценивалось в открытом неконтролируемом многоцентровом исследовании интервала QT в одной группе, с участием 45 пациентов с КРПЖ. В равновесном состоянии максимальное среднее изменение QTcF относительно базовой линии составило 12.4 мс (верхний предел 2-стороннего ДИ 90%: 16.0 мс). Анализ экспозиции-QT показывает зависимое от концентрации удлинение интервала QTcF для апалутамида и его активного метаболита.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность апалутамида исследовались в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы, ARN-509-003 (нмКРПЖ) и 56021927PCR3002 (мГЧРПЖ).

ТITAN: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ)

ТITAN – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое клиническое исследование, в котором было рандомизировано 1052 пациента с мГЧРПЖ (1:1), получавшие либо апалутамид перорально в дозе 240 мг один раз в сутки (N = 525), либо плацебо один раз в сутки (N = 527). У всех пациентов должен был быть хотя бы один метастатический очаг в кости при сканировании костей с использованием Технеция ^{99m}. Пациенты исключались из исследования, если очаг метастазирования ограничивался лимфатическими узлами или внутренними органами (например, печенью или легким). Все пациенты в исследовании ТITAN получали сопутствующую терапию ГнРГ, или ранее им проводилась двухсторонняя орхидэктомия. Около 11% пациентов ранее получали лечение доцетакселом (максимум 6 циклов, последняя доза ≤2 месяца до рандомизации и сохраненным ответом до рандомизации). Критерии исключения включали диагностированные метастазы в головной мозг; предшествующее лечение другими антиандрогенами следующего поколения (например, энзалутамидом), ингибиторами СYP17 (например, абиратерона ацетат), иммунотерапией (например, сипулеуцел-Т), радиофармацевтическими агентами или другими методами лечения рака простаты; или судороги в анамнезе или состояния, предрасполагающие к развитию судорог. Пациенты были стратифицированы по шкале Глисона на момент установления диагноза, по предшествующему использованию доцетаксела и по географическому региону. В исследование могли включаться пациенты с большим и малым объемом мГЧРПЖ. Заболевание с большим объемом определялось либо как наличие висцеральных метастазов и по меньшей мере 1-го метастатического очага поражения кости, либо, как минимум, 4-х очагов поражения костей с, как минимум, 1-им очагом поражения кости вне позвоночника или костей таза. Заболевание малого объема определялось как наличие очага поражения кости, не отвечающего определению заболевания с большим объемом.

Представленные ниже демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы при сравнении двух групп лечения. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон 43-94), и 23% пациентов были в возрасте 75 лет или старше. При распределении по расам 68% пациентов были европеоидной расы, 22% азиатской и 2% - негроидной расы. У 63% пациентов отмечался большой объем опухолевой массы, у 37% - низкий объем опухолевой массы. У 16% пациентов ранее проводилось хирургическое вмешательство, лучевая терапия на область простаты или оба этих вмешательства. У большинства пациентов показатель по шкале Глисона

составил 7 или выше (92%), 68% пациентов ранее получали лечение антиандрогенными препаратами первого поколения в период до развития метастазов. Хотя критерии устойчивости к кастрации не были определены на исходном уровне, 94% пациентов продемонстрировали снижение уровня простат-специфического антигена (ПСА) от начала андроген-депривационной терапии (АДТ) до первой дозы апалутамида или плацебо. Все пациенты в группе плацебо, кроме одного, характеризовались показателем функционального статуса по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG PS) 0 или 1 на момент начала исследования. Среди пациентов, прекративших исследуемую терапию (N = 271 для плацебо и N = 170 для препарата Эрлеада), наиболее частой причиной прекращения участия в исследовании в обеих группах было прогрессирование болезни. Среди пациентов, получавших плацебо, последующая противоопухолевая терапия потребовалась большему числу пациентов (73%) по сравнению с группой пациентов, получавших препарат Эрлеада (54%).

Основными показателями эффективности были: общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без рентгенологического прогрессирования (рВБП). Результаты по эффективности исследования TITAN представлены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 2: Обзор результатов по эффективности – ИТТ-популяция пациентов с мГЧРПЖ (TITAN)

Конечная точка	Эрлеада N=525	Плацебо N=527
Общая выживаемость		
Случаи смерти (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	NE (NE, NE)	
Отношение рисков (95% ДИ) ^a	0.671 (0.507, 0.890)	NE (NE, NE)
Значение p ^b	0.0053	
Выживаемость без рентгенологического прогрессирования		
Прогрессирование болезни или смерть (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Отношение рисков (95% ДИ) ^a	0.484 (0.391, 0.600)	
Значение p ^b	<0.0001	

^a отношение рисков представлено на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков <1 свидетельствует в пользу активного лечения.

^b значения p представлены на основе логранкового теста со стратификацией по шкале Глисона на момент установления диагноза (≤ 7 и >7), по региону (Северная Америка/Европа и другие страны) и по предшествующему использованию доцетаксела (получавшие и не получавшие).

NE=не поддается оценке

Статистически значимое улучшение ОВ и рВБП было показано у пациентов, рандомизированных для получения препарата Эрлеада по сравнению с пациентами, рандомизированными для получения плацебо. Наблюдалось устойчивое улучшение показателей в различных подгруппах пациентов: при заболевании как с большим, так и малым объемом очагов, в подгруппах, где ранее применялся и не применялся доцетаксел, в различных по возрасту подгруппах (< 65 , ≥ 65 или ≥ 75 лет), в подгруппах с исходным уровнем ПСА выше и ниже медианы и в подгруппах с различным числом костных очагов (≤ 10 или > 10).

Рисунок 1: Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости (ОВ); ИТТ-популяция мГЧРПЖ (TITAN)

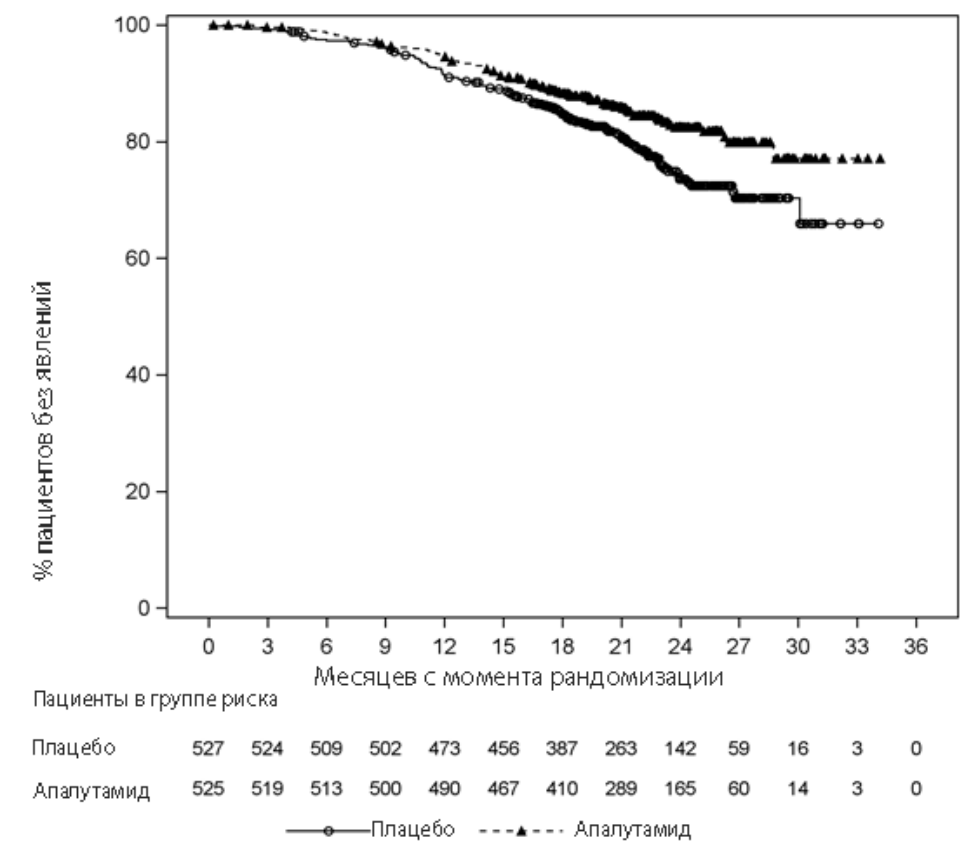
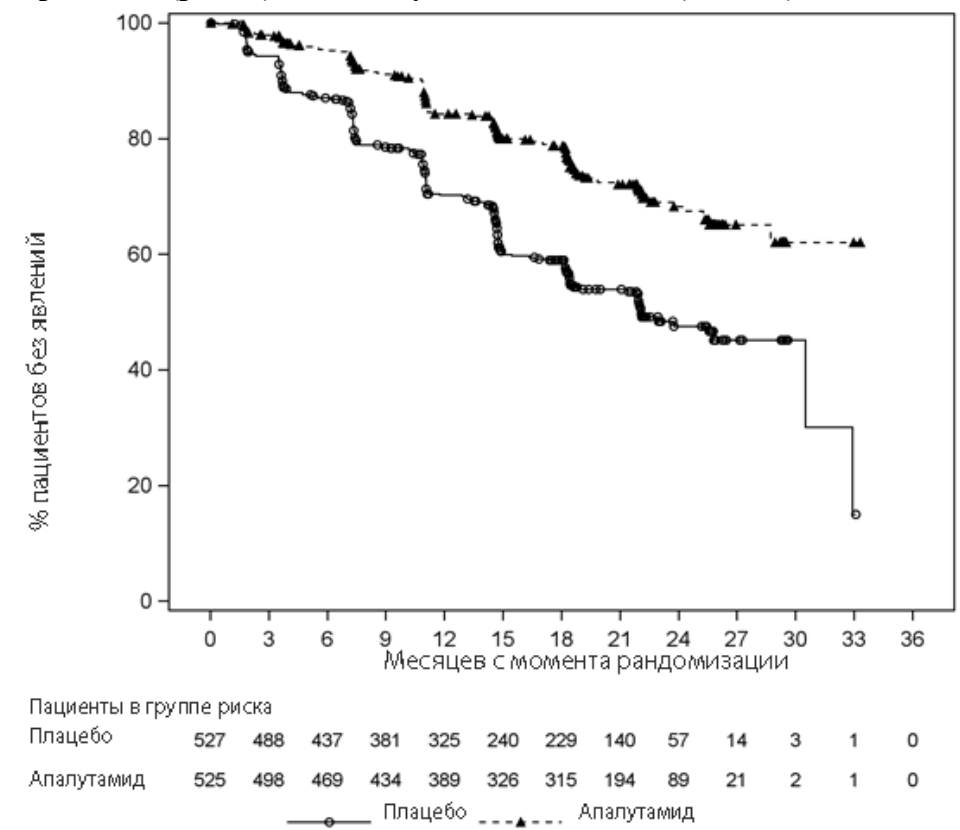


Рисунок 2: Кривые Каплана-Майера по выживаемости без рентгенологического прогрессирования (рВБП); ИТТ-популяция мГЧРПЖ (TITAN)



Лечение препаратом Эрлеада статистически значимо отсрочивало инициацию цитотоксической химиотерапии (ОР = 0.391, ДИ = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$), что приводило к снижению риска для пациентов в группе лечения на 61% по сравнению с группой плацебо.

