

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апалутамид-АМЕДАРТ, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апалутамид.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг апалутамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета. На разломе: ядро белого цвета, окруженное одним слоем оболочки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых мужчин для лечения:

- неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ) с высоким риском развития метастазов (см. раздел 5.1);
- метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) в комбинации с андроген депривационной терапией (АДТ) (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться и применяться под регулярным наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний, и в специализированных отделениях.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Апалутамид-АМЕДАРТ составляет 240 мг (4 таблетки по 60 мг), препарат принимают внутрь один раз в день.

В период лечения пациентам, которым не была проведена хирургическая кастрация, необходимо выполнять медикаментозную кастрацию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Коррекция дозы

Если у пациента отмечается токсичность ≥ 3 степени или непереносимость, следует приостановить прием до тех пор, пока симптоматика не улучшится до степени ≤ 1 или исходного уровня, затем следует возобновить прием в той же дозе или, при необходимости, в сниженной дозе (180 или 120 мг).

Пропуск дозы

Если пациент пропустил дозу, ее необходимо принять как можно быстрее в этот же день; на следующий день следует соблюдать обычный режим приема. Пациенту не следует принимать дополнительное количество таблеток для восполнения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Из 1327 пациентов, получавших препарат Апалутамид-АМЕДАРТ в клинических исследованиях, 19 % были младше 65 лет, 41 % были в возрасте от 65 до 74 лет, 40 % – 75 лет и старше. Значимых различий по безопасности или эффективности между этими пациентами и пациентами более младшего возраста обнаружено не было.

Не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Специального исследования препарата Апалутамид-АМЕДАРТ у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Основываясь на данных фармакокинетического анализа в клинических исследованиях у субъектов с кастрационно-резистентным РПЖ и здоровых субъектов, можно утверждать, что не наблюдалось значимых различий в отношении системных уровней у субъектов с изначально наблюдаемым нарушением функции почек легкой или умеренной степени (СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин/1,73 м²). Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени коррекция дозы не требуется. Нет данных для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной почечной недостаточностью (СКФ $\leq$ 29 мл/мин/1,73 м²), (см. раздел 5.2).

Пациенты печеночной недостаточностью

В специальном исследовании по изучению нарушений функции печени сравнивались системные уровни апалутамида и N-дезметилапалутамида у субъектов с исходным нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс А или В по классификации Чайлд – Пью, соответственно) в сравнении со здоровыми участниками с нормальной функцией печени. Системные уровни апалутамида и N-дезметилапалутамида были сходны у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени не требуется. Данных по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью) нет (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Апалутамид-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для перорального приема.

Таблетки следует проглатывать целиком. Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ можно принимать независимо от приема пищи.

Альтернативный способ применения

Для пациентов, которым трудно глотать таблетки целиком, рекомендуемую дозу таблеток Апалутамид-АМЕДАРТ можно смешать со 120 мл яблочного пюре. Не раздавливайте таблетки. Перемешайте яблочное пюре после добавления таблеток, а также через 15 минут и 30 минут для того, чтобы таблетки полностью диспергировались (хорошо были перемешаны

с пюре, и не осталось никаких остатков таблетки). С помощью ложки сразу же проглотите смесь. Промойте контейнер для смеси с 60 мл воды и немедленно выпейте содержимое. Повторите этот этап еще раз, чтобы гарантированно принять полную дозу. Смесь следует употребить в течение одного часа после приготовления (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к апалутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременные женщины или женщины с детородным потенциалом (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Судороги

Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ не рекомендуется принимать пациентам с судорогами в анамнезе или другими предрасполагающими факторами, включая, но не ограничиваясь, черепно-мозговой травмой, недавно перенесенным инсультом (в течение одного года), первичными опухолями головного мозга или метастазами в головном мозге. Если на фоне применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ развиваются судороги, применение препарата должно быть окончательно прекращено. Риск возникновения судорог выше у пациентов, получающих дополнительные препараты, снижающие порог судорожной активности.

В двух рандомизированных исследованиях (SPARTAN и TITAN) судороги отмечались у 0,6 % пациентов, получавших апалутамид, и у 0,2 % пациентов, получавших плацебо. В этих исследованиях исключались пациенты с судорогами в анамнезе или предрасполагающими факторами к ним.

Клинический опыт возобновления применения апалутамида у пациентов, у которых наблюдались судороги, отсутствует.

Падения и переломы

Были отмечены случаи падений и переломов у пациентов, получавших апалутамид (см. раздел 4.8). Необходимо оценивать риск падений и переломов перед началом применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ, контролировать состояние пациентов во время лечения, а также необходимо рассмотреть возможность назначения препаратов, направленных на укрепление костной ткани.

Ишемическая болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные нарушения

У пациентов, получавших апалутамид, отмечались случаи ишемической болезни сердца и ишемических цереброваскулярных нарушений, включая случаи, приводившие к смерти (см. раздел 4.8). У большинства пациентов были факторы риска ишемической болезни сердца / головного мозга. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет появления признаков и симптомов ишемической болезни сердца и ишемических цереброваскулярных нарушений. Контроль факторов риска, таких как гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия, должен быть оптимизирован в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Апалутамид является сильным индуктором ферментов и может являться причиной снижения эффективности многих широко используемых лекарственных препаратов (см. раздел 4.5). Поэтому до начала лечения апалутамидом следует проанализировать применение сопутствующих лекарственных препаратов. Следует избегать одновременного применения апалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами

многих метаболизирующих ферментов или переносчиков, если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента, и, если коррекция дозы не может быть легко выполнена на основе контроля за эффективностью или концентрацией в плазме.

Следует избегать совместного применения апалутамида с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Апалутамид-АМЕДАРТ назначается совместно с антикоагулянтом, метаболизируемым 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, возникшими в течение последних 6 месяцев, включая тяжелую/нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, клинически выраженную застойную сердечную недостаточность, артериальные или венозные тромбоэмболические явления (например, тромбоэмболию легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии, были исключены из клинических исследований. Поэтому безопасность применения апалутамида у этих пациентов не установлена. У пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении препарата Апалутамид-АМЕДАРТ требуется мониторинг факторов риска, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и прочие кардиометаболические нарушения (см. раздел 4.8). Данные патологические состояния следует лечить по необходимости, после начала применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ, согласно установленному протоколу лечения.

Антиандрогенная терапия может увеличивать интервал QT

У пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT (см. раздел 4.5), необходимо оценивать отношение пользы и риска, включая вероятность возникновения пируэтной тахикардии, до начала терапии препаратом Апалутамид-АМЕДАРТ.

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCARs)

Постмаркетинговые сообщения о случаях SCAR, включающие в себя лекарственную реакцию, сопровождаемая эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), и синдром Стивенса-Джонсона (ССД)/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут быть жизнеугрожающими или приводить к летальному исходу, наблюдались в связи с лечением ингибиторами андрогенового рецептора, включая апалутамид (см. раздел 4.8).

