

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090916** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.11

(51) Int. Cl. *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.08

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ АЦЕТАТА АБИРАТЕРОНА И ПРЕДНИЗОНА В СОЧЕТАНИИ С АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ

(31) 62/570,781

(72) Изобретатель:
Тран Нампхуонг (US)

(32) 2017.10.11

(33) US

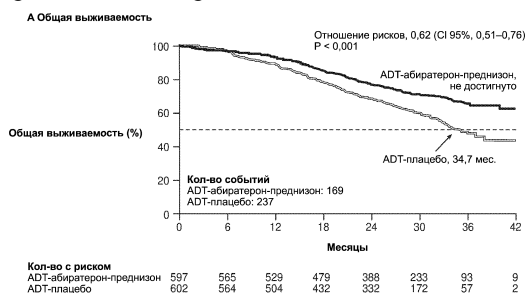
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2018/017438

(87) WO 2019/074536 2019.04.18

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(57) Описаны способы лечения рака предстательной железы путем применения ацетата абиратерона и преднизона с андроген-депривационной терапией.



202090916

A1

A1

202090916

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562321EA/017

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ АЦЕТАТА АБИРАТЕРОНА И ПРЕДНИЗОНА В СОЧЕТАНИИ С АНДРОГЕН- ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/570,781, поданной 11 октября 2017 г., которая в полном объеме включена в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лечению метастатического рака предстательной железы без предварительной гормональной терапии (mHNPС) у пациента путем введения такому пациенту ацетата абиратерона и преднизона в сочетании с андроген-депривационной терапией (ADT). Кроме того, описаны способы продажи или выставления на продажу лекарственного препарата ацетата абиратерона.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак предстательной железы - чаще всего встречающаяся не накожная злокачественная опухоль у мужчин и вторая ведущая причина смерти у мужчин от рака в западном мире. Рак предстательной железы обусловлен неконтролируемым ростом аномальных клеток предстательной железы. При развитии раковой опухоли предстательной железы андрогены, такие как тестостерон, стимулируют рост опухоли предстательной железы. Рак предстательной железы не всегда протекает одинаково. Возможны варианты от рака, локализованного в предстательной железе, до рака, распространившегося за пределы предстательной железы в лимфатические узлы, кости или иные части тела. Степень или распространение рака предстательной железы определяет его стадию. На ранних стадиях локализованный рак предстательной железы часто лечат локализованной терапией, включая, например, хирургическое удаление предстательной железы и лучевую терапию. Однако в случае, если рак предстательной железы не удастся вылечить с помощью местной терапии, что происходит примерно у трети мужчин, заболевание прогрессирует в неизлечимое метастатическое заболевание (т. е. заболевание, при котором рак распространяется из одной части тела в другие).

Исторически терапию ADT стали использовать в качестве стандарта для терапии пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Терапия ADT часто является очень эффективной для уменьшения размеров или замедления роста уже распространившегося рака предстательной железы. Для пациентов с впервые диагностированным mHNPС (об этом контингенте пациентов также говорят как об имеющих метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы), особенно с характеристиками высокой степени риска, прогноз в целом неблагоприятен. Хотя большая часть пациентов начинает с терапии ADT, со временем ее эффективность обычно снижается.

Клиническая польза от добавления доцетаксела (хемотерапевтического препарата) к терапии ADT по сравнению с только терапией ADT при лечении пациентов с mHNPС была продемонстрирована в трех рандомизированных исследованиях фазы 3. К ним относятся: рандомизированное сравнительное исследование хемогормональной терапии и андроген-абляционной терапии для обширной патологии при раке предстательной железы (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer, CHAARTED), системная терапия при прогрессирующем или метастатическом раке предстательной железы (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer); оценка эффективности препаратов (Evaluation of Drug Efficacy, STAMPEDE), а также GETUG-15. Эти исследования суммарно включали более 3000 мужчин с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы. Для мужчин с допустимостью проведения химиотерапии терапия ADT и доцетаксел в настоящее время является стандартной для метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. Но в случае использования доцетаксела имеются определенные препятствия, включая большой возраст пациента, плохие показатели, параллельные заболевания и предпочтения пациентов. Кроме того, опасение могут вызывать и связанная с химиотерапией токсичность, и вызванные ею осложнения. Во всех трех рандомизированных исследованиях с дополнением терапии ADT доцетакселом были документально зафиксированы летальные исходы, связанные с вызванной доцетакселом токсичностью.

Ацетат абиратерона, пролекарство абиратерон, ингибирует 17 α -гидроксилазу/C17, 20-лиазу (цитохром P450c17 [CYP17]), ключевой фермент биосинтеза андрогенов. Ацетат абиратерона в комбинации с преднизолом был утвержден для лечения мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), ранее получавшим химиотерапию, содержащую доцетаксел. Эффективность и безопасность терапии ацетатом абиратерона (суточная доза 1000 мг в таблетке) и преднизолом (5 мг два раза в день) у пациентов с mCRPC была установлена результатами исследований COU-AA-301 и COU-AA-302, каждое из которых представляет собой международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3. Исследование COU-AA-301 было первым исследованием фазы 3, в котором было продемонстрировано, что дополнительное снижение концентраций тестостерона ниже уровня, достигнутого с помощью ADT, с использованием ингибирования CYP17 с помощью ацетата абиратерона улучшает выживаемость пациентов с mCRPC. В исследовании COU-AA-302 была продемонстрирована существенно улучшенная общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS) у не получавших ранее химиотерапию пациентов с mCRPC, при лечении комбинацией ацетата абиратерона и преднизона по сравнению с комбинацией плацебо и преднизона.

Для пациентов с локализованным раком предстательной железы при высоком риске метастазирования после терапии было проведено два рандомизированных исследования с

участием мужчин, получающих неoadъювантную терапию. Мужчины с локализованным раком предстательной железы с высоким риском или умеренным риском перед удалением предстательной железы получали терапию с применением ацетата абиратерона и преднизона в дополнение к терапии ADT. У этих пациентов наблюдали более высокие частоты ответа по простатоспецифическому антигену и более высокие частоты полного патологического ответа или практически полного патологического ответа по сравнению с пациентами, получавшими только терапию ADT или получавшими терапию ADT и задержанное лечение с использованием ацетата абиратерона и преднизона. Не все контингенты пациентов демонстрировали одинаковый ответ на одну и ту же терапию, но это требует дополнительного исследования в отношении потенциальной роли для ингибирования избыточного биосинтеза андрогенов в гонадах перед развитием кастрационной резистентности у различных контингентов населения.

Несмотря на доступные протоколы лечения, необходимы альтернативные протоколы для безопасного и эффективного лечения мужчин с mHNPС.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения mHNPС у нуждающегося в таком лечении человека, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из введения человеку безопасного и эффективного количества ацетата абиратерона, безопасного и эффективного количества преднизона и применения безопасного и эффективного количества терапии ADT.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения метастатического рака предстательной железы без предварительной гормональной терапии у человека, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из добавления безопасного и эффективного количества ацетата абиратерона и безопасного и эффективного количества преднизона к терапии ADT. Терапия ADT может включать орхиэктомию, до или во время лечения, или гормонально-абляционный препарат. В предпочтительном варианте осуществления способ включает, состоит из и/или состоит по существу из введения человеку около 1000 мг/день ацетата абиратерона или его фармацевтически приемлемой соли и около 5 мг/день преднизона.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения человека с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из применения комбинированной терапии, для которой показано повышение общей выживаемости для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает, состоит из и/или состоит по существу из безопасных и эффективных количеств ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения человека с впервые диагностированным метастатическим

кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из применения комбинированной терапии, для которой показано повышение выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает, состоит из и/или состоит по существу из безопасных и эффективных количеств ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения человека с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из применения комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени прогрессирования по боли для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает, состоит из и/или состоит по существу из безопасных и эффективных количеств ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения человека с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из применения комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени до следующего симптоматического скелетного события для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает, состоит из и/или состоит по существу из безопасных и эффективных количеств ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения человека с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из применения комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени до времени до прогрессирования по простатоспецифическому антигену (PSA) для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает, состоит из и/или состоит по существу из безопасных и эффективных количеств ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии. В дополнительных аспектах в настоящем документе описаны способы выставления на продажу антиандрогена, включающие, состоящие из и/или состоящие по существу из предложения разместить апалутамид в коммерческом потоке, причем указанный антиандроген включает вкладыш в упаковку, который содержит инструкции по безопасному и эффективному лечению рака предстательной железы с использованием антиандрогена. В некоторых вариантах осуществления антиандроген представляет собой

апалутамид.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа продажи утвержденного лекарственного препарата, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из ацетата абиратерона, причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из продажи такого лекарственного препарата, причем этикетка для списочного препарата сравнения для данного лекарственного препарата включает инструкции по лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В других вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию. В другом аспекте, в случае апалутамида, этикетка для указанного списочного препарата сравнения включает суточную дозу 1000 мг ацетата абиратерона и 5 мг преднизона.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на обеспечение способа выставления на продажу лекарственного препарата, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из ацетата абиратерона, причем указанный способ включает, состоит из и/или состоит по существу из выставления на продажу такого лекарственного препарата, причем этикетка для списочного препарата сравнения для данного лекарственного препарата включает инструкции по лечению метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы. В других вариантах осуществления лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1A показаны оценки Каплана - Мейера общей выживаемости.

На ФИГ. 1B показаны оценки Каплана - Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным.

На ФИГ. 1C представлены подгруппы по общей выживаемости.

На ФИГ. 1D представлены подгруппы по выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным.

На ФИГ. 1A-1D пунктиром показано медианное значение; CI обозначает доверительный интервал.

На ФИГ. 2A показаны вторичные конечные точки эффективности по прогрессированию по боли.

На ФИГ. 2B показаны вторичные конечные точки эффективности по прогрессированию по PSA.

На ФИГ. 2C показаны вторичные конечные точки эффективности по симптоматическим скелетным событиям.

На ФИГ. 2D показаны вторичные конечные точки эффективности по началу цитотоксической химиотерапии.

На ФИГ. 2Е показаны вторичные конечные точки эффективности по последующей терапии рака предстательной железы.

На ФИГ. 3 показаны исходные демографические характеристики и характеристики болезни для участвующих в исследовании групп.

На ФИГ. 4 показаны кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании COU-AA-301.

На ФИГ. 5 показаны кривые Каплана-Мейера общей выживаемости в исследовании COU-AA-302.

На ФИГ. 6 показаны кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным в исследовании COU-AA-302.

На ФИГ. 7 показан график Каплана-Мейера общей выживаемости; все рандомизированные пациенты в исследовании LATITUDE

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В общем настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения mHNPС у нуждающегося в таком лечении человека, причем такое лечение включает введение безопасного и эффективного количества ацетата абиратерона и безопасного и эффективного количества преднизона в сочетании с терапией ADT.

У мужчин с впервые диагностированным mHNPС могут быть различные клинические результаты. В исследовании LATITUDE впервые изучали применимость более эффективной блокады оси андрогенового рецептора путем добавления ацетата абиратерона и преднизона к терапии ADT у мужчин с mHNPС. Это исследование охватывало пациентов, для которых риски были сочтены высокими на основании наличия 2 или более из следующих элементов, указывающих на неблагоприятный прогноз: индекс Глисона ≥ 8 , наличие ≥ 3 очагов поражения костной ткани или висцеральные метастазы, которые ассоциируются с негативным прогнозом по выживаемости. Кроме того, 50% из охваченных исследованием пациентов имели исходно симптоматические заболевания. Контингент пациентов аналогичен неблагоприятным по заболеванию контингентам в трех рандомизированных исследованиях по тестированию терапии ADT и доцетаксела, поскольку клинические результаты в контрольных группах (т. е. только терапия ADT) в этих исследованиях оказались сходными.

Полученная в настоящем документе эффективность терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон, с 38%-м снижением риска смерти, выглядит более выгодно по сравнению с результатами предыдущих исследований. Полученные данные показывают, что более эффективное ингибирование по входу сигнальной цепи андрогенового рецептора у пациентов с кастрационно-интактным раком предстательной железы приводит к улучшению клинических результатов. Следует отметить, что раннее применение ацетата абиратерона и преднизона приводило к повышению выживаемости, даже если больше пациентов из группы терапия ADT-плацебо получали увеличивающие продолжительность жизни терапии после прогрессирования.

Данное исследование показало, что добавление ацетата абиратерона и малых доз преднизона (5 мг преднизона) к терапии ADT при лечении пациентов с mHNPС оказывается более предпочтительным, чем применение только терапии ADT, особенно пациентов с прогностическими факторами высокого риска. Значимая клиническая польза от добавления ацетата абиратерона и преднизона к терапии ADT может включать увеличение продолжительности общей выживаемости, увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным, увеличение времени прогрессирования по боли, увеличение времени до следующего симптоматического скелетного события, увеличение времени до прогрессирования по PSA и/или увеличение времени до последующей терапии, по сравнению с лечением с использованием только терапии ADT.

В данном исследовании фазы 3 с участием мужчин с впервые диагностированным mHNPС с высоким риском терапия ADT, абиратерон и преднизон существенно улучшили общую выживаемость со снижением риска смерти на 38% (отношение рисков, 0,62). Добавление абиратерона и преднизона к терапии ADT также существенно улучшило выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (отношение рисков, 0,47) и все вторичные конечные точки, определенные в исследовании. Эти результаты привели к единодушной рекомендации со стороны независимого комитета по контролю за данными по снятию с исследования статуса слепого и переходу к терапии ADT-абиратерон-преднизон. При статистической значимости при первом промежуточном анализе на общую выживаемость данный анализ считается «итоговым».

Величина клинической пользы для данного контингента пациентов, включая продолжительность и эффект данной комбинированной терапии, оказалась неожиданной. Различие в ожидаемых общих выживаемостях по сравнению с действительно полученными общими выживаемостями оказалось статистически значимым (при измерении с использованием отношения рисков).

Наблюдаемая в данном случае клиническая польза контрастирует с пользой от множества предшествующих попыток с кастрацией и ингибиторами андрогенового рецептора «первого поколения», в которых было получено лишь небольшое улучшение при использовании подхода комбинированной андрогеновой блокады, предположительно связанное с их меньшей активностью и их частичной агонистической активностью. Добавление ацетата абиратерона и преднизона к терапии ADT дает значительную клиническую пользу.

Общий профиль безопасности терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон находился в согласии с предыдущими исследованиями у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Наблюдаемые степени гипертензии и гипокалиемии, обе купируемые медикаментозно, которые лишь изредка требуют прерывания лечения и очень редко приводят к значимым последствиям, указывают на необходимость надлежащего и своевременного управления.

Настоящее изобретение направлено на обеспечение способа лечения mHNPС у

нуждающегося в таком лечении человека, включающего, состоящего из и/или состоящего по существу из введения человеку безопасного и эффективного количества ацетата абиратерона, безопасного и эффективного количества преднизона и применения безопасного и эффективного количества терапии ADT.