SPARTAN: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ)

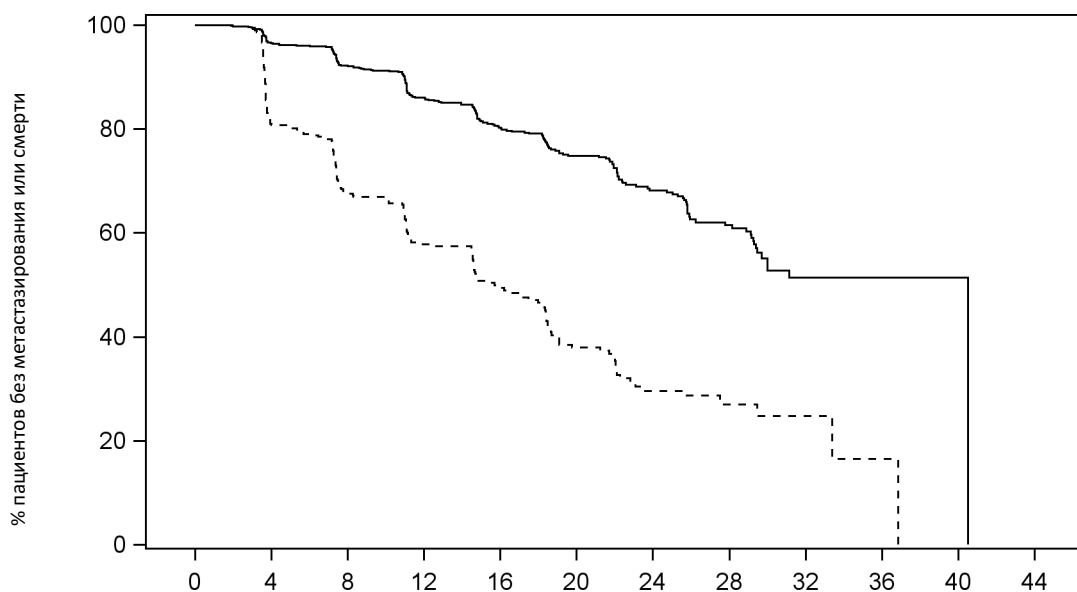
В общей сложности 1207 пациентов с нмКРРПЖ были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема апалутамида перорально в дозе 240 мг один раз в день в сочетании с андроген-депривационной терапией (АДТ) (лекарственная кастрация или перенесенная хирургическая кастрация) или плацебо в многоцентровом, двойном слепом клиническом исследовании (исследование APN-509-003). Время удвоения простат-специфического антигена (ПСА) (PSADT) у включенных в исследование участников составляло ≤ 10 месяцев, что считается высоким фактором риска немедленного развития метастазирования и смерти от рака предстательной железы. Все пациенты, которые не перенесли хирургическую кастрацию получали АДТ непрерывно во время исследования. Результаты ПСА были замаскированы и не использовались для отмены лечения. Участники, рандомизированные в каждую группу, продолжали лечение до прогрессирования заболевания, которое определялось результатами централизованной оценки данных визуальных методов обследования в слепом режиме (BICR), до начала нового вида терапии, недопустимой токсичностью или отменой.

Следующие демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания были распределены между группами лечения. Средний возраст составлял 74 года (диапазон 48-97), и 26% участников были в возрасте 80 лет и старше. По данным исследования, 66% пациентов относились к европеоидной расе, 5.6% к негроидной расе, 12% азиатской расе и 0.2% были представителями других рас. 77% пациентов в обеих группах лечения ранее получали хирургическое вмешательство или лучевую терапию на предстательной железе. У большинства пациентов (81%) показатель по шкале Глисона составил 7 или выше. У 15% пациентов размер тазовых лимфатических узлов на момент включения в исследование составлял < 2 см. 73% пациентов получали предшествующую терапию антиандрогенными препаратами первого поколения; 69% пациентов получали бикалутамид и 10% пациентов - флутамид. У всех включённых пациентов была подтверждена неметастатическая стадия по данным централизованной оценки результатов визуальных методов в слепом режиме, и функциональный статус по показателю шкалы Восточной объединенной группы онкологов (ECOG PS) составлял у них 0 или 1 на момент включения в исследование.

В качестве первичной конечной точки использовалась выживаемость без метастазирования, которая определялась как время от момента рандомизации до первого появления отдаленных метастазов в кости или мягких тканях, подтвержденных при BICR, или смерти по любой причине (в зависимости от того, что происходило раньше). Лечение препаратом Эрлеада существенно улучшало показатель выживаемости без метастазирования. Препарат Эрлеада снижал относительный риск развития отдаленных метастазов на 70% по сравнению с плацебо (ОР = 0.30; 95% ДИ: 0.24; 0.36; $p < 0.0001$). Медиана выживаемости без метастазов при применении препарата Эрлеада составила 41 месяц, а при применении плацебо 16 месяцев (см. рисунок 3). Стойкое улучшение выживаемости без метастазов при применении препарата Эрлеада определялось во всех заранее определённых подгруппах, включая подгруппы, выделенные по возрасту, расовой принадлежности, региону, состоянию лимфоузлов, предшествующему числу курсов гормональной терапии, исходному показателю ПСА, времени удвоения ПСА, исходному статусу по ECOG и исходному

использованию препаратов, не оказывающих побочного действия в отношении костной ткани.

Рисунок 3: Кривые выживаемости без метастазирования Каплана-Мейера (MFS) в исследовании ARN-509-003



Пациенты из группы риска	Месяцы, прошедшие с рандомизации											
Плацебо	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Апалутамид	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0
			-----	Плацебо	-----	Апалутамид						

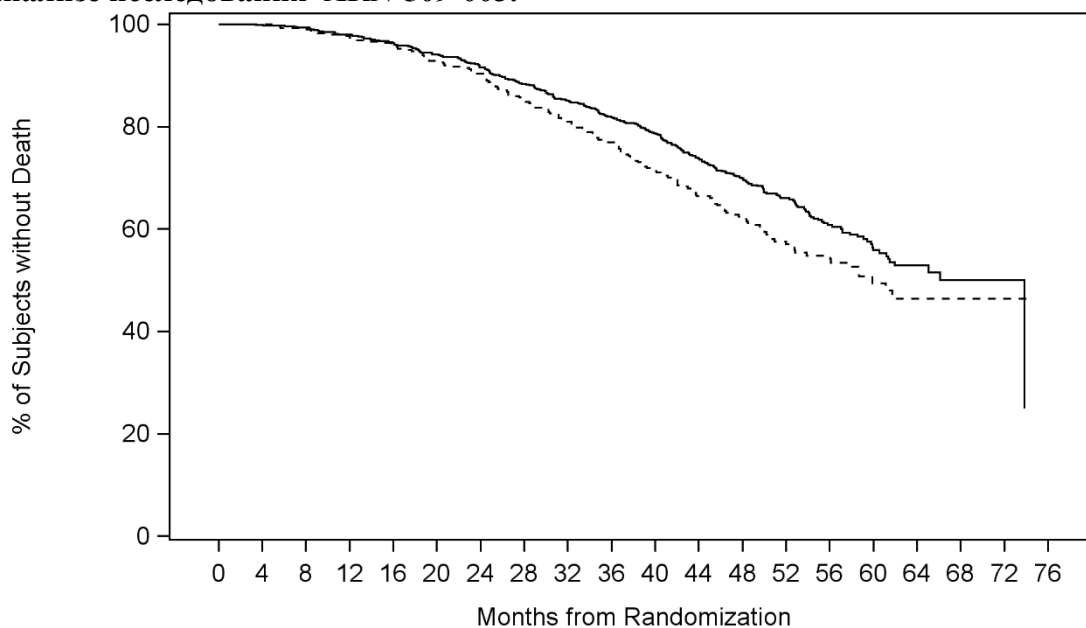
Принимая во внимание все данные, у пациентов, получавших препарат Эрлеада и АДТ отмечено существенное улучшение по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию АДТ относительно конечных точек по времени до метастазирования (OR = 0.28; 95% ДИ: 0.23, 0.34; p < 0.0001), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (OR = 0.30; 95% ДИ: 0.25, 0.36; p < 0.0001); времени до прогрессирования с появлением симптомов (OR = 0.57; 95% ДИ: 0.44, 0.73; p < 0.0001); общей выживаемости (ОВ) (OR = 0.78; 95% ДИ: 0.64, 0.96; p = 0.0161) и время до инициации цитотоксической химиотерапии (OR = 0.63; 95% ДИ: 0.49, 0.81; p = 0.0002).

Время до прогрессирования с появлением симптомов определялось, как время с момента рандомизации до момента развития симптоматики со стороны скелета, боли/симптомов, которые бы потребовали начала новой системной противоопухолевой терапии или локо-регионарного прогрессирования опухоли, которое потребовало лучевой терапии / хирургического вмешательства. Хотя общее число случаев было небольшим, различие между группами лечения было достаточным, чтобы достичь статистически значимого значения. Лечение препаратом Эрлеада снижало риск прогрессирования с появлением симптомов на 43 % по сравнению с плацебо (OR=0.567; 95% ДИ: 0.443, 0.725; p < 0.0001). Медиана времени до прогрессирования с появлением симптомов не была достигнута ни в одной группе лечения.

Результаты, при среднем времени последующего наблюдения 52.0 месяца, показали, что лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск смертности на 22 % по сравнению с плацебо (OR = 0.784; 95% ДИ: 0.643, 0.956; двусторонний p = 0.0161). Медиана ОВ составляла 73.9 месяца для группы препарата Эрлеада и 59.9 месяца для группы плацебо. Заранее заданная альфа-граница (p ≤ 0.046) была пересечена, и была достигнута статистическая значимость. Данное улучшение было продемонстрировано,

несмотря на то, что 19% пациентов в группе плацебо в качестве последующей терапии получали препарат Эрлеада.

Рисунок 4: Кривая Каплана-Майера по общей выживаемости (ОВ) в финальном анализе исследования ARN-509-003.



Subjects at risk

Apalutamide	806	791	774	758	739	717	691	658	625	593	558	499	376	269	181	100	47	19	4	0
Placebo	401	392	385	373	358	339	328	306	286	263	240	204	156	114	82	38	21	6	2	0

———— Apalutamide - - - - - Placebo

Лечение препаратом Эрлеада значительно снижало риск инициации цитотоксической химиотерапии на 37% по сравнению с плацебо (ОР = 0.629; ДИ 95%: 0.489, 0.808; $p = 0.0002$), демонстрируя статистически значимое улучшение для препарата Эрлеада по сравнению с плацебо. Среднее время до инициации цитотоксической химиотерапии не было достигнуто ни в одной из групп лечения. Вторичная выживаемость без прогрессирования (ВБП-2), определяемая как время до смерти или прогрессирования заболевания по ПСА, рентгенологическим исследованиям или симптоматическому прогрессированию во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, принимавших препарат Эрлеада, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 при приеме препарата Эрлеада на 44% по сравнению с плацебо (ОР = 0.565, 95% ДИ: 0.471, 0.677; $p < 0.0001$). С добавлением препарата Эрлеада к терапии АДТ не наблюдалось неблагоприятного воздействия на общее, связанное со здоровьем, качество жизни и наблюдалась небольшая, но не клинически значимая разница в изменении от исходного уровня в пользу препарата Эрлеада, при анализе общего балла и подшкал Функциональной оценки терапии рака простаты (ФОТР-П).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам освободило от обязательства предоставлять результаты исследований с препаратом Эрлеада во всех подгруппах у детей с прогрессирующим раком предстательной железы. См. раздел 4.2 для получения информации о применении в педиатрии.

5.2 Фармакокинетические свойства

После повторного приема однократно в день, экспозиция апалутамида (C_{max} и площадь под кривой концентрации [AUC]) возрастала в зависимости от дозы в диапазоне доз от 30 до 480 мг. После приема в дозе 240 мг 1 раз в сутки равновесные уровни

апалутамида достигаются через 4 недели, средняя скорость кумуляции примерно в 5 раз выше, чем при однократном приеме. В равновесном состоянии средние (CV%) значения C_{\max} и AUC для апалутамида составляли 6 мкг/мл (28%) и 100 мкг.ч/мл (32%). Суточные колебания концентрации апалутамида в плазме были низкими со средним отношением между максимальной и минимальной концентрациями равным 1.63. После повторного введения наблюдалось увеличение видимого клиренса (CL/F), возможно, из-за индукции собственного метаболизма апалутамида.

В равновесном состоянии средние (CV%) значения C_{\max} и AUC для основного активного метаболита N-дезметилапалутамида составляли 5.9 мкг/мл (18%) и 124 мкг.ч/мл (19%), соответственно. N-дезметилапалутамид характеризуется наличием плато на кривой концентрация-время в равновесном состоянии со средним отношением между максимальной и минимальной концентрациями равным 1.27. Среднее значение (CV%) AUC метаболита/исходного соединения N-дезметилапалутамида после многократного введения составляло около 1.3 (21%). Основываясь на системном воздействии, относительной активности и фармакокинетических свойствах, N-дезметилапалутамид, вероятно, способствует клинической активности апалутамида.

Абсорбция

После перорального приема среднее время достижения максимальной концентрации апалутамида в плазме (t_{\max}) составляет 2 часа (диапазон: от 1 до 5 часов). Средняя абсолютная пероральная биодоступность составляет приблизительно 100%, что указывает на то, что апалутамид полностью абсорбируется после перорального приема. Применение апалутамида у здоровых субъектов в состоянии натощак и после приема пищи с высоким содержанием жиров не приводило к клинически значимым изменениям C_{\max} и AUC. Медиана t_{\max} увеличивается примерно на 2 часа при приеме с пищей (см. раздел 4.2).

Апалутамид не ионизируется при соответствующих физиологических условиях pH, таким образом, не ожидается, что средства, снижающие кислотность в желудке (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 рецептора, антациды) будут оказывать влияние на растворимость и биодоступность апалутамида.

Апалутамид и его N-дезметил метаболит являются субстратами P-gp *in vitro*. Так как апалутамид полностью абсорбируется после перорального введения, P-gp не ограничивает абсорбцию апалутамида, и поэтому ожидается, что ингибирование или индукция P-gp не влияет на биодоступность апалутамида.