Пациентов следует предупреждать о признаках и симптомах, указывающих на DRESS-синдром или ССД/ТЭН. Если наблюдаются эти симптомы, следует немедленно отменить препарат Апалутамид-АМЕДАРТ и немедленно обратиться к врачу.

Не допускается возобновление приема препарата Апалутамид-АМЕДАРТ у пациентов, у которых развился DRESS-синдром или ССД/ТЭН в любой период лечения препаратом Апалутамид-АМЕДАРТ, следует рассмотреть альтернативный метод лечения.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

Случаи ИЗЛ наблюдались у пациентов, принимавших апалутамид, включая летальные исходы. В случае острого начала и/или необъяснимого ухудшения легочных симптомов лечение апалутамидом следует приостановить до дальнейшего изучения этих симптомов.

При диагностировании ИЗЛ прием апалутамида следует прекратить и при необходимости начать соответствующее лечение (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу (4 таблетки), то есть по сути, «не содержит натрия». 1 ммоль натрия (Na) = 23 мг Na = 58,4 мг соли (NaCl).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Элиминация апалутамида и образование его активного метаболита, N-дезметилапалутамида, опосредованы изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 в равной степени в равновесном состоянии. Клинически значимых изменений в их общей экспозиции в результате взаимодействия препарата с ингибиторами или индукторами изофермента CYP2C8 или CYP3A4 не ожидается. Апалутамид является индуктором ферментов и переносчиков и может быть причиной увеличения выведения многих широко используемых лекарственных средств.

Влияние других лекарственных средств на экспозицию апалутамида

Ингибиторы изофермента CYP2C8

Изофермент CYP2C8 играет роль в выведении апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия наблюдалось снижение $C_{\max}$ апалутамида на 21 % и повышение AUC на 68 % при совместном приеме однократной дозы 240 мг препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с гемфиброзилом (мощным ингибитором изофермента CYP2C8). Для активного вещества (суммарного показателя для апалутамида и скорректированного с учетом величины эффекта активного метаболита) $C_{\max}$ снизилась на 21 %, в то время как AUC повысилась на 45 %. Нет необходимости в коррекции начальной дозы в случае совместного применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с мощным ингибитором изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзил, клопидогрел), однако следует рассматривать возможность снижения дозы препарата Апалутамид-АМЕДАРТ исходя из его переносимости (см. раздел 4.2). Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP2C8 не влияют на фармакокинетику апалутамида.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Изофермент CYP3A4 участвует в выведении апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия наблюдалось снижение $C_{\max}$ апалутамида на 22 % с сохранением AUC на прежних уровнях при совместном приеме однократной дозы 240 мг препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с итраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4). Для активного вещества (суммарного показателя для апалутамида и скорректированного с учетом величины эффекта активного метаболита) $C_{\max}$ снизилась на 22 % с сохранением AUC на прежнем уровне. Нет необходимости в коррекции начальной дозы в случае совместного применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), однако следует рассматривать возможность снижения дозы препарата Апалутамид-АМЕДАРТ исходя из его переносимости (см. раздел 4.2). Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 не влияют на фармакокинетику апалутамида.

Индукторы изофермента CYP3A4 или CYP2C8

Эффекты индукторов изоферментов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида в исследованиях *in vivo* не оценивались. Основываясь на результатах исследования взаимодействия с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и CYP2C8, индукторы CYP3A4 или CYP2C8, как ожидается, не будут клинически значимо влиять на фармакокинетику апалутамида и действующего вещества, поэтому при совместном применении препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с индукторами CYP3A4 или CYP2C8 не требуется коррекция дозы.

Влияние апалутамида на экспозицию других лекарственных средств

Апалутамид является мощным индуктором ферментов и увеличивает синтез многих ферментов и переносчиков; поэтому ожидается взаимодействие апалутамида со многими распространенными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или переносчиков. Снижение их концентрации в плазме может быть существенным и приводить к потере или снижению клинического эффекта. Существует также риск повышенного образования активных метаболитов.

Влияние апалутамида на ферменты, метаболизирующие лекарственные средства

Исследования *in vitro* показали, что апалутамид и N-дезметилапалутамид являются умеренными или мощными индукторами изоферментов CYP3A4 и CYP2B6, умеренными ингибиторами изоферментов CYP2B6 и CYP2C8 и слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Апалутамид и N-дезметилапалутамид не влияют на изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 в терапевтически значимых концентрациях. Влияние апалутамида на субстраты изофермента CYP2B6 не было оценено *in vivo*, и конечный результат в настоящее время неизвестен. Когда субстраты изофермента CYP2B6 (например, эфавиренз) применяются совместно с препаратом Апалутамид-АМЕДАРТ, должен проводиться контроль за нежелательными реакциями и потерей эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

У человека апалутамид является мощным индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 и слабым индуктором изофермента CYP2C9. В исследовании лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода совместный прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с однократным пероральным приемом чувствительных субстратов CYP приводил к снижению AUC мидазолама (субстрата CYP3A4) на 92 %, снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19) на 85 % и снижению AUC S-варфарина (субстрата CYP2C9) на 46 %. Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ не вызывал клинически значимого воздействия на субстрат CYP2C8. Совместный прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с лекарственными препаратами, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол) или CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), может привести к ослаблению действия этих препаратов. По возможности рекомендуется заменить эти препараты, либо осуществлять контроль на предмет снижения их эффективности, если терапию решено продолжать. При совместном приеме препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с варфарином следует контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО).

Индукция изофермента CYP3A4 апалутамидом позволяет предполагать, что посредством активации ядерного прегнан-Х-рецептора (PXR) также может происходить индукция УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ). Совместный прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с препаратами, которые являются субстратами УДФ-ГТ (например, левотироксин, вальпроевая кислота), может привести к снижению экспозиции этих препаратов. При совместном применении препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с субстратами УДФ-ГТ должна оцениваться потеря эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

Влияние апалутамида на транспортеры лекарственных средств

Показано, что апалутамид является слабым индуктором Р-гликопротеина (Р-рр), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органические анионы 1В1 (OATP1B1). Исследование лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода показало, что совместный прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов транспортеров привел к снижению AUC фексофенадина (субстрата Р-рр) на 30 % и снижению

АУС розувастатина (субстрата BCRP / OATP1B1) на 41 %, но не повлиял на C_{max} . Совместный прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с препаратами, которые являются субстратами P-*gp* (например, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин), BCRP или OATP1B1 (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), может привести к ослаблению действия этих препаратов. При совместном приеме препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с субстратами P-*gp*, BCRP или OATP1B1 необходимо оценивать потерю эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

Исходя из данных *in vitro*, нельзя исключить ингибирование апалутамидом и его N-дезметилловым метаболитом транспортера органических катионов 2 (OCT2), транспортера органических анионов 3 (OAT3) и белков экстружии лекарственных препаратов и токсинов (MATE). Ингибирования *in vitro* транспортера органических анионов 1 (OAT1) не наблюдалось.

Аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)

У пациентов с мГЧРПЖ, получавших лейпрорелина ацетат (аналог ГнРГ), одновременное применение с апалутамидом не оказывало видимого эффекта на экспозицию лейпрорелина в равновесном состоянии.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Поскольку андроген депривационная терапия может способствовать удлинению интервала QT, необходимо тщательно оценивать возможность одновременного применения препарата Апалутамид-АМЕДАРТ с другими лекарственными препаратами, в отношении которых известно, что они удлиняют интервал QT или способны вызывать возникновение пируэтной тахикардии, такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики (например, галоперидол) и т.д. (см. раздел 4.4).

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ может оказывать неблагоприятное влияние на развивающийся плод. Пациенты, имеющие половые контакты с партнершами с детородным потенциалом, должны использовать презервативы в сочетании с дополнительным высокоэффективным методом контрацепции во время терапии и в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата Апалутамид-АМЕДАРТ.

Беременность

Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ противопоказан к применению у беременных женщин или у женщин, с детородным потенциалом (см. раздел 4.3). Основываясь на исследовании репродуктивной токсичности на животных и механизме действия препарата, Апалутамид-АМЕДАРТ может оказать неблагоприятное влияние на плод и привести к прерыванию беременности при применении у беременной женщины. Данные о применении препарата Апалутамид-АМЕДАРТ у беременных женщин отсутствуют.

Лактация

Сведения о проникновении апалутамида или его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. Риск для детей, находящихся на грудном вскармливании не исключен. Препарат Апалутамид-АМЕДАРТ не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Основываясь на исследовании репродуктивной токсичности на животных, препарат Апалутамид-АМЕДАРТ может приводить к снижению фертильности у мужчин с репродуктивным потенциалом (см. раздел 5.3).

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

Исследования по изучению влияния препарата Апалутамид-АМЕДАРТ на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Нет сведений, что препарат Апалутамид-АМЕДАРТ влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая профиль побочных эффектов, в том числе возникновение судорог, следует предупредить пациентов о существующем риске в отношении управления транспортными средствами и выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость (26 %), кожная сыпь (26 % любой степени и 6 % 3 или 4 степени), гипертензия (22 %), приливы жара (18 %), артралгия (17 %), диарея (16 %), падения (13 %) и снижение массы тела (13 %). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (11 %) и гипотиреоз (8 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время клинических исследований и/или в пострегистрационном опыте применения препарата, приведены в таблице ниже и разделены на группы по частоте. По частоте реакции классифицируются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 1. Нежелательные реакции

Класс системы органов	Нежелательная реакция и частота
Эндокринные нарушения	Часто: гипотиреоз ^a
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто: сниженный аппетит Часто: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: дисгевзия, ишемические цереброваскулярные нарушения ^b Нечасто: судороги ^c (см. раздел 4.4), синдром беспокойных ног
Нарушения со стороны сердца	Часто: ишемическая болезнь сердца ^d Частота неизвестна: удлинение интервала QT (см. разделы 4.4. и 4.5)
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто: приливы, гипертензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна: интерстициальное заболевание легких ^f
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто: диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто: кожная сыпь ^c Часто: зуд, алопеция Частота неизвестна: лекарственная реакция, сопровождаемая эозинофилией и системными симптомами (DRESS- синдром) ^f , синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (ССД/ТЭН) ^f
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто: переломы ^g , артралгия Часто: мышечный спазм
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто: утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто: снижение массы тела
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Очень часто: случаи падения

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

^b Включает транзиторную ишемическую атаку, острое нарушение мозгового кровообращения, расстройство мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериосклероз сонной артерии, стеноз сонной артерии, гемипарез, лакунарный инфаркт, лакунарный инсульт, тромботический инфаркт головного мозга, сосудистую энцефалопатию, инфаркт мозжечка, церебральный инфаркт и церебральную ишемию

^c Включает прикусывание языка.

^d Включает стенокардию, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, окклюзию коронарной артерии, стеноз коронарной артерии, острый коронарный синдром, артериосклероз коронарной артерии, аномалии при проведении сердечного стресс-теста, повышение уровня тропонина, ишемию миокарда.

^e См. «Кожная сыпь» в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций»

^f См. раздел 4.4.

^g Включает перелом ребра, перелом позвонка поясничного отдела позвоночника, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом стопы, перелом тазобедренного сустава, перелом плечевой кости, перелом позвонка грудного отдела позвоночника, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом руки, перелом лонной кости, перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, компрессионный перелом, перелом хрящевой части ребра, перелом лицевой кости черепа, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом костей запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчиковой кости, перелом костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стрессовый перелом, травматический перелом, перелом шейного отдела позвоночника, перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости. См. ниже пункт *Падения и переломы*.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кожная сыпь

Кожная сыпь, связанная с применением апалутамида, чаще всего описывалась как макулярная или макулопапулезная сыпь. У пациентов регистрировались следующие варианты кожной сыпи: сыпь, макулопапулезная сыпь, генерализованная сыпь, крапивница, зудящая сыпь, макулезная сыпь, конъюнктивит, мультиформная эритема, папулезная сыпь, шелушение кожи, сыпь на половых органах, эритематозная сыпь, стоматит, лекарственная сыпь, язвенный стоматит, пустулезная сыпь, пузыри, папулы, пемфигоид, эрозия кожи, дерматит и везикулярная сыпь. Нежелательные реакции в виде кожной сыпи отмечались у 26 % пациентов, получавших апалутамид. Сыпь 3 степени тяжести (определенная как покрывающая > 30 % всей площади поверхности тела) была отмечена у 6 % пациентов, получавших апалутамид.

Медиана количества дней до появления кожной сыпи составила 83 дня. У 78 % пациентов сыпь разрешалась в среднем за 78 дней. Лекарственные средства для коррекции сыпи включали местные формы кортикостероидов, пероральные антигистаминные препараты, 19 % пациентов получали системные кортикостероиды. Среди пациентов с кожной сыпью временно прекратили прием препарата 28 % и снизили дозы препарата – 14 % (см. раздел 4.2). Кожная сыпь рецидивировала у 59 % пациентов, у которых препарат был применен повторно после временного прекращения терапии. Прием апалутамида из-за кожной сыпи был прекращен у 7 % пациентов.

Падения и переломы

В клиническом исследовании ARN-5 09-003 (SPARTAN) переломы отмечались у 11,7 % пациентов, получавших апалутамид, и у 6,5 % пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения у половины пациентов были зарегистрированы случаи падения в течение 7 дней до перелома. Случаи падения наблюдались у 15,6 % пациентов, получавших апалутамид, и у 9,0 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4).

Ишемическая болезнь сердца и ишемические цереброваскулярные нарушения

В рандомизированном клиническом исследовании (SPARTAN) у пациентов с нмКРРПЖ ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 4 % пациентов, получавших апалутамид, и у 3 % пациентов, получавших плацебо. В рандомизированном клиническом исследовании (TITAN) у пациентов с мГЧРПЖ ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 4 % пациентов, получавших апалутамид, и у 2 % пациентов, получавших плацебо. В исследованиях 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 с медианами длительности терапии апалутамида и плацебо 32,9 и 11,5 месяца, соответственно, ишемические цереброваскулярные нарушения наблюдались у 4 % и 1 % пациентов, получавших апалутамид и плацебо (см. выше). В исследовании TITAN ишемические цереброваскулярные нарушения отмечались в одинаковом соотношении у пациентов в группе апалутамида (1,5 %) и плацебо (1,5 %). По результатам исследований SPARTAN и TITAN, 2 пациента (0,2 %), получавших апалутамид, умерли от ишемического цереброваскулярного нарушения, в то время как в группе плацебо ни один пациент не умер вследствие этих явлений (см. раздел 4.4).