Терапия ADT включает хирургическую кастрацию (орхиэктомию) и/или введение человеку агонистов релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) К примерам агонистов LHRH относятся ацетат гозерелина, ацетат гистрелина, ацетат леупролида и памоат трипторелина. Врач может назначать агонисты LHRH в соответствии с инструкциями, рекомендациями и практикой. Назначение может включать от около 0,01 мг до около 20 мг гозерелина за период от около 28 дней до около 3 месяцев, предпочтительно от около 3,6 мг до около 10,8 мг гозерелина за период от около 28 дней до около 3 месяцев; от около 0,01 мг до около 200 мг леупролида за период от около 3 дней до около 12 месяцев, предпочтительно около 3,6 мг леупролида за период от около 3 дней до около 12 месяцев; или от около 0,01 мг до около 20 мг трипторелина за период около 1 месяца, предпочтительно около 3,75 мг трипторелина за период около 1 месяца. Около 50 мг ацетата гистрелина за период 12 месяцев приема ацетата гистрелина или около 50 мкг ацетата гистрелина в день.

Термин «композиция» обозначает фармацевтический препарат, включающий установленные ингредиенты, иногда в безопасных и эффективных количествах, а также любой препарат, полученный (непосредственно или опосредованно) из комбинаций установленных ингредиентов в установленных количествах.

Термин «рак предстательной железы без предварительной гормональной терапии» (или HNPC) обозначает стадию заболевания, когда пациенты еще не получали гормональную терапию или ADT. HNPC дополнительно классифицируется как биохимический рецидив (в котором у пациентов после лечения имеется растущий уровень PSA, но опухоль остается локализованной).

Термин «метастатический рак предстательной железы» обозначает форму рака предстательной железы, при которой рак уже распространился или метастазировал в другие части тела.

Термин mHNPC обозначает метастатический рак предстательной железы без предварительной гормональной терапии, при котором пациенты с метастатическим раком предстательной железы без предварительной гормональной терапии с высоким риском имеют по меньшей мере два из перечисленных ниже факторов: индекс Глисона восемь или выше (система оценки, используемая для оценки прогноза пациента с раком предстательной железы), наличие трех или более очагов поражения при сканировании костной ткани или наличие измеримых висцеральных метастаз (распространения в другие органы) на КТ или МРТ, за исключением заболеваний лимфатических узлов.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех активных фармацевтических ингредиентов, материалов, композиций и дозированных форм, которые в пределах обоснованного медицинского мнения подходят

для применения в контакте с тканями пациента и при этом не вызывают излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска. Каждый носитель, эксципиент и т. д. должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами состава.

Термин «безопасное и эффективное количество» обозначает количество активного фармацевтического ингредиента, которое вызывает желаемый биологический или лекарственный ответ биологической системы пациента, при этом риск не перевешивает пользы от такого ответа в соответствии с Федеральным Законом о пищевых продуктах, лекарственных средствах и парфюмерно-косметических товарах США, в действующей редакции (разделы 201-902, 52 Статут США, с. 1040 и далее, в действующей редакции; глава 21 Свода законов США, §§ 321-392). Безопасность часто измеряют путем проверки на токсичность для определения наивысшей переносимой дозы или оптимальной дозы активного фармацевтического ингредиента, требуемой для достижения желаемого полезного эффекта. В исследованиях с изучением безопасности также выявляются и идентифицируются любые потенциальные нежелательные эффекты, которые могут быть следствием воздействия лекарственного средства. Эффективность часто измеряют путем определения того, обеспечивает ли активный фармацевтический ингредиент лечебный эффект по сравнению с плацебо или иным воздействием при проверке в соответствующей ситуации, такой как клиническое испытание с жестким контролем.

Термин «пациент» обозначает человека.

Термин «лечение» относится к лечению пациента, страдающего от патологического состояния, и относится к эффекту, который облегчает состояние путем уничтожения раковых клеток, а также к эффекту, который приводит к ингибированию прогрессирования состояния и включает уменьшение скорости прогрессирования, остановку прогрессирования, облегчение состояния и излечение состояния. Сюда также относится лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактика).

Термин «лекарственный препарат» относится к препарату, который содержит активный фармацевтический ингредиент, который одобрен для распространения регулирующим органом, например FDA или аналогичным органом в других странах.

Термин «списочный препарат сравнения» (RLD) обозначает лекарственный препарат, с которым сравниваются новые синонимы (генерические формы) препарата для демонстрации их биоэквивалентности. Он также обозначает лекарственный препарат, уже получивший регистрационное удостоверение в одном из государств-членов Европейского союза или от Комиссии на основе рассмотрения подготовленного досье, т. е. с предоставлением данных по качеству, результатов доклинических и клинических испытаний в соответствии с главами 8(3), 10a, 10b или 10c Директивы 2001/83/ЕС, и к которому отсылает заявка на получение регистрационного удостоверения для продукта-синонима/гибридного лекарственного препарата путем демонстрации биоэквивалентности, обычно путем подачи результатов соответствующего исследования по биодоступности.

В США компания, обращающаяся за получением разрешения на продажу продукта-синонима, обязана указать RLD в сокращенной заявке на регистрацию нового препарата (ANDA). Например, подающий ANDA заявитель опирается на результат FDA, что ранее разрешенный лекарственный препарат, например RLD, является безопасным и эффективным, и обязан продемонстрировать, среди прочего, что предлагаемый продукт-синоним в определенном смысле аналогичен препарату сравнения RLD. Более конкретно, с ограниченными исключениями, лекарственный препарат, для которого подается ANDA, обязан иметь, среди прочего, тот (те) же самый (-ые) активный (-ые) ингредиент (-ы), условия применения, пути введения, дозированные формы, силу и (с некоторыми допустимыми различиями) маркировку, что и препарат сравнения RLD. RLD представляет собой списочный препарат, в отношении которого подающий сокращенную заявку на регистрацию ANDA заявитель обязан продемонстрировать аналогичность в терминах активного (-ых) ингредиента (-ов), дозированных форм, путей введения, силы, маркировки и условий применения, наряду с иными характеристиками. В электронном варианте «Перечня зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности» (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, Orange Book) есть колонка для RLD и колонка для референтных препаратов. В печатном варианте RLD и референтные препараты обозначены специальными символами.

В Европе заявители указывают в форме заявки на продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат, что аналогично лекарственному препарату по сокращенной или дополнительной заявке на регистрацию ANDA/sNDA, референтный лекарственный препарат (наименование препарата, сила, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, дата выдачи первого регистрационного удостоверения, государство-член/ЕС), что является синонимом RLD, в следующей форме.

1. Лекарственный препарат, который имеет или имел регистрацию в ЕЭП, используемый в качестве основы для демонстрации того, что период охраны данных, определенный в Европейском фармацевтическом законодательстве, истек. Данный референтный лекарственный препарат, указываемый с целью определения истечения периода охраны данных, может иметь иную силу, фармацевтическую форму, путь введения или форму выпуска, чем продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат.

2. Лекарственный препарат, на досье которого дается перекрестная ссылка в заявке на продукт-синоним/гибридный лекарственный препарат (наименование препарата, сила, фармацевтическая форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, номер регистрации). Данный референтный лекарственный препарат мог получить регистрацию по независимой процедуре и под другим наименованием по сравнению с референтным лекарственным препаратом, указываемым с целью определения истечения периода охраны данных. Информация о препарате для данного референтного лекарственного препарата в принципе будет служить основой для информации о препарате, заявляемой для продукта-синонима/гибридного лекарственного препарата.

3. Лекарственный препарат (наименование препарата, сила, фармацевтическая

форма, владелец регистрационного удостоверения на препарат, государство-член - источник препарата), используемый в исследовании (-ях) по биоэквивалентности (если применимо).

Термины «продажа» или «продавать» обозначают передачу лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы для перорального введения, от продавца покупателю.

Термин «выставление на продажу» означает предложение о продаже лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы для перорального введения, от продавца покупателю.

Лечение может осуществляться введением по меньшей мере одной дозированной формы для перорального введения, непрерывно или частями (например, частичными дозами через соответствующие интервалы) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных способов введения и доз хорошо известны специалистам в данной области и варьируются в зависимости от состава, используемого для терапии, от цели терапии, от подвергающихся лечению целевых клеток и от получающего лечение пациента. Можно выполнять одно или множество введений с уровнем дозы и схемой, выбранными лечащим врачом.