Распределение

Средний видимый объем распределения апалутамида в равновесном состоянии составляет около 276 л. Объем распределения апалутамида больше, чем объем воды в организме, что свидетельствует о широком экстравазкулярном распределении.

Апалутамид и N-дезметилапалутамид связываются с белками плазмы на 96% и 95% соответственно, связываясь в основном с сывороточным альбумином независимо от концентрации.

Биотрансформация

После однократного перорального введения 240 мг ^{14}C -меченного апалутамида большая часть ^{14}C -радиоактивности в плазме обусловлена апалутамидом, активным метаболитом N-дезметилапалутамидом и неактивным производным карбоксильной кислоты, что составляет 45%, 44% и 3% соответственно от общего ^{14}C -AUC.

Метаболизм является основным путем выведения апалутамида. Он метаболизируется главным образом CYP2C8 и CYP3A4 до N-дезметилапалутамида. Апалутамид и N-дезметилапалутамид далее метаболизируются до неактивного производного карбоксильной кислоты посредством карбоксилэстеразы. Участие CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизме апалутамида оценивается в 58% и 13% после однократного приема, но

ождается, что оно может меняться в равновесном состоянии из-за индукции СУР3А4 апалутамидом после повторного введения.

Элиминация

Апалутамид выводится, в основном, с мочой главным образом в форме метаболитов. После однократного применения меченого радиоактивной меткой апалутамида 89% радиоактивности было обнаружено в течение 70 дней после введения: 65% было восстановлено в моче (1.2% от дозы в виде неизмененного апалутамида и 2.7% в виде N-дезметилапалутамида) и 24% обнаружены в фекалиях (1.5% дозы в виде неизмененного апалутамида и 2% в виде N-дезметилапалутамида).

Кажущийся общий клиренс (CL/F) апалутамида составляет 1.3 л/ч после однократного применения и увеличивается до 2.0 л/ч в равновесном состоянии после приема однократно в день. Средний эффективный период полувыведения апалутамида в равновесном состоянии составляет приблизительно 3 дня.

Данные *in vitro* показывают, что апалутамид и его N-дезметил метаболит не являются субстратами BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

Особые группы пациентов

Влияние почечной недостаточности, печеночной недостаточности, возраста, расы и других внешних факторов на фармакокинетику апалутамида представлены ниже.

Почечная недостаточность

Специальных исследований с апалутамидом при почечной недостаточности не проводилось. На основании популяционного фармакокинетического анализа с использованием данных клинических исследований у субъектов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) и у здоровых субъектов, не наблюдалось значительного различия системной экспозиции апалутамида у пациентов с ранее установленной легкой или умеренной почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) составляет от 30 до 89 мл/мин/1.73 м²; N=585) по сравнению с пациентами с исходно нормальной функцией почек (pСКФ \geq 90 мл/мин/1.73 м², N = 372) не отмечалось. Потенциальное влияние тяжелой почечной недостаточности или терминальной почечной недостаточности (pСКФ \leq 29 мл/мин/1.73 м²) не установлено из-за недостаточных данных.

Печеночная недостаточность

В специальном исследовании печеночной недостаточности сравнивалось системное воздействие апалутамида и N-дезметилапалутамида у пациентов с умеренной исходной печеночной недостаточностью (N = 8, класс А по шкале Чайлд-Пью, средний балл = 5.3) или умеренной печеночной недостаточностью (N = 8, класс В по шкале Чайлд-Пью, средний балл = 7.6) в сравнении со здоровыми участниками из группы контроля с нормальной функцией печени (N = 8). После однократного перорального применения 240 мг апалутамида, среднее геометрическое соотношение (GMR) для AUC и C_{max} апалутамида, у субъектов с легким нарушением составляло 95% и 102%, соответственно, а GMR для AUC и C_{max} апалутамида у субъектов с умеренным нарушением составляло, соответственно, 113% и 104% по сравнению со здоровыми участниками из группы контроля. Клинические и фармакокинетические данные отсутствуют у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Этническая принадлежность и раса

Популяционный фармакокинетический анализ не показал клинически значимых различий фармакокинетики у пациентов белой расы (европеоидные, испанцы или латиноамериканцы; N=761), черной расы (африканского происхождения или афроамериканцы; N=71), азиатской расы (не японского происхождения; N=58) а также японцев (N=58).

Возраст

Популяционный фармакокинетический анализ показывает, что возраст (от 18 до 94 лет) не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику апалутамида.

5.3 Данные доклинической безопасности

Стандартный набор тестов на генотоксичность апалутамида *in vitro* и *in vivo* дал отрицательные результаты.

Апалутамид не был канцерогенным в 6-месячном исследовании на самцах трансгенных (Tg.rasH2) мышей в дозах до 30 мг/кг в день, которые превышают в 1.2 и 0.5 раза для апалутамида и N-дезметилапалутамида, соответственно, клиническую экспозицию (AUC) в рекомендуемой клинической дозе 240 мг/день.

Лечение апалутамидом, вероятно, ухудшает фертильность у мужчин на основании результатов токсикологических исследований с многократными дозами, соответствующими фармакологическому действию апалутамида. В токсикологических исследованиях с использованием многократных доз у самцов крыс и собак наблюдались атрофия, аспермия/гипоспермия, дегенерация и/или гиперплазия или гипертрофия репродуктивной системы в дозах, соответствующих воздействиям, приблизительно равным воздействию на человека на основе AUC.

В исследовании фертильности у крыс-самцов наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, частоты совокупления и фертильности (после спаривания с необработанными самками), а также снижение массы вторичных репродуктивных желез и придатка яичка через 4 недели в дозах, соответствующих концентрациям примерно равным концентрациям, воздействующим на человека на основе AUC. Эффекты у крыс-самцов были обратимы после 8 недель с момента последнего применения апалутамида.

В предварительном исследовании токсичности на эмбриофетальное развитие у крыс, апалутамид вызывал токсичность для развития плода при пероральном приеме в дозах 25, 50 или 100 мг/кг/день в течение всего периода органогенеза (6-20 дни гестации). Эти дозы привели примерно к 2-, 4- и 6-кратному системному воздействию, соответственно, на основе AUC, по сравнению с воздействием на людей при дозе 240 мг/день. Результаты включали небеременных самок при дозе 100 мг/кг/день и эмбриофетальную летальность (рассасывание) при дозах ≥ 50 мг / кг / день, уменьшение аногенитального расстояния плода и деформированный гипофиз (более округлая форма) при ≥ 25 мг/кг/день. Вариации скелета (неокостеневшие фаланги, дополнительные короткие груднопоясничные ребра и/или аномалии подъязычной кости) также отмечались при дозах ≥ 25 мг/кг/день, без влияния на среднюю массу плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMC-AS) или гипромеллозы ацетата сукцинат

Дихлорметан (метиленхлорид) (испаряется в процессе производства, не присутствует в конечном продукте)

Метанол (испаряется в процессе производства, не присутствует в конечном продукте)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия кроскармеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай® П 85F210036 зеленый

Спирт поливиниловый частично гидролизованный

Титана диоксид (E171)

Макрогол/полиэтиленгликоль

Тальк

Железа оксид желтый (E172)

Железа оксид черный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 12 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/полихлортрифторэтиленовой и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вклеивают в картонную обложку.

По одной картонной обложке (24 таблетки) помещают в пенал из картона.

По 5 пеналов из картона (5 x 24 таблетки) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Любой неиспользованный остаток лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

e-mail: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№024698

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21 августа 2020 г

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2021 ж. «10» Қараша
№ N044652 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

▼ Дәрілік препарат қауіпсіздік туралы жаңа мәліметтерді тез анықтауға ықпал ететін қосымша мониторингілеуге жатады. Бұл қысқа мерзімде қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды өтінеміз.

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Эрлеада, үлбірлі қабықпен қапталған 60 мг таблеткалар.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Апалутамид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетка құрамында

белсенді зат – апалутамид, 60 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Ұзынша пішінді, сәл сарғыш-жасыл түстен сұр-жасыл түске дейін үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында "AR 60" өрнегі бар таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

- метастаздардың даму қаупі жоғары ересек еркектердің қуықасты безінің метастаздық емес кастрациялық-резистентті обыры (ҚБмЕКРО) (5.1-бөлімді қараңыз);

- ересек еркектерде андроген-депривациялық терапиямен (АДТ) біріктірілімде қуықасты безінің метастаздық гормонсезімтал обыры (ҚБМГСО) (5.1-бөлімді қараңыз)

4.2 Дозалану режимі және қолдану тәсілі

Апалутамидпен емдеу қуықасты безі обырын емдеуде тәжірибесі бар мамандардың бастамасымен жүргізілуі және солардың бақылауында болуы тиіс.

Дозалау режимі

Ұсынылатын доза күніне бір рет пероральді қабылданатын 240 мг (60 мг-дан төрт таблетка) құрайды.

Хирургиялық кастрация жүргізілмеген пациенттерді емдеу кезінде гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) аналогымен медициналық кастрацияны жалғастыру керек.

Егер препараттың дозасы қабылданбаса, өткізіп алынған дозаны сол күні мүмкіндігінше тезірек қабылдап, келесі күні препаратты әдеттегі қабылдау кестесіне оралу керек. Өткізіп алған дозаны толтыру үшін қосымша таблеткаларды қабылдауға болмайды.

Егер пациентте ≥ 3 дәрежелі уыттылық немесе көтере алмайтын жағымсыз реакция дамиды болса, емдеуді түпкілікті тоқтатпай, уыттылық симптомдары ≤ 1 дәрежелі немесе бастапқы деңгейге дейін жақсарғанша тоқтата тұру керек, содан кейін, емдеуді егер бұл мақсатқа сай болса, сол дозамен немесе төмендетілген дозамен (180 мг немесе 120 мг) жалғастыру керек. Ең көп таралған жағымсыз реакциялар туралы ақпаратты 4.8- бөлімнен қараңыз.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балаларға апалутамидті қолдану бойынша тиісті деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерге дозаны түзету қажет емес (5.1 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының бастапқы жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (Чайлд-Пью А және В класы, тиісінше).

Эрлеада пациенттердің осы тобында деректердің болмауы себебінен және апалутамид негізінен бауыр арқылы шығарылуына байланысты бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге ұсынылмайды (5.2-бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге сақ болу қажет, өйткені пациенттердің осы тобында апалутамидті қолдану бойынша зерттеулер жүргізілмеген (5.2-бөлімді қараңыз). Егер емдеу басталса, пациенттерді 4.8-бөлімде аталған жағымсыз реакциялардың пайда болуына және «Дозалану режимі және қолдану тәсілі» 4.2-бөліміне сәйкес дозаны төмендету қажеттілігіне бақылау керек

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Таблеткаларды бүгіндей жұту керек, таблеткаларды қабылдау уақыты тамақ ішуге байланысты емес.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- жүкті әйелдер немесе ұрпақ өрбіту әлеуеті сақталған әйелдер (4.6-бөлімді қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және пайдалану кезіндегі сақтандыру шаралары

Құрысулар

Эрлеада препаратын анамнезінде құрысулар немесе басқа да бейімділік факторлары бар пациенттерге, мидың бастапқы жарақатын, жақында болған инсультті (бір жыл ішінде), мидың бастапқы ісіктерін немесе мидағы метастаздарды қоса, бірақ шектелмей, қолдану ұсынылмайды. Егер Эрлеада препаратымен емдеу кезінде құрысулар дамыса, емдеуді жаңарту мүмкіндігінсіз тоқтату керек. Конвульсиялық шекті төмендететін қатар жүретін дәрілік заттарды алатын пациенттерде құрысулар қаупі артуы мүмкін.

Екі рандомизацияланған зерттеулерде (SPARTAN және TITAN) құрысулар апалутамид қабылдаған пациенттердің 0.6%-ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 0.2%-ында байқалды. Осы зерттеулерден құрысулар немесе анамнезінде құрысулардың дамуына бейім факторлары бар пациенттер шығарылды.

Құрысуды бастан өткерген пациенттерге Эрлеада препаратын қайта тағайындаудың клиникалық тәжірибесі жоқ.

Құлаулар және сынулар

Апалутамид алған пациенттерде құлауы мен сынуы байқалды (4.8-бөлімді қараңыз). Сынулар мен құлау қаупін Эрлеада препаратын қолдануды бастағанға дейін бағалау және емдеудің белгіленген принциптеріне сәйкес сынықтардың мониторингі мен профилактикасын жалғастыру, сондай-ақ сүйек тінін нығайтуға бағытталған препараттарды тағайындау қажеттілігін қарастыру керек.

Жүректің ишемиялық аурулары және ми қан айналымының ишемиялық бұзылыстары
Апалутамидпен ем қабылдаған пациенттерде жүректің ишемиялық аурулары және ми қан айналымының ишемиялық бұзылулары байқалды (4.8-бөлімді қараңыз). Пациенттердің көпшілігінде жүректің ишемиялық ауруларының/ми қан айналымының бұзылуының қауіп факторлары байқалды.