Гипотиреоз

Гипотиреоз, по результатам исследования тиреотропного гормона (ТТГ) через каждые 4 месяца, был зарегистрирован у 8 % пациентов, получавших апалутамид, и у 2 % пациентов, получавших плацебо. Нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести отсутствовали. Развитие гипотиреоза наблюдалось у 30 % пациентов, уже получавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы, в группе апалутамида и у 3 % пациентов в группе плацебо. У пациентов без заместительной гормональной терапии гипотиреоз развивался у 7 % пациентов, получавших апалутамид, и у 2 % пациентов, получавших плацебо. При наличии клинических показаний необходимо начать заместительную терапию гормонами щитовидной железы или скорректировать ее дозу (см. раздел 4.5).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Специфический антидот апалутамида отсутствует. При дозе, равной 480 мг 1 раз в сутки (в 2 раза выше рекомендованной суточной дозы), дозолимитирующей токсичности отмечено не было.

Симптомы

Побочные реакции в случае передозировки пока не наблюдались, предполагается, что реакции будут аналогичны побочным реакциям, перечисленным в разделе 4.8.

Лечение

В случае передозировки необходимо прекратить прием препарата Апалутамид-АМЕДАРТ и начать общее поддерживающее лечение до уменьшения явлений клинической токсичности или ее разрешения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L02BB05

Механизм действия

Апалутамид – это принимаемый перорально селективный ингибитор андрогенового рецептора, который напрямую связывается с лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора. Апалутамид препятствует ядерной транслокации андрогенового рецептора, ингибирует связывание с ДНК, нарушает опосредованную андрогеновым рецептором транскрипцию и не обладает активностью в качестве агониста андрогеновых рецепторов (по данным доклинических исследований). В мышинных моделях рака предстательной железы введение апалутамида приводило к снижению пролиферации опухолевых клеток и увеличению апоптоза, что сопровождалось значительной противоопухолевой активностью. Активность основного метаболита, N-дезметилапалутамида, составляла одну треть от *in vitro* активности апалутамида.

Электрофизиология сердца

Влияние апалутамида в дозе по 240 мг 1 раз в сутки на интервал QTc изучалось в открытом, неконтролируемом, многоцентровом исследовании интервала QT в одной группе из 45 пациентов с КРРПЖ. В равновесном состоянии максимальное среднее изменение интервала QTcF по сравнению с исходным составило 12,4 мс (верхняя граница двустороннего 90 % ДИ: 16,0 мс). При анализе взаимосвязи системной экспозиции и интервала QT было высказано предположение о зависимом от концентрации апалутамида и его активного метаболита удлинении интервала QTcF.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность апалутамида была установлена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях III фазы, исследовании ARN-509-003 (SPARTAN) (нмКРРПЖ) и исследовании 56021927PCR3002 (TITAN) (мГЧРПЖ).

TITAN: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ)

Исследование TITAN представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое клиническое исследование, в которое были включены 1052 пациента с мГЧРПЖ (в соотношении 1:1) для получения терапии апалутамидом перорально в дозе 240 мг один раз в сутки (N = 525) или плацебо один раз в сутки (N = 527). У всех пациентов требовалось наличие хотя бы одного метастатического очага 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 TITAN получали сопутствующую терапию аналогами ГнРГ, или ранее им была проведена 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 нового поколения (например, энзалутамидом), ингибиторами CYP17 (например, абиратерона ацетат), иммунотерапией (например, сипулеуцел-Т), радиофармацевтическими агентами или другими методами лечения рака простаты; или наличие в анамнезе судорог или состояний, предрасполагающих 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 определялось как заболевание с большим объемом при условии наличия висцеральных метастазов и по меньшей мере одного метастатического очага поражения кости или при наличии, как минимум, 4-х очагов поражения костей и не менее 1-го очага поражения кости вне позвоночника или костей таза. Заболевание малого объема определялось как наличие очага(ов) 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. 63 % пациентов имели большой объем опухолевой массы, 37 % – имели малый объем опухолевой массы. У шестнадцати процентов (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 %). Шестьдесят восемь процентов (68 %) пациентов в период до появления метастазов получали предшествующее лечение антиандрогенными препаратами первого поколения. 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, за исключением одного в группе плацебо, на момент начала исследования имели 0 или 1 балл по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной группы онкологов (ECOG PS). Среди пациентов, прекративших исследуемую терапию (N = 271 для плацебо и N = 170 для апалутамида), наиболее частой причиной прекращения участия в исследовании в обеих группах было прогрессирование

заболевания. Среди пациентов, получавших плацебо, последующая противоопухолевая терапия потребовалась большему числу пациентов (73 %) по сравнению с группой пациентов, получавших апалутамид (54 %).

Основными показателями эффективности были: общая выживаемость (ОВ) и радиографическая выживаемость без прогрессирования (рВБП). Данные по эффективности, полученные в исследовании TITAN представлены в таблице 2 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 2: Обзор данных оценки эффективности – популяция «согласно назначенному лечению» пациентов с мГЧРПЖ (TITAN)		
Конечная точка	Апалутамид N = 525	Плацебо N = 527
Основной анализ общей выживаемости^a		
Смертельные исходы (%)	83 (16%)	117 (22%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
Значение p^c	0,0053	
Анализ общей выживаемости с учётом дополненных данных^d		
Смертельные исходы (%)	170 (32%)	235 (45%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	NE (NE; NE)	52 (42; NE)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
Значение $p^{c, e}$	<0,0001	
Радиографическая выживаемость без прогрессирования		
Прогрессирование заболевания или смерть (%)	134 (26%)	231 (44%)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	NE (NE; NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Отношение рисков (95% ДИ) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
Значение p^c	<0,0001	

^a Это основано на заранее запланированном промежуточном анализе, проведенном при медиане продолжительности наблюдения в 22 месяца.

^b Отношение рисков получено в стратифицированной модели пропорциональных рисков. Значение отношения рисков < 1 говорит о превосходстве активной терапии.

^c Значение p получено с помощью логрангового критерия со стратификацией в зависимости от числа баллов по шкале Глисона на момент постановки диагноза (≤ 7 либо > 7), региона (Северная Америка / ЕС либо прочие страны) и предшествующего применения доцетаксела (Да против Нет).

^d Медиана продолжительности наблюдения – 44 месяца.

^e Данное значение p является номинальным и не используется для формального статистического тестирования. NE = не поддается оценке (Not Estimable).