В общем предпочтительное количество ацетата абиратерона, вводимое в соответствии с настоящим изобретением, находится в диапазоне от около 250 до около 1250 мг/день. Более предпочтительно оно находится в диапазоне от около 500 до около 1000 мг/день и наиболее предпочтительно составляет около 1000 мг/день. Ацетат абиратерона предпочтительно вводят один раз в день. Можно рекомендовать прием ацетата абиратерона на пустой желудок; по меньшей мере за 2 часа до и по меньшей мере через 1 час после еды.

В общем предпочтительное количество преднизона, вводимое в соответствии с настоящим изобретением, находится в диапазоне от около 5 до около 10 мг/день. Наиболее предпочтительное количество составляет около 5 мг/день. Преднизон можно вводить один раз в день или частичными дозами два раза в день.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры помогают понять настоящее изобретение и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение, представленное в приведенной ниже формуле изобретения, каким-либо образом.

ПРИМЕР 1

Был выработан протокол для международного рандомизированного двойного слепого активно-контролируемого исследования, разработанного для определения потенциальной пользы для пациентов с впервые диагностированным mHNPС, имеющих прогностические факторы высокого риска, от добавления ацетата абиратерона и малых доз преднизона к терапии ADТ. Данное исследование получило название «исследование LATITUDE». Пациенты, всего 1199 человек, случайным образом распределили на группы, получающие терапию ADТ-ацетат абиратерона-преднизон (n=597) или терапию ADТ-плацебо (n=602) с 12 февраля 2013 г. по 11 декабря 2014 г.

Пациенты исследования включали взрослых мужчин с впервые диагностированным (не более чем за 3 месяца до рандомизации) mHNPС с высоким риском. Перед рандомизацией пациенты были разделены по метастазированию во внутренние органы (да/нет) и по баллу оценки функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы США (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0, 1 или 2). Для включения в исследование пациенты должны были иметь заболевание с отдаленными метастазами, подтвержденное положительными результатами сканирования костной ткани или метастатических очагов на результатах компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ).

Более конкретно, включаемые в исследование пациенты (возраст ≥ 18 лет и балл оценки функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы США (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 2) были впервые диагностированы (не более чем за 3 месяца до рандомизации) с патологически подтвержденным диагнозом рака предстательной железы без нейроэндокринной дифференциации или мелкоклеточной гистологии. Пациенты имели метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы с высоким риском, подтвержденный положительными результатами сканирования костной ткани или наличием метастатических очагов на момент постановки диагноза на результатах компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) согласно версии 1.1. «Критериев оценки объективного ответа при солидных опухолях» (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), и должны были иметь по меньшей мере два из трех следующих факторов высокого риска, ассоциируемых с неблагоприятным прогнозом: индекс Глисона ≥ 8 , ≥ 3 очагов поражения костной ткани, наличие измеримых висцеральных метастаз. Критериями исключения из исследования были предшествующая фармакотерапия, лучевая терапия или хирургия по метастатическому раку предстательной железы, за исключением проводимой ≤ 3 месяцев андроген-депривационной терапии (ADT) с аналогами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона или орхиэктомии с наличием или отсутствием параллельной терапии антагонистами андрогенового рецептора первого поколения перед началом исследования, не более чем одного курса паллиативной лучевой или хирургической терапии для лечения симптомов метастатического заболевания перед рандомизацией.

Включаемые в исследование пациенты могли получать терапию ADT (агонисты или антагонисты LHRH) или пройти орхиэктомию не более чем за 3 месяца до рандомизации. После включения в исследование лекарственная терапия ADT могла продолжаться с применением агониста LHRH или орхиэктомии. Для получающих агонист LHRH пациентов применение антиандрогена было разрешено в течение не более 2 недель после Дня 1 Цикла 1. Пациенты могли выбрать проведение орхиэктомии вместо лекарственной терапии ADT с агонистом LHRH в ходе исследования.

Если прием агониста LHRH не был начат до рандомизации пациентов в контексте исследования, то исследователи могли начать применение антиандрогена незадолго до или

в момент начала приема агониста LHRH и продолжать его применение в течение по меньшей мере 7 дней и вплоть до 2 недель после начала приема агониста LHRH. Это необходимо для купирования транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли, которое может быть вызвано началом приема агониста LHRH. Продолжение применения антиандрогенов по истечении первых 2 недель от Дня 1 Цикла 1 не допускалось.

Исследование включало фазу скрининга продолжительностью до 28 дней перед рандомизацией для установления возможности включения в исследование и документальной фиксации результатов измерений на начало исследования; дважды слепую фазу лечения; и фазу последующего наблюдения продолжительностью до 60 месяцев для мониторинга статуса выживаемости и последующей терапии рака предстательной железы. Каждый цикл длился 28 дней. Лечение продолжали вплоть до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или проявления неприемлемой токсичности. В случае положительного результата исследования (пересечение границы эффективности) при любом из промежуточных анализов и при решении спонсора о разрешении продолжения исследования в отношении дополнительной открытой фазы (исследования) (OLE) все пациенты, участвующие в дважды слепой фазе лечения, могли принять участие в фазе OLE данного протокола. Фаза OLE позволяла пациентам получать активный препарат (ацетат абиратерона и преднизон) вплоть до долгосрочной дополнительной фазы (исследования) (LTE). В случае положительного результата исследования при итоговом анализе и уведомлении спонсоров о начале фазы LTE пациенты, продолжавшие на тот момент получать ацетат абиратерона и преднизон, могли продолжить получение лечения на фазе LTE в течение дополнительного периода времени до 3 лет.

Пациенты, удовлетворявшие всем критериям для включения и не попадавшие ни под один критерий исключения, централизованно рандомизировали в соотношении 1 : 1 для получения терапии ADT и ацетата абиратерона (1000 мг в день перорально в виде четырех таблеток по 250 мг) и преднизона (5 мг в день) (группа терапии ADT-абиратерон-преднизон) или терапии ADT и плацебо (группа терапии ADT-плацебо, или контрольная группа).

Выбор агониста LHRH оставляли на усмотрение исследователя, при условии что используемая дозировка (доза и частота введения) была согласована с информацией о назначении. Перед рандомизацией каждого пациента проверял спонсор для обеспечения соблюдения выбранных критериев включения в исследование.

Пациентов разделяли по наличию или отсутствию измеримого метастазирования во внутренние органы и по баллу оценки функционального статуса по шкале ECOG (0, 1, или 2). Абиратерон или плацебо вводили по меньшей мере за 1 час до и спустя 2 часа после еды. Все пациенты, не проходившие ранее хирургической кастрации, получали постоянную терапию ADT для достижения или поддержания уровня тестостерона в сыворотке крови < 50 нг на децилитр (1,7 нмоль на литр). Соблюдение безопасности и дозировки оценивали после каждого посещения в рамках исследования, при прекращении лечения, если

применимо, и при посещении при окончании исследования.

Ацетат абиратерона/плацебо необходимо было принимать на пустой желудок. Исключалось употребление любой пищи в течение по меньшей мере 2 часов до приема дозы ацетата абиратерона/плацебо и в течение по меньшей мере 1 часа после приема дозы ацетата абиратерона/плацебо. При пропуске времени приема дозы ацетата абиратерона или плацебо ее нужно было игнорировать и не восполнять.

На протяжении всего исследования контролировали безопасность пациентов. Нежелательные явления, включая лабораторные нежелательные явления, классифицировали по степени тяжести и суммировали, используя «Общие терминологические критерии нежелательных событий Национального института онкологии США» (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), версия 4.0. Корректировку доз проводили по необходимости в соответствии с правилами корректировки дозы. Для проведения периодического контроля данных по безопасности и контроля всех данных при запланированных промежуточных анализах был привлечен Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data Monitoring Committee, IDMC).