Пациенттердің жай-күйін жүректің ишемиялық ауруы және ми қан айналымының ишемиялық бұзылыстарының белгілері мен симптомдарының байқалуы тұрғысынан бақылау қажет. Артериялық гипертензия, қант диабеті немесе дислипидемия сияқты қауіп факторларын жүргізуді емдеу стандарттарына сәйкес оңтайландыру керек.

Басқа дәрілік заттармен бірге қолдану

Апалутамид ферменттердің күшті индукторы болып табылады және көптеген кеңінен қолданылатын дәрілік препараттардың тиімділігін жоғалтуға әкелуі мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз). Осы себепті, апалутамидпен емдеуге бастамаланған кезде қатар қолданатын дәрілік заттарды қолдануды қайта қарау керек. Жалпы алғанда, егер олардың емдік әсері пациент үшін үлкен маңызға ие болса және егер плазмадағы тиімділік немесе концентрация мониторингі негізінде дозаны түзету қиын болса, апалутамидті көптеген метаболизмдік ферменттердің немесе тасымалдаушы ақуыздардың сезімтал субстраттары болып табылатын дәрілік заттармен бірге қолданудан аулақ болу керек (4.5-бөлімді қараңыз).

Апалутамидті варфаринмен және кумарин тәрізді антикоагулянттармен бірге қолданудан аулақ болу керек. Егер Эрлеада препараты СУР2С9 (варфарин немесе аценокумарол сияқты) арқылы метаболизденетін антикоагулянтпен бірге тағайындалса, халықаралық қалыптасқан қатынастарға (ХҚҚ) қосымша мониторинг жүргізу керек (4.5-бөлімді қараңыз).

Жақында болған жүрек-қантамыр аурулары

Соңғы 6 ай ішінде ауырған, клиникалық елеулі жүрек-қантамырлары аурулары, оның ішінде ауыр / тұрақсыз стенокардиясы, миокард инфарктісі, жүрек функциясының симптоматикалық іркілген жеткіліксіздігі, артерия немесе вена тромбоэмболиясы бар (мысалы, өкпе артериясының эмболиясы, ми қанайналымының жедел бұзылуы, оның ішінде ми қанайналымының өтпелі бұзылуы) немесе клиникалық елеулі қарыншалық аритмиялары бар пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Тиісінше, осы пациенттер де апалутамидті қолдану қауіпсіздігі анықталмаған. Эрлеада препаратын клиникалық маңызды жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерге тағайындағанда гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия немесе кардиометаболизмнің басқа да бұзылулары сияқты қауіп факторларына мониторинг жүргізу керек (4.8-бөлімді қараңыз). Қажет болған жағдайда, Эрлеада препаратымен емдеуді бастағаннан кейін белгіленген емдеу стандарттарына сәйкес көрсетілген жағдайларға профилактика жүргізу керек.

Андроген-депривациялық терапия QT аралығының ұзаруына әкелуі мүмкін

QT аралығының ұзаруы қаупі бар немесе анамнезінде QT ұзартылған аралығы бар пациенттерде және QT аралығының ұзаруына әкелуі мүмкін қатар қолданатын дәрілік заттарды алатын пациенттерге (4.5-бөлімді қараңыз) Эрлеада препаратын қолдану басталғанға дейін дәрігер пайда/қауіптің арақатынасын, оның ішінде екі бағытты тахикардияның (Torsade de pointes) даму ықтималдығын бағалауы тиіс.

4.5 Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Апалутамидтің шығарылуы және оның N-дезметилапалутамид белсенді метаболитінің тепе-тең күйде түзілуі СҮР2С8 және СҮР3А4 тең дәрежеде шектеледі. Препараттың СҮР2С8 немесе СҮР3А4 тежегіштерімен немесе индукторларымен өзара әрекеттесуі нәтижесінде олардың жалпы әсерінің клиникалық елеулі өзгерістері күтілмейді. Апалутамид ферменттер мен тасымалдаушы ақуыздардың индукторы болып табылады және кеңінен қолданылатын көптеген дәрілік препараттардың шығарылуын тездетуі мүмкін.

Басқа дәрілік препараттардың апалутамидтің концентрациясына әсері

СҮР2С8 тежейтін дәрілік заттар

СҮР2С8 апалутамидті шығаруға және оның белсенді метаболитінің түзілуіне қатысады. Апалутамидтің C_{max} дәрілік өзара әрекеттесуін зерттеуде 21%-ға төмендеді, ал АUC гемфиброзилмен (СҮР2С8 күшті тежегішімен) апалутамидтің 240 мг бір реттік дозасын бірге қабылдағаннан кейін 68%-ға артты. Белсенді қосылыстар үшін (апалутамид плюс тиімділікке түзетумен белсенді метаболит) C_{max} 21 %-ға төмендеді, ал АUC 45 %-ға артты. Егер Эрлеада препараты СҮР2С8 күшті тежегішімен (мысалы, гемфиброзил, клопидогрел) бірге қолданылса бастапқы дозаны түзету қажет емес, бірақ көтере алмаушылық негізінде Эрлеада препаратының дозасын төмендету қажеттілігін қарастырған жөн (4.2-бөлімді қараңыз). СҮР2С8 әлсіз немесе орташа тежегіштерінің апалутамид концентрациясына әсер етуі күтілмейді.

СҮР3А4 тежейтін дәрілік заттар

СҮР3А4 апалутамидтің элиминациясына және оның белсенді метаболитінің түзілуіне қатысады. C_{max} апалутамидтің дәрілік өзара әрекеттесуін зерттеуде 22% төмендеді және АUC Эрлеада препаратының 240 мг бір реттік дозасын итраконазолмен (СҮР3А4 күшті тежегішімен) бірге қабылдағаннан кейін ұқсас болды. Белсенді қосылыстар үшін (апалутамид плюс тиімділікке түзетумен белсенді метаболит) C_{max} 22%-ға төмендеді, ал АUC ұқсас қалпында қалды. Эрлеада препаратын СҮР3А4 күшті тежегішімен (мысалы, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин) бірге қолданғанда дозаны бастапқы түзету талап етілмейді, бірақ көтере алмаушылық негізінде Эрлеада препаратының дозасын төмендету қажеттілігін қарастыру керек (4.2-бөлімді қараңыз). Әлсіз немесе орташа СҮР3А4 тежегіштерінің апалутамид концентрациясына әсері күтілмейді.

СҮР3А4 немесе СҮР2С8 индукциялайтын дәрілік заттар

In vivo СҮР3А4 немесе СҮР2С8 индукторларының апалутамид фармакокинетикасына әсеріне бағалау жүргізілген жоқ. СҮР3А4 немесе СҮР2С8 күшті тежегіштерімен, СҮР3А4 немесе СҮР2С8 индукторларымен дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу нәтижелері негізінде апалутамид пен оның белсенді заттарының фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер ету күтілмейді, осыған байланысты Эрлеада препаратын СҮР3А4 немесе СҮР2С8 индукторларымен бірге қолданған кезде дозаны түзету талап етілмейді.

Апалутамидтің басқа дәрілік препараттардың концентрациясына әсері

Апалутамид ферменттердің күшті индукторы болып табылады және көптеген ферменттер мен тасымалдаушы ақуыздардың синтезін күшейтеді; осы себепті ферменттердің немесе тасымалдаушы ақуыздардың субстраттары болып табылатын кеңінен қолданылатын көптеген дәрілік заттармен өзара әрекеттесуді күту керек. Олардың плазмалық концентрациясының айтарлықтай төмендеуі мүмкін, бұл клиникалық әсердің жоғалуына немесе төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Белсенді метаболиттердің жоғары пайда болу қаупі бар.

Дәрілік препаратты метаболіздейтін ферменттер

In vitro зерттеуі апалутамид пен N-дезметилапалутамидтің әлсіз/күшті СҮР3А4 және СҮР2В6 индукторлары, СҮР2В6 және СҮР2С8 әлсіз тежегіштері және СҮР2С9, СҮР2С19 және СҮР3А4 әлсіз тежегіштері болып табылатынын көрсетті. Терапиялыққа жақын концентрацияларда апалутамид және N-дезметилапалутамид СҮР1А2 және СҮР2Д6 әсер етпейді. *In vivo* апалутамидтің СҮР2В6 субстраттарына әсерін бағалау

жүргізілген жоқ және қазіргі уақытта жиынтық әсері белгісіз. СYP2B6 субстраттарын (мысалы, эфавиренз) Эрлеада препаратымен бірге қолданған кезде жанама реакциялардың пайда болуына және субстрат тиімділігінің жоғалуына бақылауды жүзеге асыру қажет, сондай-ақ плазмадағы оңтайлы концентрацияны ұстап тұру үшін субстрат дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Апалутамид СYP3A4 және СYP2C19 күшті индукторы және СYP2C9 әлсіз индукторы болып табылады. "Коктейльдік" қоспаны қолданумен дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеуде Эрлеада препаратын СYP сезімтал субстраттарының бір реттік пероральді дозаларымен бірге қолдану мидазолам АUC 92%-ға төмендеуіне (СYP3A4 субстраты), омепразолдың АUC 85% - ға төмендеуіне (СYP2C19 субстраты) және варфариннің АUC 46%-ға төмендеуіне (СYP2C9 субстраты) әкелді. Эрлеада препараты СYP2C8 субстраты концентрациясының клиникалық маңызды өзгерістеріне әкелмеген. Эрлеада препаратын негізінен СYP3A4 (мысалы, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), СYP2C19 (мысалы, диазепам, омепразол) немесе СYP2C9 (мысалы, варфарин, фенитоин) метаболизденетін дәрілік заттармен бірге қолдану осы дәрілік препараттардың концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Мүмкіндігінше осы дәрілік заттарды ауыстыру немесе дәрілік препаратты қабылдауды жалғастырған жағдайда тиімділігін жоғалту мәніне бағалау жүргізу ұсынылады. Эрлеада препаратын варфаринмен бірге қабылдаған кезде ХҚҚ бақылау керек.

СYP3A4 апалутамид индукциясы УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT) ядролық прегнан-Х-рецепторды (PXR) белсендіру арқылы да индукциялануы мүмкін деп болжайды. Эрлеада препаратын UGT субстраттары болып табылатын дәрілік заттармен (мысалы, левотироксин, вальпрой қышқылы) бірге қолдану осы дәрілік заттардың концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. UGT субстраттарын Эрлеада препаратымен бірге қолданған жағдайда субстрат тиімділігінің жоғалуына бағалау жүргізу қажет және плазмадағы оңтайлы концентрацияларды ұстап тұру үшін субстрат дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Дәрілік препаратты тасымалдаушылар

Клиникалық жағдайларда апалутамид әлсіз индуктор Р-гликопротеин (P-gp), сүтбезі обырының резистенттілік ақуызы (BCRP) және 1B1 органикалық аниондардың тасымалдаушы полипептидінің (OATP1B1) қасиеттерін көрсетті. Дәрілік препараттар қоспасын қолданумен дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу Эрлеада препаратын субстраттың сезімтал тасымалдаушыларының бір реттік пероральді дозаларымен бірге қолдану фексофенадиннің АUC (P-gp субстраты) 30%-ға төмендеуіне және розувастатиннің АUC 41%-ға (BCRP / OATP1B1 субстраты) төмендеуіне алып келетінін көрсетті, бірақ C_{max} мәніне әсер етпейді. Эрлеада препаратын P-gp субстраттары болып табылатын дәрілік заттармен (мысалы, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), BCRP немесе OATP1B1 (мысалы, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид) бірге қолдану осы дәрілік заттардың концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін. P-gp, BCRP немесе OATP1B1 субстраттарын Эрлеада препаратымен бірге қолданған кезде субстрат тиімділігінің жоғалуына бағалау жүргізу қажет және плазмадағы оңтайлы концентрацияларды қолдау үшін субстрат дозасын түзету қажет.

In vitro деректері негізінде 2 (OCT2) органикалық катиондар тасымалдаушысының, 3 (OAT3) органикалық аниондар тасымалдаушысының және көптеген резистенттілік ақуызының және токсиндердің (MATE) апалутамидпен және оның N-дезметил метаболитімен шығарылуы ықтималдығы жоққа шығарылмайды. *In vitro* 1 (OAT1) органикалық аниондар тасымалдаушысының тежелуі байқалмады.

ГнРГ аналогы

Лейпролид ацетатын (ГнРГ аналогы) алған ҚБМГСО бар пациенттерде Эрлеада препаратымен бір мезгілде қолдану лейпролидтің тепе-теңдік күйіндегі экспозициясына айқын әсер еткен жоқ.

QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттар

Андроген-депривациялық ем QT аралығының ұзаруына алып келуі мүмкін болғандықтан, Эрлеада препаратын QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттармен немесе IA класты (мысалы, хинидин, дизопирамид) немесе III класты (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) сияқты екі бағытты ұршық тәрізді қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін аритмияға қарсы дәрілік заттар, аритмияға қарсы дәрілік заттармен, метадон, моксифлоксацин, антипсихотиктер (мысалы, галоперидол) және т. б. дәрілік препараттармен бірге қолдануға мұқият бағалау жүргізу керек (4.4-бөлімді қараңыз).

Балалар

Дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу ересектерде ғана жүргізілді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Спермада апалутамидтің немесе оның метаболиттерінің болуы туралы сенімді деректер жоқ. Эрлада ұрықтың дамуына жағымсыз әсер етуі мүмкін. Репродуктивті жастағы әйелмен жыныстық қарым-қатынасты жоспарлайтын пациенттерге Эрлеада препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 3 ай бойы және емдеу кезінде контрацепцияның тиімділігі жоғары әдісімен бірге мүшеқап пайдаланған жөн.

Жүктілік

Эрлеада препаратын жүкті әйелдерге немесе жүкті болу әлеуеті сақталған әйелдерге қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз). Жануарлардағы репродуктивті зерттеулердің деректері мен әсер ету механизмінің негізінде Эрлеада препараты шарананың дамуына зиян келтіруі және жүкті әйелдер қабылдағанда жүктіліктен тоқтатуына әкелуі мүмкін. Жүкті әйелдерге Эрлеада препаратын қолдану туралы деректер жоқ.

Бала емізу

Апалутамидтің/метаболиттердің ана сүтіне бөлінуі белгісіз. Еметін бала үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды. Эрлеада препаратын бала емізу кезінде қолдануға болмайды.

Фертильділігі

Жануарларға жүргізілген зерттеулер нәтижелеріне сүйене отырып, Эрлеада препараты ұрпақ өрбіту жасындағы еркектерде фертильділік деңгейін төмендетуі мүмкін (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Эрлеада көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз әсер етеді. Алайда, Эрлеада препаратын қабылдайтын пациенттерде құрысулар байқалды. Пациенттер көлік құралдарын басқаруға және механизмдермен жұмыс істеуге қатысты осы қауіп туралы хабардар болуы тиіс.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Жағымсыз реакциялардың арасында жиі шаршау (26%), тері бөртпелері (26% кез келген дәрежедегі және 6% 3 немесе 4-дәрежедегі), гипертензия (22%), ысыну (18%), артралгия (17%), диарея (16%), ұстама (13%) және дене салмағының төмендеуі (13%) байқалады. Басқа жағымсыз реакциялардың қатарына сынықтар (11%) және гипотиреоз (8%) жатады.

Клиникалық зерттеулер кезінде байқалған жағымсыз реакциялар жиілік санатына сәйкес төменде келтірілген. Жағымсыз реакциялардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Жиіліктің әрбір санатында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен ұсынылған.

1-кесте: Клиникалық зерттеулерде тіркелген жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс	Жағымсыз реакция және жиілік ^a
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	<i>жиі:</i> гипотиреоз ^b
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	<i>жиі:</i> гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<i>жиі:</i> дисгевзия, ми қан айналымының ишемиялық бұзылыстары ^c
	<i>жиі емес:</i> құрысулар ^d (4.4-бөлімді қараңыз)
Жүрек тарапынан бұзылулар	<i>жиі:</i> жүректің ишемиялық ауруы ^e
	<i>белгісіз:</i> QT аралығының ұзаруы (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз)
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<i>өте жиі:</i> ысыну, гипертензия
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<i>өте жиі:</i> диарея
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<i>өте жиі:</i> тері бөртпесі ^f
	<i>жиі:</i> қышыну, алопеция
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	<i>өте жиі:</i> сыну ^h , артралгия
	<i>жиі:</i> бұлшықет түйілуі
	<i>белгісіз:</i> уытты эпидермальді некролиз ^g
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	<i>өте жиі:</i> шаршау
Зерттеулер	<i>өте жиі:</i> салмақ жоғалту
Жарақаттар, уланулар және емшара асқынулары	<i>өте жиі:</i> құлау

^a Жағымсыз реакциялардың ұсынылған жиілігі клиникалық зерттеулердің плацебо-бақыланатын кезеңіне негізделген

^b Гипотиреоз, қандағы тиреотропты гормон деңгейінің жоғарылауы, тироксиннің төмендеуі, аутоиммунды тиреоидит, бос тироксин деңгейінің төмендеуі, трийодтиронин деңгейінің төмендеуі.

^c Өтпелі ишемиялық шабуылды, ми қан айналымының жедел бұзылуын, ми қан айналымының бұзылуын, ишемиялық инсультті, күретамырдың атеросклерозын, күретамырдың стенозын, гемипарезді, лакунарлы инфаркті, лакунарлы инсультті, мидың тромбоздық инфарктісін, тамырлы энцефалопатияны, мишық инфарктін, церебральді инфаркт пен церебральді ишемияны қамтиды.

^d Тілді тістеп алуды қамтиды.

^e Стенокардияны, тұрақсыз стенокардияны, миокард инфарктісін, жедел миокард инфарктісін, коронарлық артерия окклюзиясын, коронарлық артерия стенозын, жедел коронарлық синдромын, коронарлық артерия атеросклерозын, жүрек стресстестінің бұзылуын, тропониннің жоғарылауын, миокард ишемиясын қамтиды.

^f "Тері бөртпесі" бөлімін "Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы" бөлімінен қараңыз.

^h Қабыртқа сынуы, бел омыртқаларының сынуы, омыртқаның компрессиялық сынуы, омыртқа бағанасының сынуы, аяқ басының сынуы, ортанжіліктің сынуы, иық сүйегінің сынуы, кеуде омыртқаларының сынуы, қолдың сынуы, сегізкөздің сынуы, алақан сүйектерінің сынуы, қасаға сүйегінің сынуы, ұршық ойығының

сынуы, тобық буынының сынуы, компрессиялық сынулар, қабыртқа шеміршектерінің сынуы, бет қаңқасы сүйектерінің сынуы, аяқ сүйектерінің сынуы, остеопороздық сыну, білезік сүйектерінің сынуы, жұлынып сыну, кіші жіліншіктің сынуы, құйымшақтың сынуы, жамбас сүйектерінің сынуы, кәріжіліктің сынуы, төстің сынуы, стресстік сыну, жарақаттық сыну, омыртқаның мойын бөлігінің сынуы, жамбас мойынының сынуы, үлкен жіліншіктің сынуы. Төменде қараңыз.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Тері бөртпесі

Апалутамидті қолдануға байланысты тері бөртпелері көбінесе макулярлы немесе макуло-папулезді деп сипатталады. Тері бөртпелеріне макулярлы папулезді бөртпелер, жайылған бөртпелер, есекжем, қыштын бөртпелер, макулярлы бөртпелер, конъюнктивит, мультиформалы эритемалар, папулезді бөртпелер, терінің қатпарлануы, гениталий бөртпелері, эритематозды бөртпелер, стоматит, күлдіреуіктер, папулалар, пемфигоид, тері эрозиясы, дерматит және везикулярлы бөртпелер кіреді. Тері бөртпесі түріндегі жағымсыз реакция апалутамидті қабылдаған пациенттердің 26%-ында тіркелген. 3-дәрежелі тері бөртпелері (дене беткейі > 30% ауданын [ДБА] зақымдануымен) апалутамидпен ем алған пациенттердің 6%-ында байқалған.

Тері бөртпесі пайда болғанға дейінгі уақыт медианасы 83 күнді құрады. Пациенттердің 78%-ында бөртпе жазылды, бөртпе жазылғанға дейін уақыт медианасы 78 күнді құрады. Жергілікті кортикостероидтер, пероральді антигистаминді препараттар сияқты дәрілік препараттар пайдаланылды және пациенттердің 19%-ы жүйелі кортикостероидтер қабылдады. Тері бөртпесі бар пациенттердің арасында терапия 28% жағдайда тоқтатылды және препарат дозасы 14% жағдайда төмендеді (4.2-бөлімді қараңыз). Емдеу тоқтатылған пациенттердің 59%-ында тері бөртпесі қайта пайда болды. Тері бөртпесі тері бөртпесі көріністелген пациенттердің 7% - ында апалутамидтің тоқтатылуына себеп болды.

Құлау және сыну

ARN-509-003 зерттеуінде сынықтар апалутамид алған пациенттердің 11.7%-ында және плацебо алған пациенттердің 6.5%-ында байқалды. Екі топтағы пациенттердің жартысында сыныққа дейін 7 күн ішінде құлау жағдайлары байқалды. Апалутамид қабылдаған пациенттердің 15.6% - ында плацебо қабылдаған пациенттердің 9.0% - бен салыстырғанда құлдырау сипатталған (4.4-бөлімді қараңыз).

Жүректің ишемиялық аурулары және ми қан айналымының ишемиялық бұзылыстары

ҚБмЕКРО бар пациенттерде рандомизацияланған зерттеуде (SPARTAN) жүректің ишемиялық аурулары апалутамидпен ем қабылдаған пациенттердің 4% - ында және плацебо ем қабылдаған пациенттердің 3% - ында байқалды. ҚБМГСО бар пациенттерде рандомизацияланған зерттеуде (TITAN) жүректің ишемиялық аурулары апалутамидпен ем қабылдаған пациенттердің 4% - ында және плацебо ем қабылдаған пациенттердің 2% - ында байқалды. SPARTAN және TITAN зерттеулерін жүргізу барысында апалутамид қабылдаған 6 пациент (0.5%) және плацебо қабылдаған 2 пациент (0.2%) жүректің ишемиялық ауруынан қайтыс болды (4.4 бөлімді қараңыз). SPARTAN зерттеуінде ми қан айналымының ишемиялық бұзылыстары апалутамид қабылдаған пациенттердің 4% - ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 1% - ында апалутамид үшін 32.9 ай және плацебо үшін 11.5 ай орташа экспозициямен байқалды (жоғарыдан қараңыз). TITAN зерттеуінде ми қан айналымының ишемиялық бұзылулары бар пациенттердің арақатынасы апалутамид тобында (1.5%) және плацебо тобында (1.5%) ұқсас болды. SPARTAN және TITAN зерттеулерінде ми қан айналымының ишемиялық бұзылуы апалутамид қабылдаған екі пациенттің өліміне себеп болды (0.2%); плацебо қабылдаған пациенттер арасында өлім-жітім тіркелген жоқ (4.4 бөлімді қараңыз).

Гипотиреоз

Гипотиреоз туралы апалутамидпен ем алған пациенттердің 8%-ында және плацебо алған пациенттердің 2%-ында әрбір 4 ай сайын тиреотропты гормон (ТТГ) деңгейін бағалау негізінде хабарланған. 3 немесе 4-дәрежелі жағымсыз құбылыстар байқалған жоқ. Гипотиреоз ертеректе апалутамид тобында тиреотропты гормондармен гормональді орын басу емін қабылдаған пациенттердің 30%-ында және плацебо тобында 3%-ында байқалды. Тиреотропты гормональді орын басу емін алмаған пациенттердің арасында гипотиреоз апалутамид қабылдаған пациенттердің 7%-ында және плацебо қабылдаған пациенттердің 2%-ында байқалды. Клиникалық көрсеткіштер болған жағдайда тиреотропты гормондармен алмастыру терапиясы басталуы немесе олардың дозасы өзгертілуі тиіс (4.5-бөлімді қараңыз).

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинаудың ұлттық жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеу кеңесі беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Апалутамидпен артық дозаланғанда белгілі ерекше антидоты жоқ. Артық дозаланғанда, Эрлеада препараттың қабылдауды тоқтату және уыттылықтың клиникалық көріністері төмендегенге немесе жойылғанға дейін жалпы қолдау шараларын бастау керек. Артық дозаланғанда жағымсыз әсерлер әлі байқалмады, бұл реакциялар 4.8-бөлімде аталған жанама реакцияларға ұқсас болады деп күтілуде.

5 ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Эндокриндік ем. Гормондар антагонистері және олардың аналогтары. Антиандрогендер. Апалутамид.
АТХ коды L02BB05

Әсер ету механизмі

Апалутамид – бұл андрогендік рецептордың (АР) ауызша селективті тежегіші, ол лиганд-байланыстырушы АР доменімен тікелей байланысады. Апалутамид АР-ның ядролық транслокациясын болдырмайды, ДНҚ байланысын тежейді, АР-жанама транскрипциясын тежейді және андрогендердің рецепторларының агонисі ретінде белсенділігі жоқ. Апалутамидпен емдеу ісік жасушаларының пролиферациясын төмендетеді және апоптозды арттырады, бұл ісікке қарсы елеулі белсенділікке әкелді. Негізгі метаболиті, N-дезметилапалутамид, *in vitro* апалутамидтің үштен бір белсенділігіне ие.