В первичном анализе было продемонстрировано статистически значимое улучшение ОВ и рВБП у пациентов, рандомизированных для приема апалутамида в сравнении с пациентами, рандомизированными для приема плацебо. Обновленный анализ ОВ был проведен во время окончательного анализа исследования, когда был отмечено 405 смертей при среднем значении периода наблюдения 44 месяца. Результаты этого обновленного анализа соответствовали данным предварительно определенного промежуточного анализа.

Улучшение ОВ было продемонстрировано даже несмотря на то, что 39 % пациентов в группе плацебо перешли на прием апалутамида при отсутствии прогрессирования (кроссовер), при этом медиана лечения составила 15 месяцев при переходе на апалутамид.

Стойкое улучшение рВБП наблюдалось во всех подгруппах пациентов, включая заболевание с большим или малым объемом, стадию метастазирования на момент постановки диагноза (M0 или M1), предшествующее использование доцетаксела (да или нет), возраст (< 65 , ≥ 65 или ≥ 75 лет), исходный уровень ПСА выше медианы (да или нет) и количество поражений костей (≤ 10 или > 10).

Стойкое улучшение ОВ наблюдалось во всех подгруппах пациентов, включая заболевание с большим или малым объемом, стадию метастазирования на момент постановки диагноза (M0 или M1) и оценку по шкале Глисона на момент постановки диагноза (≤ 7 против > 7).

Рисунок 1: Кривые Каплан-Мейера с обновленными данными по общей выживаемости (ОВ); популяция «согласно назначенному лечению» пациентов с мГЧРПЖ (TITAN)

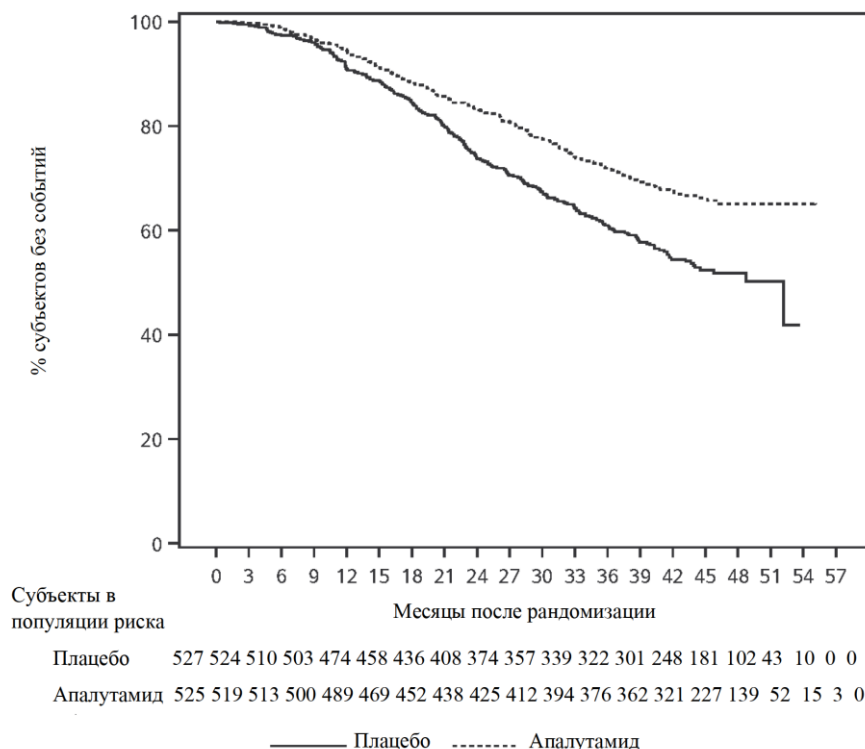
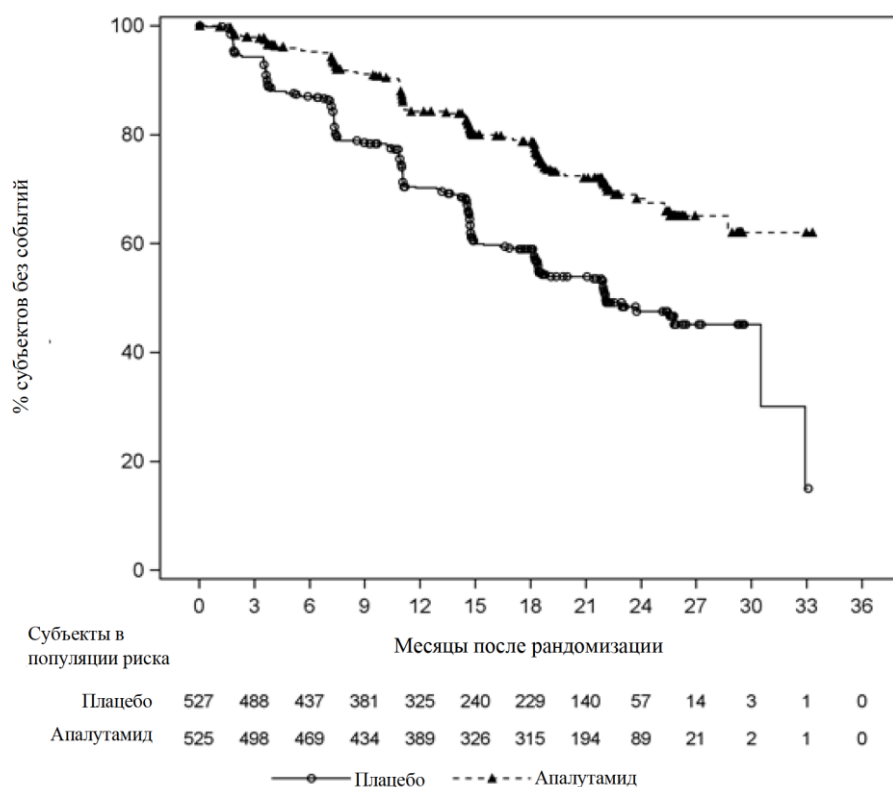


Рисунок 2: Кривые Каплана-Мейера по радиографической выживаемости без прогрессирования (рВБП); популяция «согласно назначенному лечению» пациентов с мГЧРПЖ (TITAN)



Терапия апалутамидом привела к статистически значимому отсроченному началу цитотоксической химиотерапии (отношение рисков = 0,391, ДИ = 0,274; 0,558; $p < 0,0001$), что в результате привело к снижению риска на 61 % в терапевтической группе по сравнению с группой плацебо.

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

В многоцентровом, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (исследование ARN-509-003), в общей сложности, 1207 пациентов с нмКРРПЖ были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения или апалутамида перорально в дозе 240 мг один раз в день в комбинации с АДТ (медикаментозная кастрация или перенесенная хирургическая кастрация) или плацебо с АДТ. Время удвоения простат-специфического антигена (ВУПСА) ≤ 10 месяцев, было принято, как высокий фактор риска неизбежного развития метастазирования и смерти от рака предстательной железы. Все пациенты, которым не проводилась хирургическая кастрация, непрерывно на всем протяжении исследования получали АДТ. Результаты ПСА были замаскированы и не использовались для отмены лечения. У пациентов, рандомизированных в ту или иную группу, терапия должна была продолжаться вплоть до прогрессирования заболевания, определяемого по слепому центральному обзору изображений (BICR), начала новой терапии, неприемлемой токсичности или прекращения участия.