ПРИМЕР 2

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE двумя первичными конечными точками эффективности были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным. Общую выживаемость определяли как продолжительность периода времени от рандомизации до смерти от любой причины, а выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным - как продолжительность периода времени от рандомизации до появления прогрессирования по рентгенографическим данным или до смерти от любой причины. Прогрессирование по рентгенографическим данным для очагов поражения мягких тканей оценивали по результатам КТ или МРТ согласно критериям RECIST, версия 1.1. Прогрессирование по сканированию костной ткани оценивали с использованием адаптированных критериев Рабочей группы 2 по раку предстательной железы (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2), следующим образом:

пациентам, которые имели ≥ 2 новых очагов поражения костной ткани на проводимом на 16-й неделе сканировании, проводили подтверждающие сканирования спустя 6 или более недель:

считалось, что пациенты с подтверждающими сканированиями, на которых выявлены ≥ 2 новых очагов поражения костной ткани по сравнению со сканированиями на 16-й неделе (т. е. всего четыре новых очагов поражения по сравнению со сканированием на момент начала исследования), имели прогрессирование заболевания по результатам сканирования костной ткани;

считалось, что пациенты, на подтверждающих сканированиях которых не выявлены ≥ 2 новых очагов поражения костной ткани по сравнению со сканированиями на 16-й неделе, не имели прогрессирование заболевания на тот момент. Все последующие

сканирования выступали в роли «подтверждающих сканирований» и считались, что они показывают прогрессирование заболевания при наличии ≥ 2 новых очагов поражения по сравнению со сканированиями на 16-й неделе;

пациентам, у которых не выявляли ≥ 2 новых очагов поражения костной ткани при сканировании на 16-й неделе, подтверждающих сканирований не требовалось. Для любого последующего сканирования после 16 недель первое сканирование, на котором выявлялось ≥ 2 новых очагов поражения по сравнению со сканированием на момент начала исследования, считалось, что оно показывало прогрессирование заболевания по результатам сканирования костной ткани

Для исключения потенциальной систематической ошибки оценки со стороны исследователей в пользу группы терапии ADT-абиратерон-преднизон, в оценке прогрессирования по рентгенографическим данным проводился аудит на основе метода Американской ассоциации фармацевтических исследователей и производителей (PhRMA) на выборке из 202 случайно выбранных пациентов со слепой центральной оценкой. В качестве заранее выбранных вторичных конечных точек использовали время до следующего «связанного со скелетом события» (называемого «симптоматическим скелетным событием», т. е. клинический/патологический перелом, компрессия спинного мозга, паллиативная лучевая терапия для костной ткани или хирургия для костной ткани), время до прогрессирования по PSA по критериям группы PCWG2, время до ближайшей последующей терапии по раку предстательной железы, время до начала химиотерапии и время прогрессирования по боли.

ПРИМЕР 3

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE общий уровень значимости составлял 0,05, с его распределением между двумя первичными конечными точками по выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (0,001) и общей выживаемости (0,049). Для выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным был проведен один анализ при наблюдении приблизительно 565 событий выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным, что обеспечивает статистическую мощность 94% для выявления отношения рисков 0,667 при двухстороннем уровне значимости 0,001. Для общей выживаемости потребовалось приблизительно 852 события при итоговом анализе для выявления отношения рисков 0,81 при двухстороннем уровне значимости 0,049, со статистической мощностью 85%. Исследование включало два промежуточных анализа.

Общие предположения	Rpfs	OS
A	0,001	0,049
Мощность	94%	85%
HR	0,67	0,81
Ожидаемые события	565	426, 554, 852

		(один анализ)	(два промежуточных, один итоговый анализ)	
Запланированный анализ	общей	Промежуточный 1* (50% от общ. кол-ва событий)	Промежуточный 2 (65% от общ. кол-ва событий)	Итоговая смесь
выживаемости (OS)				
Прогнозируемые наблюдаемые события OS		~ 426	~ 554	~ 852
Граница эффективности (HR)		0,78	0,81	0,87
Р-значение при остановке по H_0 (кумулятивная альфа-затратная функция)		(0,011)	(0,022)	(0,049)

* На момент проведения итогового анализа выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным. «Отношение рисков» (HR) указывает отношение рисков, H_0 без улучшения, rPFS - выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным, а OS - общую выживаемость.

ПРИМЕР 4

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE были выполнены оценки Каплана - Мейера общей выживаемости. Первый промежуточный анализ проводили после 406 смертей при медианной продолжительности периода последующего наблюдения 30,4 месяца: 169 (28%) в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и 237 (39%) в группе терапии ADT-плацебо. Медианная общая выживаемость не была достигнута в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и составила 34,7 месяца (CI 95%, от 33,1 до «не достигнуто») среди пациентов, получавших терапию ADT-плацебо. При изучении оценок Каплана - Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным, общей выживаемости и при анализах по подгруппам пунктирной линией показано медианное значение. Медианная продолжительность общей выживаемости не была достигнута в группе терапии ADT-абиратерон-преднизон и составила 34,7 месяца в группе плацебо; соответствующие медианные значения для выживаемости без прогрессирования составили 33,0 месяца и 14,8 месяца. CI обозначает доверительный интервал. См. ФИГ. 1А.

Мужчины, при рандомизации попавшие в группу получения терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон, имели 38%-е снижение риска смерти по сравнению с теми, кто получал терапию ADT-плацебо (отношение рисков, 0,62; CI 95%, от 0,51 до 0,76, $P < 0,001$).

Представленные результаты основаны на дате клинического отсечения 31 октября 2016 г. для первого промежуточного анализа по общей выживаемости, на этот момент произошло 48% из 852 смертей. При медианной продолжительности периода последующего наблюдения 30,4 месяца медианная продолжительность периода лечения

составляла 24 месяца в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и 14 месяцев в группе терапии ADT-плацебо.

Терапевтический эффект терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон для общей выживаемости был стабильно благоприятным практически по всем предварительно выделенным подгруппам. См. ФИГ. 1С.

ПРИМЕР 5

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE были выполнены оценки Каплана - Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным. На момент проведения анализа лечение с использованием терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон привело к 53%-му снижению риска прогрессирования по рентгенографическим данным или смерти по сравнению с терапией ADT-плацебо (медианное значение 33,0 месяца и медианное значение 14,8 месяца соответственно; отношение рисков, 0,47; CI 95%, от 0,39 до 0,55 [$P < 0,001$]). См. ФИГ. 1В.

Представленные результаты основаны на дате клинического отсечения 31 октября 2016 г. для первого промежуточного анализа по общей выживаемости, на этот момент произошло 593 события выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным. При медианной продолжительности периода последующего наблюдения 30,4 месяца медианная продолжительность периода лечения составляла 24 месяца в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и 14 месяцев в группе терапии ADT-плацебо.

Терапевтический эффект терапии ADT-абиратерон-преднизон для выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным был стабильным практически по всем предварительно выделенным подгруппам. См. ФИГ. 1D.

ПРИМЕР 6

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE была выполнена оценка вторичных конечных точек, включая прогрессирование по боли, прогрессирование по PSA, симптоматические скелетные события, начало цитотоксической химиотерапии и последующую терапию по раку предстательной железы. Для всех вторичных конечных точек было показано превосходство терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон над терапией ADT-плацебо.