Фармакодинамикалық әсерлері

Жүрек электрофизиологиясы

QTc аралығына 240 мг апалутамидтің бір реттік дозасының әсері ҚБҚРО бар бір топта 45 пациенттің қатысуымен QT аралығын бір ашық бақыланбайтын көп орталықты зерттеуде бағаланды. Базалық желіге қатысты QTcF өте жоғары орташа өзгеруі тепе-тең жағдайда 12.4 мс құрады (2-жақты СА 90%: 16.0 мс жоғарғы шегі). QT - экспозицияны талдауы апалутамид және оның белсенді метаболиті үшін концентрацияға тәуелді QTcF аралығының ұзаруын көрсетеді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Апалутамидтің тиімділігі мен қауіпсіздігі 3 фазаның екі рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеулерінде, ARN-509-003 (ҚБмеКРО) және 56021927PCR3002 (ҚБМГСО) зерттелді.

ТІТАН: метастаздық гормонсезімтал простата обыры (ҚБМГСО)

ТІТАН – рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын халықаралық көп орталықты клиникалық зерттеу, онда тәулігіне бір рет пероральді 240 мг дозада апалутамидті (N = 525) немесе тәулігіне бір рет алған плацебо (N = 527) ҚБМГСО (1:1) бар 1052 пациент рандомизацияланған.

Технеция ^{99m} көмегімен сүйектерді сканерлеу кезінде барлық пациенттерде кем дегенде бір сүйекте метастаз болуы керек. Егер метастаздың орны лимфа түйіндерімен немесе ішкі ағзалармен (мысалы, бауыр немесе өкпе) шектелсе, пациенттер шығарылды. ТІТАН зерттеуіндегі барлық пациенттер ГнРГ-мен бірге емделді немесе бұрын екі жақты орхидэктомия жасалды. Пациенттердің шамамен 11% - ы бұрын доцетакселмен ем қабылдаған (ең көбі 6 цикл, соңғы дозасы ≤2 ай рандомизацияға дейін және рандомизацияға дейін сақталған жауап). Шығару критерийлері миға белгілі метастаздарды қамтыды; келесі буынның басқа антиандрогендерімен (мысалы, энзалутамидпен), СУР17 тежегіштерімен (мысалы, абиратерон ацетаты), иммунотерапиямен (мысалы, сипулеуцел-Т), радиофармацевтикалық агенттермен немесе простата обырын емдеудің басқа әдістерімен алдын ала емдеу; немесе анамнездегі құрысулар немесе құрысулардың дамуына бейім жағдайлар. Пациенттер диагноз қойылған сәтте Глисон шкаласы бойынша, доцетакселді алдын ала пайдалану бойынша және географиялық аймақ бойынша стратификацияланды. Зерттеуге ҚБМГСО көлемі үлкен және аз пациенттер енгізілуі мүмкін.

Үлкен көлемді ауру висцеральды метастаздар және кем дегенде 1 сүйек зақымдануы немесе кем дегенде 4 сүйек зақымдануы, кем дегенде 1 омыртқа немесе жамбас сүйектерінен тыс сүйек зақымдануы ретінде анықталды. Шағын көлемді ауру үлкен көлемді аурудың анықтамасына сәйкес келмейтін сүйек зақымдануының болуы ретінде анықталды.

Төменде көрсетілген пациенттердің демографиялық деректері және аурудың бастапқы сипаттамалары емдеудің екі тобын салыстырғанда теңдестірілген. Жас медианасы 68 жас (43-94 диапазоны) және пациенттердің 23%-ы 75 жаста немесе одан жоғары болды. Пациенттерді нәсілдерге бөлген кезде 68%-ы европеидті нәсілдер, 22%-ы азиялық және 2%-ы қара нәсілдер болды. Пациенттердің 63%-ында ісік массасының үлкен көлемі, 37%-ында ісік массасының төмен көлемі байқалды. Пациенттердің 16%-ында бұрын хирургиялық араласу, простата аймағына сәулелік терапия немесе осы екі араласу да жүргізілген. Пациенттердің көпшілігінде Глисон шкаласы бойынша көрсеткіш 7 немесе одан жоғары (92%) құрады, пациенттердің 68% метастаздар дамығанға дейін бірінші буын анандрогенді препараттарымен емделген. Кастрацияға төзімділік критерийлері бастапқы деңгейде анықталмаса да, пациенттердің 94%-ы андроген-депривациялық емнің (АДТ) басынан апалутамидтің немесе плацебоньң бірінші дозасына дейін простатикалық спецификалық антиген (ПСА) деңгейінің төмендегенін көрсетті. Плацебо тобындағы барлық пациенттер, біреуінен басқасы, зерттеу басталған сәтте 0 немесе 1 Онкологтардың шығыс біріктірілген тобының (ECOG PS) шкаласы бойынша функционалдық статус көрсеткішімен сипатталды. Зерттелетін емді тоқтатқан пациенттердің арасында (плацебо үшін N = 271 және Эрлеада препараты үшін N = 170) екі топта да зерттеуге қатысуды тоқтатудың ең жиі себебі аурудың өршуі болды. Плацебо қабылдаған пациенттердің арасында келесі ісікке қарсы терапия Эрлеада препаратын қабылдаған пациенттер тобымен (54%) салыстырғанда пациенттердің көп санына (73%) қажет болды.

Тиімділіктің негізгі көрсеткіштері: жалпы өміршеңдік (лар) және рентгенологиялық үдеусіз өміршеңдік (pYӨ). ТІТАН зерттеу тиімділігі бойынша нәтижелер 2-кестеде және 1 және 2-суретте көрсетілген.

2-кесте: Тиімділік нәтижелеріне шолу – ITT- ҚБМГСО бар пациенттердің популяциясы (TITAN)

Соңғы нүкте	Эрлеада N=525	Плацебо N=527
Жалпы өміршеңдік		
Өлім жағдайлары (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, айлар (95% СА)	NE (NE, NE)	
Қауіптің арақатынасы (95% СА) ^a	0.671 (0.507, 0.890)	NE (NE, NE)
p ^b мәні	0.0053	
Рентгенологиялық үдеусіз өміршеңдік		
Аурудың өршуі немесе өлім (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, айлар (95% СА)	NE (NE, NE)	22.08 (18.46, 32.92)
Қауіптің арақатынасы (95% СА) ^a	0.484 (0.391, 0.600)	
p ^b мәні	<0.0001	

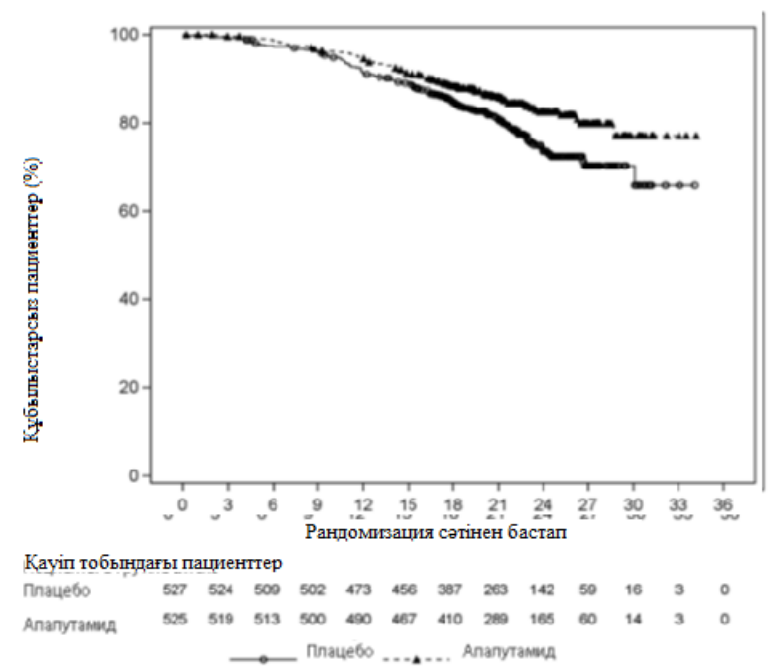
^a қауіптің арақатынасы пропорциональ қауіптердің стратификацияланған моделінің негізінде берілген. Қауіптің арақатынасы <1 белсенді емдеу пайдасын куәландырады.

^b p мәні Глисон шкаласы бойынша диагноз қою сәтінде (≤ 7 және >7), аймақ бойынша (Солтүстік Америка/Еуропа және басқа елдер) стратификациясымен лонгрантік тест негізінде және доцетакселді алдыңғы қолдану бойынша (алған және алмаған) ұсынылған.

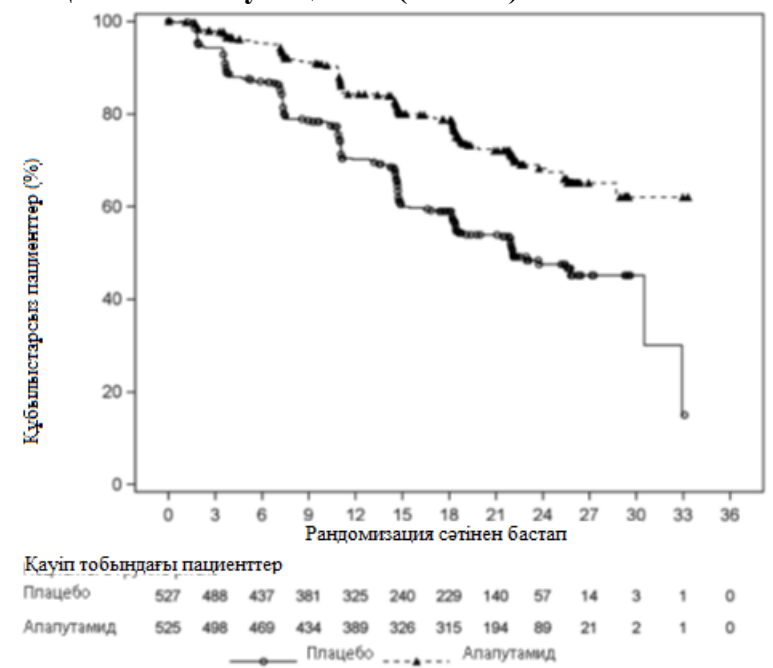
NE= бағалау мүмкін емес

ЖӨ және pYӨ статистикалық маңызды жақсаруы плацебо алу үшін рандомизацияланған пациенттермен салыстырғанда Эрлеада препаратын алу үшін рандомизацияланған пациенттерде көрсетілді. Пациенттердің әртүрлі кіші топтарындағы көрсеткіштердің тұрақты жақсаруы байқалды: ошақтардың үлкен және кіші көлемі бар аурулар кезінде, доцетаксел бұрын қолданылған және қолданылмаған кіші топтарда, жасы бойынша әртүрлі кіші топтарда (< 65 , ≥ 65 немесе ≥ 75 жас), ПСА бастапқы деңгейі медианадан жоғары және төмен кіші топтарда және сүйек ошақтарының әртүрлі саны бар кіші топтарда (≤ 10 немесе > 10).

1-сурет: Жалпы өміршеңдік (ЖӨ) бойынша Каплан-Майердің қисықтары; ITT- популяциясы ҚБМГСО (TITAN)



2-сурет: Рентгенологиялық үдеусіз өміршеңдік (pYӨ) бойынша Каплан-Майер қисықтары; ITT-ҚБМГСО популяциясы (TITAN)



Эрлеада препаратымен емдеу цитотоксикалық химиотерапияның (КҚ = 0.391, СА = 0.274, 0.558; $p < 0.0001$) басталуын статистикалық маңызды түрде кейінге қалдырды, бұл емдеу тобындағы пациенттер үшін плацебо тобымен салыстырғанда қауіптің 61% - ға төмендеуіне әкелді.