Перечисленные ниже демографические характеристики пациентов и исходные характеристики заболевания были сбалансированы между терапевтическими группами.

Медиана возраста составляла 74 года (диапазон от 48 до 97 лет), при этом 26 % пациентов были в возрасте 80 лет или старше. Расовое распределение было следующим: 66 % относились к европеоидной расе, 5,6 % – к негроидной расе, 12 % – к монголоидной расе и 0,2 % – к другим расам. У семидесяти семи процентов (77 %) пациентов в обеих терапевтических группах ранее проводились оперативные вмешательства или лучевая терапия предстательной железы. У большинства пациентов (81 %) число баллов по шкале Глисона составляло 7 или выше. У пятнадцати процентов (15 %) пациентов на момент включения в исследование размер тазовых лимфатических узлов составлял < 2 см.

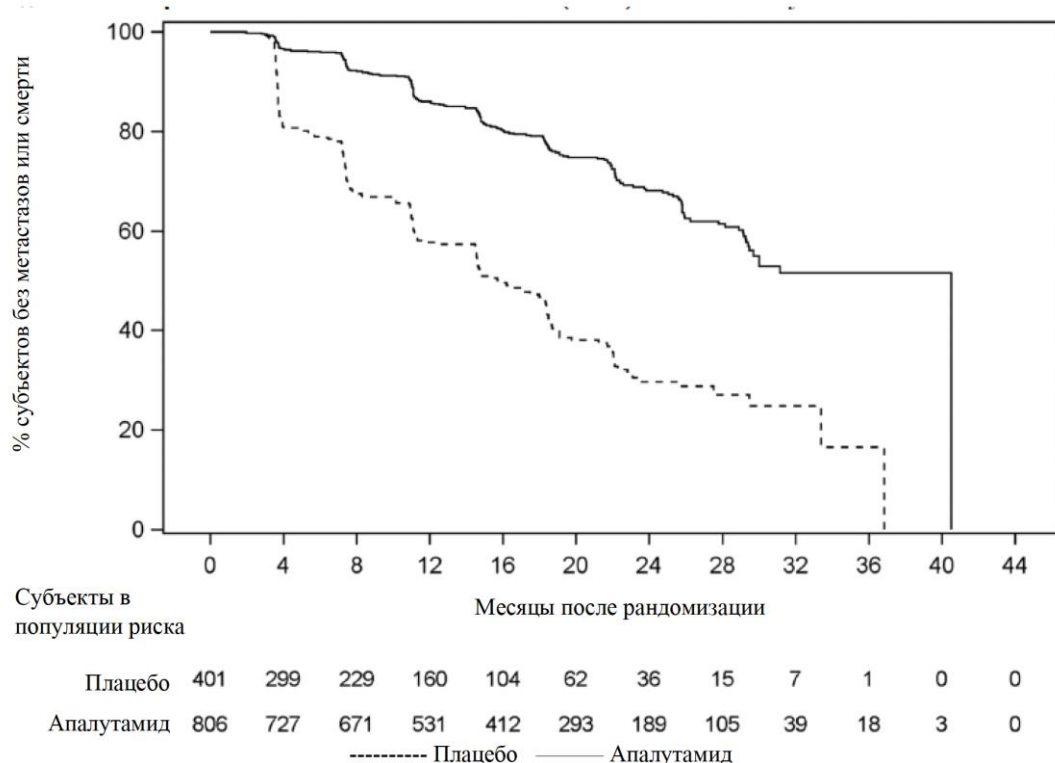
Семьдесят три процента (73 %) пациентов получали предшествующую терапию антиандрогенными препаратами первого поколения: 69 % пациентов получали бикалутамид и 10 % пациентов – флутамид. У всех включённых в исследование пациентов было подтверждено отсутствие метастатического заболевания на основании слепого центрального обзора изображений; функциональный статус по классификации Восточной объединённой онкологической группы (ФС по ECOG) на момент включения в исследование составлял 0 или 1 балл.

Выживаемость без метастазов (ВБМ) была основной конечной точкой, определяемой как время от рандомизации до момента появления первых подтвержденных методом слепого центрального обзора изображений (BICR) отдаленных метастазов в кости или мягких тканях, или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше.

Терапия апалутамидом приводила к значительному увеличению ВБМ. Терапия апалутамидом снижала риск отдалённого метастазирования или смерти на 72 %.

Медиана ВБМ на терапии апалутамидом составила 41 месяц, а в группе плацебо – 16 месяцев (см. рисунок 3). Стойкое улучшение показателя ВБМ при применении апалутамида определялось во всех заранее определённых подгруппах, включая подгруппы по возрасту, расовой принадлежности, региону, состоянию лимфоузлов, предшествующему числу курсов гормональной терапии, исходному показателю ПСА, времени удвоения ПСА, исходному статусу по ECOG и применению щадящих в отношении костной ткани препаратов.