Таблица 2

Конечная точка	ADT-абиратерон-преднизон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)	Отношение рисков (CI 95%)	P-значение [†]
Вторичные конечные точки				
Время прогрессирования по боли (мес.)	Н/Д	16,6	0,70 (0,58-0,83)	< 0,001
Время до прогрессирования по PSA (мес.)	33,2	7,4	0,30 (0,26-0,35)	< 0,001

Время до следующего симптоматического скелетного события (мес.)	Н/Д	Н/Д	0,70 (0,54-0,92)	0,009
Время до химиотерапии (мес.)	Н/Д	38,9	0,44 (0,35-0,56)	< 0,001
Время до ближайшей последующей терапии рака предстательной железы (мес.)	Н/Д	21,6	0,42 (0,35-0,50)	< 0,001
Поисковая конечная точка				
Пациенты с ответом по PSA (%)	91	67	1,36 (1,28-1,45) [‡]	< 0,001

* ДИ обозначает доверительный интервал, PSA - простатоспецифический антиген, а Н/Д - «не достигнуто».

† Р-значения для вторичных конечных точек рассчитывали с использованием стратифицированного лог-рангового критерия, а для поисковой конечной точки - с использованием критерия хи-квадрат.

‡ Ответ по PSA определяли как уменьшение на по меньшей мере 50% от величины на момент начала исследования. Сравнение для данной поисковой конечной точки рассчитывали как отношение шансов.

ПРИМЕР 7

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE проведенные оценки эффективности включали последовательную рентгенографическую съемку для оценки выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (КТ или МРТ и сканирование костной ткани), проводимую каждые 4 месяца, начиная с 16-й недели. Концентрации PSA измеряли на момент начала исследования, ежемесячно в течение первого года, а затем каждые 2 месяца вплоть до завершающего исследование лечения. Пациенты проходили последовательный контроль жизненных показателей, гематологический анализ, анализ химического состава сыворотки крови, тесты функционального состояния печени и измерение уровня тестостерона в сыворотке крови.

Для данного исследования было запланировано два промежуточных анализа по общей выживаемости в дополнение к итоговому анализу после наблюдения примерно 50% (~ 426 летальных событий) и примерно 65% (~ 554 летальных события) от общего числа требуемых (~ 852) летальных событий для итогового анализа.

Был проведен только один анализ по выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS). Анализ rPFS был проведен при двухстороннем уровне значимости 0,001 при оцениваемом количестве 565 событий rPFS. Анализ rPFS был проведен совместно с первым промежуточным анализом по общей выживаемости. Время первого промежуточного анализа было определено в соответствии с требуемым количеством событий как по общей выживаемости, так и выживаемости без

прогрессирования по рентгенографическим данным, так что анализ проводили при достижении требуемого количества событий для обоих параметров.

ПРИМЕР 8

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE для общей выживаемости использовали степенные границы Ванга - Циатиса с параметром формы 0,2, реализованные в методе альфа-затратной функции Лана-ДеМетса. Вторичные конечные точки тестировали с использованием процедуры Хохберга для контроля групповой вероятности ошибки первого рода. Первичным статистическим методом для сравнения конечных точек по времени до наступления события служил стратифицированный лог-ранговый критерий в соответствии с факторами стратификации. Для оценки отношений рисков и связанных с ними 95% доверительных интервалов [CI] использовали модель пропорциональных рисков Кокса.

ПРИМЕР 9

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE общее количество пациентов, получающих одну или множество последующих терапий, составило 125 (21%) и 246 (41%) в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и группе терапии ADT-плацебо соответственно. Эти последующие терапии были теми терапиями, для которых в перспективном двойном слепом рандомизированном исследовании фазы 3 ранее было показано снижение риска смерти. Самым доминирующим препаратом для пост-прогрессионного лечения в обеих группах был доцетаксел. Данный анализ не был запланирован заранее и скорее был проведен как специальный анализ.

Таблица 3

	ADT-абиратерон-преднизон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
Агент	n (%)*	
	n=314	n=469
Ацетат абиратерона и преднизон	10 (3)	53 (11)
Кабазитаксел	11 (4)	30 (6)
Доцетаксел	106 (34)	187 (40)
Энзалутамид	30 (10)	76 (16)
Радий-223	11 (4)	27 (6)

ПРИМЕР 10

Для описанного в примере 1 исследования LATITUDE были зафиксированы нежелательные явления. Нежелательные явления степени 3 или 4 были отмечены у 63% пациентов в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон по сравнению с 48% в

группе терапии ADT-плацебо, как показано в следующей таблице.

Таблица 4. Сводная таблица нежелательных явлений

Нежелательное явление	Терапия ADT-ацетат абиратерона-преднизон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
	кол-во пациентов (%)	
Любое нежелательное явление	558 (93)	557 (93)
Нежелательное явление 3-й или 4-й степени	374 (63)	287 (48)
Любое серьезное нежелательное явление	165 (28)	146 (24)
Любое нежелательное явление, приводящее к прекращению лечения	73 (12)	61 (10)
Нежелательное явление, приводящее к смерти	28 (5)	24 (4)

Ниже перечислены самые частотные нежелательные явления и представляющие особый интерес явления. Последние выбирали на основании профиля безопасности исследований фазы 2 и фазы 3 для ацетата абиратерона и преднизона.

Таблица 5. Самые частотные нежелательные явления и представляющие особый интерес явления*

Нежелательное явление [†]	Терапия ADT-ацетат абиратерона-преднизон (n=597)			ADT-плацебо (n=602)		
	Все	Степень 3	Степень 4	Все	Степень 3	Степень 4
	степени			степени		
	кол-во пациентов (%)					
Гипертензия	219 (37)	121 (20)	0	133 (22)	59 (10)	1 (< 1)
Гипокалиемия	122 (20)	57 (10)	5 (1)	22 (4)	7 (1)	1 (< 1)
Повышенный ур-нь ALT	98 (16)	31 (5)	2 (< 1)	77 (13)	8 (1)	0
Гипергликемия	75 (13)	26 (4)	1 (< 1)	68 (11)	18 (3)	0
Повышенный ур-нь AST	87 (15)	25 (4)	1 (< 1)	68 (11)	9 (1)	0
Костные боли	74 (12)	20 (3)	0	88 (15)	17 (3)	0

Расстройства со стороны сердца						
Любое	74 (12)	15 (3)	5 (1)	47 (8)	6 (1)	0
Фибрилляция предсердий	8 (1)	2 (< 1)	< 1)0	2 (< 1)	1 (< 1)	0
Анемия	54 (9)	12 (2)	3 (1)	85 (14)	26 (4)	1 (< 1)
Боли в спине	110 (18)	14 (2)	0	123 (20)	19 (3)	0
Утомляемость	77 (13)	10 (2)	0	86 (14)	14 (2)	0
Компрессия спинного мозга	14 (2)	12 (2)	0	12 (2)	7 (1)	3 (< 1)

† В порядке убывания перечислены явления, которые наблюдали у по меньшей мере 2% пациентов в любой группе. Из других представляющих особый интерес явлений периферическую эдему степени 3 наблюдали у 0,3% пациентов в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон и у 0,5% пациентов в группе терапии ADT-плацебо; задержку жидкости 3-й или 4-й степени или застойную сердечную недостаточность не наблюдали ни в одной из групп. Приливы 3-й степени наблюдали у одного пациента в группе терапии ADT-плацебо и раздражимость 1-й степени наблюдали у трех пациентов в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон.

ALT означает аланинаминотрансферазу, а AST - аспартатаминотрансферазу.

Количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в группах было аналогичным. Частота нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения, составила 12% в группе терапии ADT-ацетат абиратерона-преднизон по сравнению с 10% в группе терапии ADT-плацебо, как представлено в приведенной ниже таблице.