FACT-P шкаласы бойынша өлшенген функционалдық көрсеткіштердің нәтижелері Эрлеада мен плацебо топтары арасындағы айырмашылықты көрсеткен жоқ. SPARTAN: қуық асты безінің метастаздық емес кастрациялық-резистентті обыры (ҚБмеКРО)

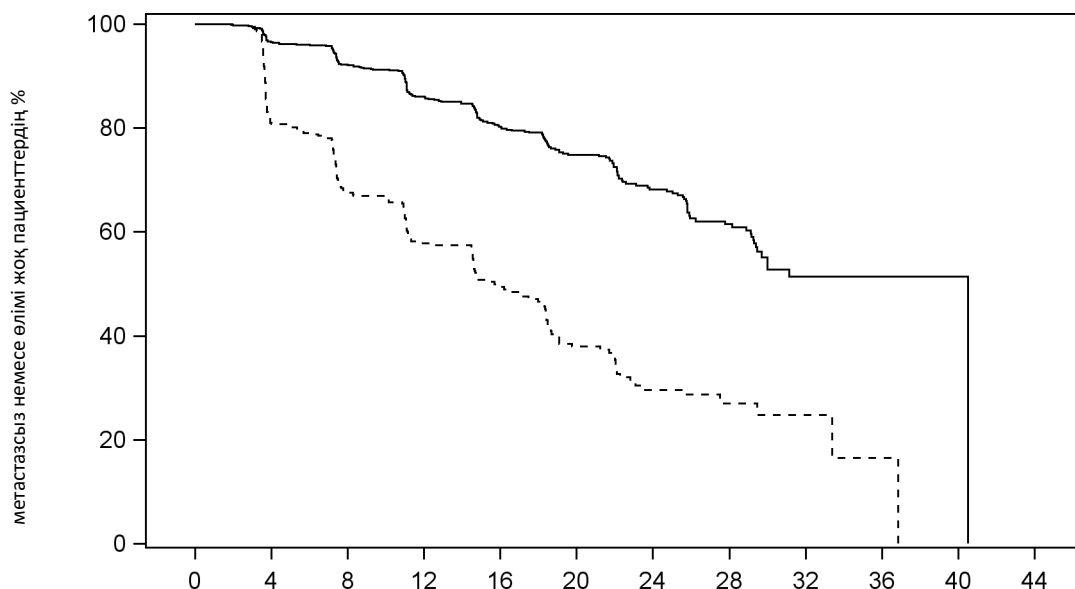
Жалпы алғанда, ҚБмеКРО 1207 пациент андроген-депривациялық терапиямен (АДТ) (дәрілік кастрация немесе хирургиялық кастрация) қатар немесе апалутамид күніне бір

рет 240 мг дозада пероральді қабылдау үшін 2:1 қатынасында немесе плацебо көп орталықты, салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеулерде (APH-509-003 зерттеу) рандомизацияланған. Простата-спецификалық антигеннің (ПСА) (PSADT) екі еселену уақыты енгізілген қатысушыларда ≤ 10 айды құрады, бұл қуықасты безі обырынан метастазданудың және өлімнің дереу даму қаупінің жоғары факторы болып саналады. Хирургиялық кастрация жасалмаған барлық пациенттер зерттеу кезінде үздіксіз АДТ алды. ПСА нәтижелері жасырылған және емдеуді тоқтату үшін пайдаланылмаған. Әрбір топқа рандомизацияланған қатысушылар уыттылыққа немесе тоқтатуға жол берілмейтін емнің жаңа түрі басталғанға дейін, жасырын режимде (BICR) визуальді әдістердің деректерін орталықтандырылған бағалау нәтижелерімен анықталған ауру үдегенге дейін емдеуді жалғастырды.

Пациенттердің келесі демографиялық деректері және аурудың бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында бөлінді. Орташа жас 74 жасты құрады (48-97 диапазоны) және қатысушылардың 26%-ы 80 және одан жоғары жаста болды. Зерттеу деректері бойынша, пациенттердің 66%-ы еуропеидті нәсілге, 5.6%-ы қара нәсілге, 12%-ы азиялық нәсілге және 0.2%-ы басқа нәсілдердің өкілдері болды. Екі топтағы пациенттердің 77%-ы бұрын қуық асты безіне хирургиялық араласу немесе сәулелік терапия алған. Пациенттердің көпшілігінде (81%) Глисон шкаласы бойынша көрсеткіш 7 немесе одан жоғары болды. Пациенттердің 15%-ында зерттеуге енгізілген кезде жамбас лимфа түйіндерінің мөлшері < 2 см болды. Пациенттердің 73%-ы алдыңғы терапияны бірінші буын антиандрогенді препараттармен алды; пациенттердің 69%-ы бикалутамид және пациенттердің 10%-ы флутамид алды. Барлық енгізілген пациенттерде жасырын режимде визуальдық әдістердің нәтижелерін орталықтандырылған бағалау деректері бойынша метастаздық емес кезең расталды және Онкологтардың шығыс біріктірілген тобының (ECOG PS) шкаласының көрсеткіші бойынша функционалдық статусы зерттеуге енгізу сәтінде 0 немесе 1 құрады.

Бастапқы соңғы нүкте ретінде рандомизация сәтінен бастап BICR кезінде расталған сүйектегі немесе жұмсақ тіндердегі алшақ метастаздардың алғашқы пайда болуына немесе кез келген себеппен (бұрын болған жағдайға байланысты) өлімге дейінгі уақыт ретінде анықталған метастазданусыз өміршеңдік пайдаланылды. Эрлеада препаратымен емдеу кезінде метастазданусыз өміршеңдік көрсеткіші айтарлықтай жақсарды. Эрлеада препараты алшақ метастаздардың салыстырмалы даму қаупін плацебомен салыстырғанда 70%-ға төмендетті (ҚҚ = 0.30; 95% СА: 0.24; 0.36; $p < 0.0001$). Эрлеада препаратын қолданған кезде метастазсыз өміршеңдік медианасы 41 айды, ал плацебо қолданған кезде 16 айды құрады (3-суретті қараңыз). Эрлеада препаратын қолданған кезде метастазсыз өміршеңдіктің тұрақты жақсаруы барлық алдын ала анықталған кіші топтарда, соның ішінде жасы, нәсілдік тиістілігі, аймағы, лимфатүйіндердің жағдайы, гормондық терапия курстарының алдыңғы санының, ПСА бастапқы көрсеткіші, ПСА екі еселену уақыты, ECOG бойынша бастапқы статус және сүйек тініне қатысты жанама әсер етпейтін препараттарды бастапқы пайдалану бойынша бөлінген кіші топтарда анықталды.

3-сурет: ARN-509-003 зерттеуіндегі Каплан-Мейердің метастазсыз (MFS) өміршеңдік қисықтары



Қауіп тобындағы пациенттер

Рандомизациядан өткен айлар

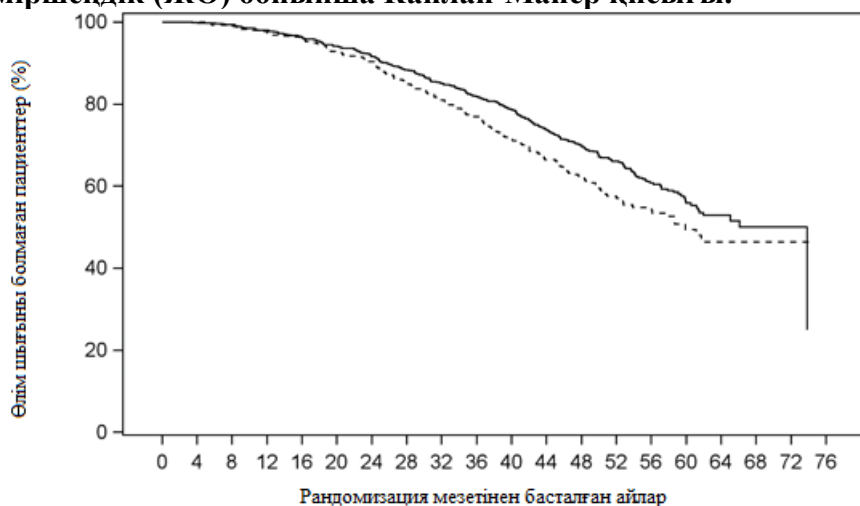
Плацебо	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Апалутамид	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

----- Плацебо ————— Апалутамид

Барлық деректерді назарға ала отырып, Эрлеада препаратын және АДТ алған пациенттерде метастаздануға дейінгі уақыт бойынша соңғы нүктелерге (ҚҚ = 0.28; 95% СА: 0.23, 0.34; $p < 0.0001$), үдеусіз өміршеңдікке (ҮӨ) (ҚҚ = 0.30; 95% СА: 0.25, 0.36; $p < 0.0001$) қатысты АДТ монотерапиясын алған пациенттермен салыстырғанда елеулі жақсару байқалды; симптомдардың басталуымен үдеуге дейінгі уақыт (ҚҚ = 0.57; 95% СА: 0.44, 0.73; $p < 0.0001$); жалпы өміршеңдік (ЖӨ) (ҚҚ = 0.78; 95% СА: 0.64, 0.96; $p = 0.0161$) және цитоуытты химиотерапияның басталуына дейінгі уақыт (ҚҚ = 0.63; 95% СА: 0.49, 0.81; $p = 0.0002$).

Симптомдардың пайда болуымен үдеуге дейінгі уақыт рандомизация сәтінен бастап қаңқа тарапынан симптоматиканың даму сәтіне дейінгі уақыт, жаңа жүйелі ісікке қарсы емді немесе сәулелік емді/хирургиялық араласымды қажет ететін ісіктің жергілікті-аумақтық үдеуін бастауды талап ететін ауырсыну / симптомдар ретінде анықталды. Істердің жалпы саны аз болғанымен, емдеу топтарының арасындағы айырмашылық статистикалық маңызды мәнге жету үшін жеткілікті болды. Эрлеада препаратымен емдеу плацебомен салыстырғанда симптомдар пайда болуымен өршу қаупін 43% - ға төмендетті (ҚҚ = 0,567; 95% СА: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Симптомдардың басталуымен үдеуге дейінгі уақыттың медианасы ешқандай емдеу тобында қол жеткізілген жоқ. Нәтижелері, кейінгі бақылаудың орташа уақыты 52.0 ай болғанда, Эрлеада препаратымен емдеу плацебомен салыстырғанда өлім-жітім қаупін 22% - ға едәуір төмендеткенін көрсетті (ҚҚ = 0.784; 95% СА: 0.643, 0.956; екі жақты $p = 0.0161$). ЖӨ медианасы Эрлеада препаратының тобы үшін 73.9 ай және плацебо тобы үшін 59.9 ай болды. Алдын ала анықталған альфа-шегінен ($p \leq 0.046$) өтілді, статистикалық маңыздылыққа қол жеткізілді. Бұл жақсару плацебо тобындағы пациенттердің 19% - ы кейінгі емдеу ретінде Эрлеада препаратын қабылдағанына қарамастан көрсетілді.

4-сурет: ARN-509-003 зерттеуінің қорытынды талдауындағы жалпы өміршеңдік (ЖӨ) бойынша Каплан-Майер қисығы.



Қауіп тобындағы пациенттер

Апалутамид	806	791	774	758	739	717	691	658	625	593	558	499	376	269	181	100	47	19	4	0
Плацебо	401	392	385	373	358	339	328	306	286	263	240	204	156	114	82	38	21	6	2	0

———— Апалутамид - - - - - Плацебо

Эрлеада препаратымен емдеу плацебоға қарағанда (ҚҚ = 0.629; СА 95%: 0.489, 0.808; $p = 0.0002$) цитоуытты химиотерапияның басталу қаупін едәуір төмендетіп, Эрлеада препараты үшін плацебоға қарағанда статистикалық маңызды жақсаруды көрсетті. Цитоуытты химиотерапияның басталуына дейінгі орташа уақытқа емдеу топтарының ешқайсысында қол жеткізілген жоқ. Алғашқы кейінгі ем кезінде немесе одан кейін ПСА бойынша өлімге дейінгі немесе аурудың өршу уақыты, рентгенологиялық зерттеулер немесе симптоматикалық үдеу ретінде айқындалатын PFS-2 плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда Эрлеада препаратын қабылдаған пациенттерде анағұрлым ұзақ болды. Нәтижелер Эрлеада препаратын қабылдаған кезде YӨ-2 қаупінің плацебомен салыстырғанда 44% - ға төмендегенін көрсетті (ҚҚ = 0.565, 95% СА: 0.471, 0.677; $p < 0.0001$). Эрлеада препаратын АДТ еміне қосу арқылы денсаулыққа байланысты жалпы өмір сапасына жағымсыз әсер байқалмады және жалпы баллды талдау кезінде Эрлеада препаратының пайдасына бастапқы деңгейден өзгеруде шамалы, бірақ клиникалық емес маңызды айырмашылық байқалды және Простата обырының емін функционалдық бағалау қосалқы шкаласына (ПОЕФБ) қосылды.

Балалар

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік қуықасты безінің үдемелі обыры бар балалардың барлық кіші топтарында Эрлеада препаратымен жүргізілген зерттеулер нәтижелерін ұсыну міндеттемесінен босатты. Педиатрияда қолдану туралы ақпарат алу үшін 4.2-бөлімді қараңыз.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Эрлеада препаратын күніне бір рет қайта қабылдағаннан кейін апалутамид экспозициясы (C_{max} және концентрация қисығының астындағы аудан [AUC]) 30-дан 480 мг дейінгі дозалар диапазонындағы дозаға байланысты өсті. Эрлеада препаратын тәулігіне 1 рет 240 мг дозада қабылдағаннан кейін апалутамидтің тепе-теңдік деңгейлеріне 4 аптадан кейін жетеді, жинақталудың орташа жылдамдығы бір рет қабылдағанға қарағанда шамамен 5 есе жоғары. Тепе тең жағдайда апалутамид үшін орташа (CV%) C_{max} және AUC мәндері 6 мкг/мл (28%) және 100 сағ/мл (32%) құрады. Плазмадағы апалутамид концентрациясының тәуліктік ауытқулары ең жоғары және ең төменгі концентрациялар арасындағы орташа қатынасы 1.63 тең төмен болды. Қайта енгізгеннен кейін, апалутамидтің өзіндік метаболизмінің индукциясына байланысты көрінетін клиренстің (CL/F) ұлғаюы байқалды.