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

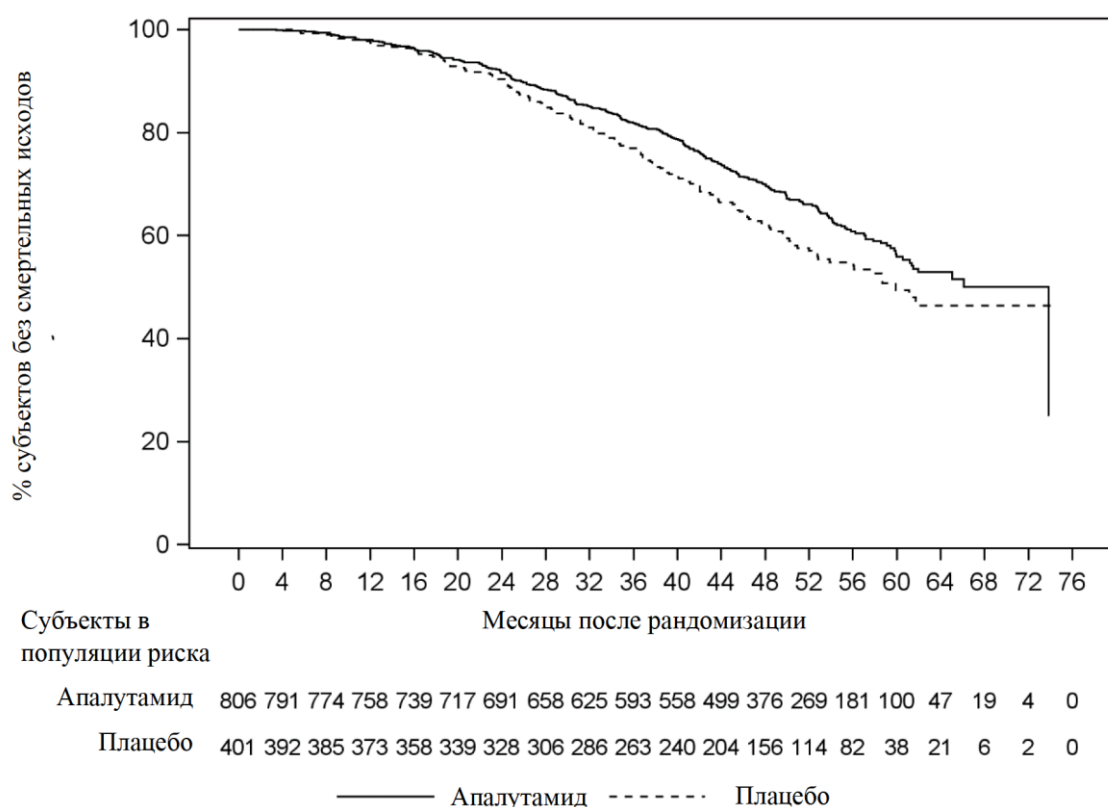


Принимая во внимание все данные, у пациентов, получавших апалутамид + АДТ, наблюдалось значительное улучшение по сравнению с теми, кто лечился только АДТ, в следующих вторичных конечных точках: время до метастазирования (ОР = 0,28; 95 % ДИ: 0,23, 0,34; $p < 0,0001$), выживаемость без прогрессирования (ВБП) (ОР = 0,30; 95 % ДИ: 0,25, 0,36; $p < 0,0001$); время до симптоматического прогрессирования (ОР = 0,57; 95 % ДИ: 0,44, 0,73; $p < 0,0001$); общая выживаемость (ОВ) (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,64, 0,96; $p = 0,0161$) и время до начала цитотоксической химиотерапии (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,49, 0,81; $p = 0,0002$).

Время до симптоматического прогрессирования определялось, как время с момента рандомизации до момента развития симптоматики со стороны костей 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 двумя группами было довольно существенным, чтобы достичь статистической значимости. Лечение апалутамидом снижало риск прогрессирования с появлением симптомов на 43 % по сравнению с плацебо (ОР=0,567; 95 % ДИ: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). Медиана времени до симптоматического прогрессирования не была достигнута ни в одной группе лечения.

Результаты, полученные к промежуточной точке наблюдения 52,0 месяца, показали, что лечение апалутамидом значительно снижало риск смертности на 22 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,784; 95 % ДИ: 0,643, 0,956; двусторонний $p = 0,0161$). Медиана ОВ составляла 73,9 месяца для группы, принимавшей апалутамид и 59,9 месяца для группы, принимавшей плацебо. Заданная альфа-граница ($p \leq 0,046$) была пересечена, и статистическая значимость была достигнута. Было продемонстрировано улучшение несмотря на то, что 19 % пациентов в группе плацебо получили терапию апалутамидом после расслепления данных, в случае отсутствия метастазирования (кроссовер).

Рисунок 4: Кривая Каплана-Майера по общей выживаемости (ОВ) в исследовании ARN-509-003 на момент финального анализа



Лечение апалутамидом 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 апалутамида по сравнению с плацебо. Среднее время до инициации цитотоксической химиотерапии не было достигнуто ни в одной из групп лечения.

Выживаемость без повторного прогрессирования (ВБП-2), определяемая как время от начала терапии апалутамидом или плацебо до смерти или прогрессирования заболевания по ПСА, радиографическим исследованиям или симптоматическому прогрессированию во время или после первой последующей терапии, была более длительной у пациентов, принимавших апалутамид, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Результаты продемонстрировали снижение риска ВБП-2 при приеме апалутамида на 44 % по сравнению с плацебо (ОР = 0,565, 95 % ДИ: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

С добавлением апалутамида к терапии АДТ не наблюдалось неблагоприятного воздействия на общее, связанное со здоровьем, качество жизни и наблюдалась небольшая, но клинически не значимая разница в изменении от исходного уровня в пользу апалутамида, при анализе общего балла и подшкал Функциональной оценки терапии рака простаты (ФОТР-П).

Дети

См. раздел 4.2 для получения информации о применении в педиатрии.

5.2. Фармакокинетические свойства

На фоне многократного приема 1 раз в сутки было отмечено пропорциональное дозе увеличение экспозиции апалутамида (C_{max} и площади под кривой «концентрация – время» [AUC]) в диапазоне доз от 30 до 480 мг. После приема препарата в дозе 240 мг 1 раз в сутки, равновесные уровни апалутамида достигались через 4 недели, а среднее отношение кумуляции в сравнении с однократным приемом равнялось 5. В равновесном состоянии

средние значения (CV %) $C_{\max}$ и AUC для апалутамида составили 6 мкг/мл (28 %) и 100 мкг×ч/мл (32 %), соответственно. Суточные колебания плазменных концентраций апалутамида были небольшими со средним отношением между пиковой и минимальной концентрациями, равным 1,63. При повторном приеме было отмечено увеличение кажущегося клиренса (CL/F), что, вероятно, связано с индукцией апалутамидом собственного метаболизма.

В равновесном состоянии средние значения (CV %) $C_{\max}$ и AUC для основного активного метаболита, N-дезметилапалутамида, составили 5,9 мкг/мл (18 %) и 124 мкг×ч/мл (19 %), соответственно. Для N-дезметилапалутамида характерен горизонтальный профиль зависимости концентрации от времени в равновесном состоянии со средним отношением пиковой и минимальной концентраций, равным 1,27. Среднее (CV %) соотношение AUC метаболита/исходного препарата для N-дезметилапалутамида после многократного приема составило примерно 1,3 (21 %). Исходя из системной экспозиции, относительной активности и фармакокинетических свойств, вероятно, что N-дезметилапалутамид вносит вклад в клиническую активность апалутамида.

Абсорбция

После приема препарата перорально медиана времени до достижения пиковой концентрации в плазме ($t_{\max}$) составляла 2 часа (диапазон: от 1 до 5 часов). Средняя абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляла примерно 100 %, что соответствует полному всасыванию апалутамида после приема препарата перорально.

Прием апалутамида здоровыми добровольцами натощак и после приема пищи с высоким содержанием жиров не сопровождался клинически значимыми изменениями $C_{\max}$ и AUC.

После приема препарата с пищей было отмечено увеличение медианы времени до достижения $t_{\max}$ примерно на 2 часа (см. раздел 4.2).

Апалутамид не подвергается ионизации при соответствующих физиологических условиях pH, поэтому ожидается, что вещества, снижающие кислотность (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, антациды), не будут влиять на растворимость и биодоступность апалутамида.

In vitro апалутамид и его N-дезметиловый метаболит являются субстратами P-гр.

Поскольку апалутамид полностью всасывается после перорального приема, P-гр не ограничивает всасывание апалутамида, поэтому ожидается, что ингибирование или индукция P-гр не повлияет на биодоступность апалутамида.

После перорального приема 4 таблеток апалутамида по 60 мг, диспергированных в яблочном пюре, $C_{\max}$ и AUC были на 28 % и 5 % выше соответственно, чем при приеме 4 таблеток по 60 мг целиком натощак (см. раздел 4.2).