Таблица 6. Нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, снижению дозы и прерыванию приема препарата

Нежелательное явление	ADT-абиратерон- преднизон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
	кол-во пациентов (%)*	
	Прекращение лечения	
Все	73 (12)	61 (10)
Костные боли	3 (0,5)	6 (1)
Компрессия спинного мозга	5 (0,8)	6 (1)

Снижение дозы		
Все	55 (9)	17 (3)
Повышенный ур-нь ALT	23 (4)	5 (0,8)
Повышенный ур-нь AST	12 (2)	4 (0,7)
Гипертензия	8 (1)	2 (0,3)
Гипокалиемия	7 (1)	0
Прерывание приема препарата		
Все	183 (31)	102 (17)
Повышенный ур-нь ALT	30 (5)	10 (2)
Повышенный ур-нь AST	30 (5)	9 (2)
Гипергликемия	6 (1)	4 (0,7)
Гипокалиемия	47 (8)	4 (0,7)
Гипертензия	39 (7)	15 (2)
Тошнота	5 (0,8)	6 (1)

* Перечислены отдельные нежелательные явления при уровне $\geq 1\%$ в любой группе; ALT означает аланинаминотрансферазу, а AST - аспартатаминотрансферазу.

Суммарно 32% пациентов в группе терапии АДТ-ацетат абиратерона-преднизон и 17% пациентов в группе терапии АДТ-плацебо имели нежелательные явления, которые приводили к коррективке дозы или к прерыванию приема препарата.

ПРИМЕР 10

Утвержденная FDA этикетка лекарственного препарата

ОСТАВШАЯСЯ ЧАСТЬ ЭТОЙ СТРАНИЦЫ ПРЕДНАМЕРЕННО ОСТАВЛЕНА ПУСТОЙ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА Настоящие выдержки включают в себя не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ZYTIGA. См. полную инструкцию по	ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ● Избыток минералокортикоидов: Следует внимательно следить за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Перед началом лечения проконтролировать гипертензию и скорректировать
---	---

применению ZYTIGA. ZYTIGA® (ацетат абиратерона) таблетки для перорального применения Первичное регистрация в США: 2011 НЕДАВНИЕ СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ Показания к применению и применение (1) 02/2018 Способ применения и дозы (2) 02/2018 Предупреждения и меры предосторожности (5) 02/2018 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ ZYTIGA представляет собой ингибитор CYP17, показанный к применению в комбинации с преднизоном для лечения пациентов с: ● метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (CRPC); (1) ● метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском (CSPC). (1) СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: ● ZYTIGA 1000 мг перорально один раз в день с преднизоном 5 мг перорально два раза в день. (2.1) Метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы: ● ZYTIGA 1000 мг перорально один раз в день с преднизоном 5 мг перорально один раз в день. (2.2) Пациенты, получающие ZYTIGA, также	гипокалиемию. Следует контролировать давление крови, уровень калия в крови и симптомы задержки жидкости по меньшей мере один раз в месяц. (5.1) ● Адренкортикальная недостаточность: Следует наблюдать за симптомами и признаками адренкортикальной недостаточности. Возможно показание повышенных доз кортикостероидов до, во время и после стрессовых ситуаций. (5.2) ● Гепатотоксичность: Может быть тяжелой и летальной. Следует контролировать функциональное состояние печени и корректировать, прерывать или прекращать прием ZYTIGA в соответствии с рекомендациями. (5.3) НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ Самыми частотными нежелательными реакциями (> 10%) являются утомляемость, боли в суставах, гипертензия, тошнота, отеки, гипокалиемия, приливы, диарея, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, кашель и головная боль. (6.1) Самыми частотными лабораторными аномалиями (> 20%) являются анемия, повышенная щелочная фосфатаза, гипертриглицеридемия, лимфопения, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гипокалиемия. (6.1) Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обратитесь в компанию Janssen Biotech, Inc. по тел. 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) или в FDA по тел. 1-800-FDA-1088 или на сайт www.fda.gov/medwatch.
--	---

должны одновременно получать аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или должны ранее пройти двустороннюю орхиэктомию. ZYTIGA необходимо принимать на пустой желудок с водой по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после еды. Таблетки не жевать и не измельчать. (2.3) Корректировка дозы: • Для пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) начальную дозу ZYTIGA следует снизить до 250 мг один раз в день. (2.4) • Для пациентов с развитием гепатотоксичности в ходе лечения прием ZYTIGA следует прервать до восстановления. Повторное лечение можно начать с пониженной дозы. При развитии у пациента тяжелой степени гепатотоксичности прием ZYTIGA следует прекратить. (2.4) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ • Покрытые пленочной оболочкой таблетки 500 мг (3) • Покрытые пленочной оболочкой таблетки 250 мг (3) • Таблетки без оболочки 250 мг (3) ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • Беременность. (4, 8.1)	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ • Индукторы CYP3A4: Следует избегать параллельного приема сильных индукторов CYP3A4 при приеме ZYTIGA. При необходимости одновременного введения сильного индуктора CYP3A4 следует увеличить частоту приема ZYTIGA. (2.5, 7.1) • Субстраты CYP2D6: Следует избегать одновременного введения ZYTIGA с субстратами CYP2D6, которые имеют узкий терапевтический индекс. При невозможности использования альтернативной терапии следует проявлять осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы принимаемого параллельно субстрата CYP2D6. (7.2) ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ • Женщины и мужчины с детородным потенциалом: Мужчинам, имеющим партнеров женского пола с детородным потенциалом, рекомендуется применять эффективную контрацепцию. (8.3) • Не следует применять ZYTIGA у пациентов с исходными серьезными нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью). (8.6) ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА и утвержденная FDA этикетка для пациента - см. раздел 17. Проверено: 02/2018
ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО	8.3 Женщины и мужчины с детородным потенциалом

ПРЕПАРАТА СОДЕРЖАНИЕ*	8.4 Применение в педиатрии
1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ	8.5 Применение в гериатрии
2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	8.6 Пациенты с нарушением функции печени
2.1 Рекомендуемые дозы для метастатического CRPC	8.7 Пациенты с нарушением функции почек
2.2 Рекомендуемые дозы для метастатического CSPC с высоким риском	10 ПЕРЕДОЗИРОВКА
2.3 Важные инструкции по введению	11 ОПИСАНИЕ
2.4 Рекомендации по корректировке дозы при нарушениях функции печени и гепатотоксичности	12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
2.5 Рекомендации по корректировке дозы для сильных индукторов CYP3A4	12.1 Механизм действия
3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ	12.3 Фармакокинетика
4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	12.6 Удлинение интервала QT
5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ	13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ
5.1 Гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, связанные с избытком минералокортикоидов	13.1 Канцерогенез, мутагенез и нарушение детородной функции
5.2 Адренкортикальная недостаточность	13.2 Токсикология и/или фармакология у животных
5.3 Гепатотоксичность	14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ	16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ
6.1 Практика клинических исследований	17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА
6.2 Практика постмаркетинговых исследований	* В список не включены разделы или подразделы, отсутствующие в полной инструкции по применению лекарственного препарата.
7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	
7.1 Препараты, ингибирующие или индуцирующие ферменты CYP3A4	
7.2 Действие абиратерона на метаболизирующие лекарственные препараты ферменты	

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ 8.1 Беременность 8.2 Кормление грудью	
--	--

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

ZYTIGA показан к применению в комбинации с преднизоном для лечения пациентов с

- метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (CRPC);
- метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (CSPC) с высоким риском.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Рекомендуемые дозы для метастатического CRPC

Рекомендуемая дозировка ZYTIGA составляет 1000 мг (две таблетки 500 мг или четыре таблетки 250 мг) перорально один раз в день с преднизоном 5 мг перорально два раза в день.

2.2 Рекомендуемые дозы для метастатического CSPC с высоким риском

Рекомендуемая дозировка ZYTIGA составляет 1000 мг (две таблетки 500 мг или четыре таблетки 250 мг) перорально один раз в день с преднизоном 5 мг перорально один раз в день.