Тепе-тең жағдайда N-дезметилапалутамидтің негізгі белсенді метаболиті үшін C_{max} және AUC орташа (CV%) мәндері тиісінше 5.9 мкг/мл (18%) және 124 сағ/мл (19%) құрады. N-дезметилапалутамид концентрация-уақыт қисығында плато болуымен сипатталады-1.27-ге тең ең жоғары және ең төменгі концентрация арасындағы орташа қатынасы бар тепе-тең жағдайдағы уақыт. N-дезметилапалутамидтің метаболит/бастапқы қосылысының AUC орташа мәні (CV%) бірнеше рет енгізгеннен кейін шамамен 1.3 (21%) болды. Жүйелік әсерге, салыстырмалы белсенділікке және фармакокинетикалық қасиеттерге сүйене отырып, N-дезметилапалутамид апалутамидтің клиникалық белсенділігіне ықпал етуі мүмкін.

Сіңуі

Пероральді қабылдағаннан кейін плазмадағы апалутамидтің ең жоғары концентрациясына қол жеткізудің орташа уақыты (t_{max}) 2 сағатты құрайды (диапазоны: 1-ден 5 сағатқа дейін). Орташа абсолюттік пероральді биожетімділігі шамамен 100%-ды құрайды, бұл апалутамид пероральді қабылдағаннан кейін толығымен сіңірілетінін көрсетеді.

Сау субъектілерге ашқарынға және құрамында майлар жоғары тамақтанғаннан кейін апалутамидті қолдану C_{max} және AUC клиникалық маңызды өзгерістерге алып келмеді. t_{max} медиана тамақпен қабылдағанда шамамен 2 сағатқа артады (4.2-бөлімді қараңыз).

Апалутамид рН тиісті физиологиялық жағдайларында ионданбайды, осылайша асқазандағы қышқылдықты төмендететін дәрілер (мысалы, протонды помпа тежегіштері, H_2 рецепторының антагонистері, антацидтер) апалутамидтің ерігіштігі мен биожетімділігіне әсер етеді деп күтілмейді.

Апалутамид және оның N-дезметил метаболиті P-гр *in vitro* субстраттары болып табылады. Апалутамид пероральді енгізгеннен кейін толығымен сіңірілетіндіктен, P-гр апалутамидтің сіңуін шектемейді, сондықтан P-гр тежелуі немесе индукциясы апалутамидтің биожетімділігіне әсер етпейді деп күтілуде.

Таралуы

Апалутамидтің тепе-тең күйде таралуының орташа көрінетін көлемі шамамен 276 л жуық құрайды. Апалутамидтің таралу көлемі организмдегі су көлемінен артық, бұл кең экстравакулярлы таралуын көрсетеді.

Апалутамид және N-дезметилапалутамид плазма ақуыздарымен тиісінше 96% және 95% байланысады, негізінен концентрациясына қарамастан сарысулық альбуминмен байланысады.

Биотрансформациясы

240 мг ^{14}C -таңбаланған апалутамидті бір рет пероральді енгізгеннен кейін плазмадағы ^{14}C -радиоактивтіліктің үлкен бөлігі апалутамидпен, N-дезметилапалутамидпен және карбоксил қышқылының белсенді емес туындыларымен байланысты, бұл жалпы ^{14}C -AUC тиісінше 45%, 44% және 3%-ын құрайды.

Метаболизм апалутамидті шығарудың негізгі жолы болып табылады. Ол негізінен N-дезметилапалутамидке дейін CYP2C8 және CYP3A4 метаболизденеді. Апалутамид және N-дезметилапалутамид карбоксил қышқылының белсенді емес туындысына дейін карбоксилестераза арқылы метаболизденеді. Апалутамид метаболизміне CYP2C8 және CYP3A4 қатысуы бір рет қабылдағаннан кейін 58% және 13% бағаланады, бірақ ол қайта енгізгеннен кейін апалутамид CYP3A4 индукциясына байланысты тепе-тең күйде өзгеруі мүмкін деп күтілуде.

Элиминациясы

Апалутамид негізінен несеппен метаболиттер түрінде шығарылады. Радиоактивті белгімен таңбаланған апалутамидті бір рет қолданғаннан кейін 89% радиоактивтілік енгізгеннен кейін 70 күн ішінде анықталды: 65% несепте қалпына келтірілді (өзгеріссіз апалутамид түрінде дозаның 1.2% және N-дезметилапалутамид түрінде 2.7%) және 24% фекалийлерде анықталды (өзгермеген апалутамид түрінде дозаның 1.5% және N-дезметилапалутамид түрінде 2%).

Апалутамидтің болжанатын жалпы клиренсі (CL/F) бір рет қолданғаннан кейін 1.3 л / сағ құрайды және күніне бір рет қабылдағаннан кейін тепе-тең күйде 2.0 л / сағ дейін артады. Апалутамидтің тепе-тең жағдайдағы орташа тиімді жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 күнді құрайды.

In vitro деректері апалутамид пен оның N-дезметил метаболиті BCRP, OATP1B1 немесе OATP1B3 субстраттары емес екенін көрсетеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, бауыр функциясының жеткіліксіздігі, жасы, нәсілі және басқа да сыртқы факторлардың апалутамид фармакокинетикасына әсері төменде берілген.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі кезінде апалутамидпен арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Қуықасты безінің кастрациялық-резистентті обыры (ҚБКРО) бар субъектілерге және дені сау субъектілерге жүргізілген клиникалық зерттеулер деректерін пайдалана отырып, популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде бұрын анықталған бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде (шумақтық сүзілудің есептік жылдамдығы (ШСеЖ) 30-дан 89 мл/мин/1.73 м² дейін құрайды; N=585) апалутамидтің жүйелік экспозициясының бастапқы қалыпты бүйрек функциясы бар пациенттермен салыстырғанда (ШСеЖ \geq 90 мл/мин / 1.73 м², N = 372) айтарлықтай айырмашылықтары байқалмады. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігінің немесе терминалдық бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің ықтимал әсері (ШСеЖ \leq 29 мл/мин/1.73м²) деректердің жеткіліксіздігіне байланысты анықталмаған.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының жеткіліксіздігіне жүргізілген арнайы зерттеуде бауыр функциясының орташа бастапқы жеткіліксіздігі (N = 8, Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы, орташа балл = 5.3) немесе бауыр функциясының орташа жеткіліксіздігі (N = 8, Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы, орташа балл = 7.6) бар пациенттерде бақылау тобының бауыр функциясы қалыпты (N = 8) дені сау қатысушылармен салыстырғанда апалутамид пен N-дезметилапалутамидтің жүйелі әсері салыстырылды. 240 мг апалутамидті бір рет пероральді қолданғаннан кейін AUC және C_{max} апалутамид үшін орташа геометриялық арақатынас (GMR), жеңіл бұзылуы бар субъектілерде тиісінше 95% және 102% құрады, ал AUC және C_{max} апалутамид үшін GMR қалыпты бұзылуы бар субъектілерде бақылау тобының сау қатысушыларымен салыстырғанда тиісінше 113% және 104% құрады. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде клиникалық және фармакокинетикалық деректер жоқ (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы).

Этностық және нәсілдік тиесілігі

Популяциялық фармакокинетикалық талдау ақ нәсілді (еуропеоидтік, испандықтар немесе латын америкалықтар; N=761), қара нәсілді (шығу тегі африкалық немесе афроамерикалықтар; N=71), азиялық нәсілді (жапондық емес; N=58), сондай-ақ жапондықтарда (N=58) фармакокинетикасының клиникалық елеулі айырмашылықтарын көрсеткен жоқ.

Жасы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау жас (18-ден 94 жасқа дейін) апалутамидтің фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсер етпейтінін көрсетеді.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

In vitro және *in vivo* апалутамидінің геноуыттылығына арналған стандартты тест жиынтығы теріс нәтиже берді.

Апалутамид трансгенді (Tg.rasH2) тышқандардың еркектерінде күніне 30 мг/кг дейінгі дозада 6 айлық зерттеуде канцерогендік емес, олар апалутамид пен N-

десметилапалутамид үшін 1.2 және 0.5 есе асады, сәйкесінше клиникалық экспозициядан (AUC) күніне 240 мг ұсынылған клиникалық дозадан асады.

Апалутамидпен емдеу апалутамидтің фармакологиялық әсеріне сәйкес келетін бірнеше дозалы токсикологиялық зерттеулер нәтижелері негізінде еркектерде фертильділікті нашарлатады. Көп реттік дозаларды пайдалана отырып жүргізілген токсикологиялық зерттеулерде егеуқұйрықтар мен иттердің аталықтарында шамамен AUC негізінде адамға әсер етуге тең әсерлерге сәйкес дозаларда репродуктивті жүйенің атрофиясы, аспермия/гипоспермия, дегенерация және/немесе гиперплазия немесе гипертрофиясы байқалды.

Егеуқұйрықтардың аталықтарына жүргізілген фертильділікті зерттеуде сперматозоидтардың концентрациясы мен қозғалғыштығының, жиынтықтау жиілігі мен фертильділігінің (өңделмеген аналықтармен жұптасудан кейін) төмендеуі, сондай-ақ AUC негізінде адамға әсер ететін концентрацияға тең концентрацияларға сәйкес дозаларда 4 аптадан кейін қосалқы репродуктивті бездердің және аталық без қосалқысының массасының төмендеуі байқалды. Аталық егеуқұйрықтардың әсері апалутамидті соңғы рет қолданғаннан кейін 8 аптадан соң қайтымды болды.

Егеуқұйрықтардағы эмбриофетальді дамуға уыттылықты алдын-ала зерттеуде апалутамид органогенездің барлық кезеңінде (6-20 гестация күндері) күніне 25, 50 немесе 100 мг/кг дозада ауызша қабылдаған кезде ұрықтың дамуына уыттылық туындатты. Бұл дозалар күніне 240 мг дозада адамдарға әсер етумен салыстырғанда, тиісінше AUC негізінде шамамен 2 -, 4 - және 6-еселік жүйелік әсерге алып келді. Нәтижелерге күніне 100 мг/кг дозада буаз емес ұрғашылар және күніне ≥ 50 мг/кг дозада эмбриофетальді өлім (резорбция), ұрықтың аногенитальді қашықтығының азаюы және күніне ≥ 25 мг / кг кезінде деформацияланған гипофиз (анағұрлым дөңгелек түрі) кірді. Қаңқаның өзгерістері (сүйектенбеген фалангалар, қосымша қысқа кеуде-бел қабырғалары және/немесе тіл асты сүйектің ауытқулары) ұрықтың орташа салмағына әсер етпей, күніне ≥ 25 мг/кг дозада да байқалды.

6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Таблетканың ядросы

Гидроксипропилметилцеллюлоза ацетат сукцинаты (HPMC-AS) немесе гипромеллоза ацетат сукцинаты

Дихлорметан (метиленхлорид) (өндіріс процесінде буланады, соңғы өнімде болмайды)

Метанол (өндіріс процесінде буланады, соңғы өнімде болмайды)

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Натрий кроскармеллозасы

Микрокристалды целлюлоза

Микрокристалды силикондалған целлюлоза

Магний стеараты

Үлбірлі қабығы Опадрай® II 85F210036 жасыл

Ішінара гидролизденген поливинил спирті

Титанның қостотығы (E171)

Макрогол/полиэтиленгликоль

Тальк

Темірдің сары тотығы (E172)

Темірдің қара тотығы (E172)

6.2 Үйлесімсіздік

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

12 таблеткадан поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен үлбірінен және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

2 пішінді ұяшықты қаптамалардан картон мұқабаға жапсырылады.

Бір картон мұқабадан (24 таблетка) картоннан жасалған пеналға салады.

Картоннан жасалған 5 пеналдан (5 x 24 таблетка) медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Дәрілік препараттың кез келген пайдаланылмаған қалдығы мен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7 ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ

Ресей Федерациясы, 121614, Мәскеу қ-сы, Крылатская көш., 17/2

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

e-mail: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы

050040 Алматы қ-сы, Тимирязев к-сі, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8 ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024698

9 БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ

Алғашқы тіркеу күні: 21 тамыз 2020 ж

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні:

10 МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>