Распределение

Средний кажущийся объем распределения апалутамида в равновесном состоянии составляет примерно 276 л. Объем распределения апалутамида превышает общий объем жидкости организма, что свидетельствует о значительном внесосудистом распределении.

Апалутамид и N-дезметилапалутамид на 96 % и на 95 % соответственно связаны с белками плазмы, связывание преимущественно происходит с альбумином плазмы и не зависит от концентрации.

Биотрансформация

После однократного приема меченного ¹⁴C-апалутамида перорально в дозе 240 мг большая часть ¹⁴C-радиоактивного вещества в плазме представляла собой апалутамид, его активный

метаболит N-дезметилапалутамид и неактивное производное карбоксильной кислоты (соответственно 45 %, 44 % и 3 % от общего значения ^{14}C -AUC).

Метаболизм является основным путем элиминации апалутамида. Метаболизм преимущественно осуществляется изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 с формированием N-дезметилапалутамида. Далее апалутамид и N-дезметилапалутамид под действием карбоксилэстеразы метаболизируются до неактивного производного карбоксильной кислоты. Вклад изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизм апалутамида составляет 58 % и 13 % после однократного приема, а при многократном приеме при равновесном состоянии он составляет соответственно 40 % и 37 %.

Элиминация

Апалутамид выводится, преимущественно в виде метаболитов, в основном с мочой. После однократного приема меченного радиоактивной меткой апалутамида перорально выведение 89 % дозы происходило на протяжении вплоть до 70 дней после приема препарата; 65 % дозы выводилось с мочой (1,2 % в виде исходного вещества, 2,7 % в виде N-дезметилапалутамида), а 24 % с фекалиями (1,5 % в виде неизмененного апалутамида, 2 % в виде N-дезметилапалутамида).

После однократного приема значение CL/F апалутамида составило 1,3 л/ч с увеличением этого значения до 2 л/ч в равновесном состоянии после приема препарата 1 раз в сутки.

Средний эффективный период полувыведения апалутамида в равновесном состоянии составляет около 3 дней.

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) от 30 до 89 мл/мин/1,73 м²; N=585) по сравнению с субъектами с исходно нормальной функцией почек (pСКФ $\geq$ 90 мл/мин/1,73 м², N = 372). Потенциальное влияние тяжелой почечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности (pСКФ $\leq$ 29 мл/мин/1,73 м²) не установлено из-за недостаточности данных.

Печеночная недостаточность

В специальном исследовании печеночной недостаточности сравнивалось системное воздействие апалутамида и N-дезметилапалутамида у субъектов с начальной легкой печеночной недостаточностью (N = 8, класс A по шкале Чайлд-Пью, средний балл = 5,3) или умеренной печеночной недостаточностью (N = 8, класс B по шкале Чайлд-Пью, средний балл = 7,6) в сравнении со здоровыми субъектами из группы контроля с нормальной функцией печени (N = 8). После однократного перорального приема апалутамида в дозе 240 мг, среднее геометрическое соотношение (GMR) для AUC и C_{max} апалутамида, у субъектов с легкой печеночной недостаточностью составляло 95 % и 102 %, соответственно, а GMR для AUC и C_{max} апалутамида у субъектов с умеренной печеночной недостаточностью составляло, соответственно, 113 % и 104 % по сравнению со здоровыми субъектами из группы контроля.

Клинические и фармакокинетические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Этническая принадлежность и раса

На основании популяционного фармакокинетического анализа не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетических показателей апалутамида между представителями белой расы (европеоидные, испанцы или латиноамериканцы; N=761), черной расы (африканского происхождения или афроамериканцы; N=71), азиатской расы (не японского происхождения; N=58) и японской нации (N=58).

Возраст

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Апалутамид показал отрицательный результат в стандартной серии тестов на генотоксичность *in vitro* и *in vivo*.

В 6-месячном исследовании у самцов трансгенных (Tg.rasH2) мышей не отмечалось канцерогенности апалутамида при использовании доз до 30 мг/кг в день, что 1,2- и 0,5-кратно превышает клиническое воздействие (AUC) апалутамида и N-дезметилапалутамида, соответственно, при рекомендованной клинической дозе 240 мг/день.

В 2-летнем исследовании канцерогенности на самцах крыс линии Sprague-Dawley апалутамид вводился внутрь через желудочный зонд в дозах 5, 15 и 50 мг/кг/сут (AUC в 0,2, 0,7 и 2,5 выше достигаемой у пациентов [концентрации у людей при приеме в рекомендованной дозе, составляющей 240 мг] соответственно). Обнаруженные неопластические изменения включали: повышение частоты развития аденом и карцином клеток Лейдига в яичках при дозах, превышающих или равных 5 мг/кг/сут; аденокарцинома и фиброаденома молочных желез при дозах в 15 мг/кг/сут или 50 мг/кг/сут; и фолликулярно-клеточная аденома щитовидной железы при дозе в 50 мг/кг/сут. Эти наблюдения были расценены как специфичные для крыс, обладающие лишь ограниченной значимостью для человека.

Вероятнее всего, терапия апалутамидом будет приводить к нарушению мужской фертильности, на основании результатов токсикологических исследований повторных доз, которые согласуются с фармакологической активностью апалутамида. В токсикологических исследованиях повторных доз у самцов крыс и собак наблюдались атрофия, аспермия/гипоспермия, дегенерация и/или гиперплазия или гипертрофия органов репродуктивной системы при дозах, соответствующих концентрациям примерно равным концентрациям, достигаемым у человека, на основании AUC.

В исследовании фертильности у самцов крыс наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, копуляции и коэффициента фертильности (при спаривании с нелечеными самками) на фоне снижения веса вторичных половых желез и придатков яичек через 4 недели приема в дозах, соответствующих концентрациям, приблизительно равным концентрациям у людей на основании AUC. Эффекты у самцов крыс были обратимыми через 8 недель после последнего введения апалутамида.

В предварительном исследовании токсичности в отношении эмбриофетального развития у крыс, апалутамид оказывал токсическое воздействие на развитие плода при пероральном введении в дозах 25, 50 или 100 мг/кг/день в течение всего периода органогенеза (6–20 дни гестации). Эти дозы привели примерно к концентрациям 2-, 4- и 6-кратно превышающим концентрации у людей на основании AUC при дозе 240 мг/сутки. Наблюдения включали небеременных самок при дозе 100 мг/кг/день и эмбриофетальную летальность (резорбцию) при дозах ≥ 50 мг/кг/день, уменьшение аногенитального расстояния плода и деформацию

гипофиза (более округлой формы) при ≥ 25 мг/кг/сутки. 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

Гипромеллозы ацетата сукцинат
Кремния диоксид коллоидный
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая
Целлюлоза микрокристаллическая (силиконизированная)
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт (E1203)
Тальк (E553b)
Титана диоксид (E171)
Глицерол монокаприлокапрат (тип 1)
Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 120 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полиэтилена с осушителем, с защитой от детей, с контролем первого вскрытия.

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495) 741-46-65
Факс: +7(495) 741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495) 741-46-65
Факс: +7(495) 741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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