2.3 Важные инструкции по введению

Пациенты, получающие ZYTIGA, также должны одновременно получать аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или должны ранее пройти двустороннюю орхиэктомию. ZYTIGA необходимо принимать на пустой желудок с водой либо за один час до или через два часа после еды [см. Клиническая фармакология (12.3)]. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая их водой. Таблетки не жевать и не измельчать.

2.4 Рекомендации по коррективке дозы при нарушениях функции печени и гепатотоксичности

Нарушения функции печени

У пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендуемую дозу ZYTIGA следует снизить до 250 мг один раз в день. У пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени следует проконтролировать ALT, AST и билирубин перед началом лечения и затем контролировать их каждую неделю в течение первого месяца, каждые две недели в течение следующих двух месяцев и раз в месяц после этого. При обнаружении у пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени повышения уровня ALT и/или AST выше 5X верхней границы нормы (ULN) или повышения общего билирубина выше 3X ULN прием ZYTIGA следует прекратить и не назначать таким пациентам ZYTIGA повторно [см. Применение в особых

группах населения (8.6) и Клиническая фармакология (12.3)].

Не следует применять ZYTIGA у пациентов с исходными серьезными нарушениями функции печени (класс C по Чайлд-Пью).

Гепатотоксичность

Для пациентов с развитием гепатотоксичности в ходе лечения с применением ZYTIGA (ALT и/или AST

выше 5X ULN или общий билирубин выше 3X ULN) прием ZYTIGA следует прервать [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*]. Лечение можно продолжить с пониженной дозировкой 750 мг один раз в день после возвращения тестов функционального состояния печени пациента к исходному уровню или к уровням AST и ALT не выше 2,5X ULN и общего билирубина не выше 1,5X ULN. Для возобновивших лечение пациентов следует контролировать уровень трансаминаз и билирубина в сыворотке крови минимум раз в две недели в течение трех месяцев и раз в месяц после этого.

При возвращении гепатотоксичности при дозировке 750 мг один раз в день повторное лечение можно начать с пониженной дозировкой 500 мг один раз в день после возвращения тестов функционального состояния печени пациента к исходному уровню или к уровням AST и ALT не выше 2,5X ULN и общего билирубина не выше 1,5X ULN.

При возвращении гепатотоксичности при пониженной дозировке 500 мг один раз в день прием ZYTIGA следует прекратить.

Следует навсегда прекратить прием ZYTIGA для пациентов с одновременным развитием повышенного ALT выше 3 x ULN и общего билирубина выше 2 x ULN в отсутствие непроходимости желчных путей или иной причины, ответственной за такое одновременное повышение [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

2.5 Рекомендации по корректировке дозы для сильных индукторов CYP3A4

Следует избегать параллельного приема сильных индукторов CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, рифампина, рифабутина, рифапентина, фенобарбитала) при приеме ZYTIGA.

При необходимости одновременного введения сильного индуктора CYP3A4 следует увеличить частоту приема ZYTIGA до двух раз в день только на время одновременного приема двух препаратов (например, с 1000 мг один раз в день до 1000 мг два раза в день). При прекращении параллельного приема сильного индуктора CYP3A4 дозу следует снизить обратно до исходной дозы и частоты приема [см. *Лекарственные взаимодействия (7.1) и Клиническая фармакология (12.3)*].

1 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки (500 мг): покрытые пленочной оболочкой таблетки пурпурного цвета, овальной формы, с тиснением AA с одной стороны и 500 с другой стороны.

Таблетки (250 мг): покрытые пленочной оболочкой таблетки розового цвета, овальной формы, с тиснением AA250 на одной стороне.

Таблетки (250 мг): таблетки от белого до серовато-белого цвета, овальной формы, с тиснением AA250 на одной стороне.

2 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность

ZYTIGA может нанести вред плоду и потенциально привести к потере беременности [см. *Применение в особых группах населения (8.1)*].

1 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, связанные с избытком минералокортикоидов

ZYTIGA может вызвать гипертензию, гипокалиемию и задержку жидкости как следствие повышенных уровней минералокортикоидов, вызванных ингибированием CYP17 [см. *Клиническая фармакология (12.1)*]. Следует контролировать наличие у пациентов гипертензии, гипокалиемии и задержки жидкости по меньшей мере один раз в месяц. До начала и во время приема ZYTIGA следует контролировать гипертензию и корректировать гипокалиемию.

В объединенных данных по 4 плацебо-контролируемым исследованиям с использованием преднизона 5 мг два раза в день в комбинации с 1000 мг ацетата абиратерона один раз в день гипокалиемию 3-4-й степени наблюдали у 4% пациентов в группе ZYTIGA и у 2% пациентов в группе плацебо. Гипертензию 3-4-й степени наблюдали у 2% пациентов в каждой группе, а задержку жидкости 3-4-й степени - у 1% пациентов в каждой группе.

В исследовании LATITUDE (рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование), в котором применяли преднизон 5 мг один раз в день в комбинации с 1000 мг ацетата абиратерона один раз в день, гипокалиемию 3-4-й степени наблюдали у 10% пациентов в группе ZYTIGA и у 1% пациентов в группе плацебо, гипертензию 3-4-й степени наблюдали у 20% пациентов в группе ZYTIGA и у 10% пациентов в группе плацебо. Задержку жидкости 3-4-й степени наблюдали у 1% пациентов в каждой группе [см. *Нежелательные реакции (6)*].

Следует внимательно наблюдать за пациентами, собственное медицинское состояние которых может быть ухудшено при повышении давления, гипокалиемии или задержке жидкости, такими как пациенты с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда, сердечно-сосудистыми заболеваниями или желудочковой аритмией. Безопасность ZYTIGA у пациентов с фракцией выброса левого желудочка < 50% или сердечной недостаточности класса III или IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (в исследовании COU-AA-301) или сердечной недостаточности класса II-IV по классификации NYHA (в исследованиях COU-AA-302 и LATITUDE) не была установлена, поскольку такие пациенты были исключены из этих рандомизированных клинических исследований [см. *Клинические исследования (14)*].

5.2 Адrenокортикальная недостаточность

В объединенных данных 5 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований недостаточность надпочечников наблюдали у 0,3% из 2230 пациентов, принимающих ZYTIGA, и у 0,1% из 1763 пациентов, принимающих плацебо.

Адренокортикальная недостаточность была зафиксирована у пациентов, получающих ZYTIGA в комбинации с преднизоном, после прерывания ежедневного приема стероидов и/или при параллельно имеющих место инфекции или стрессе.

Следует вести наблюдение за симптомами и признаками адренокортикальной недостаточности у пациентов, особенно если пациенты прекращают прием преднизона, получают пониженные дозы преднизона или испытывают необычный для них стресс. Симптомы и признаки адренокортикальной недостаточности могут маскироваться связанными с избытком минералокортикоидов нежелательными реакциями, наблюдаемыми у пациентов, получающих ZYTIGA. При наличии клинических показаний следует провести соответствующие тесты для подтверждения диагноза адренокортикальной недостаточности. До, во время и после стрессовых ситуаций могут быть показаны повышенные дозы кортикостероидов [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

5.3 Гепатотоксичность

В практике постмаркетинговых исследований отмечались случаи тяжелой печеночной токсичности, связанной с ZYTIGA, включая фульминантный гепатит, острую печеночную недостаточность и смерть [см. *Нежелательные реакции (6.2)*].

В объединенных данных 5 рандомизированных клинических исследований повышение ALT или AST 3-4-й степени (по меньшей мере 5X ULN) отмечали у 6% из 2230 пациентов, получавших ZYTIGA, как правило, в течение первых 3 месяцев после начала лечения. Пациенты с повышенным исходным уровнем ALT или AST были более склонны к повышению печеночных показателей по сравнению с теми, кто начинал с нормальных уровней. Прекращение лечения в связи с повышением ALT и AST или нарушением печеночной функции зафиксировано для 1,1% из 2230 пациентов, принимающих ZYTIGA. В данных клинических исследованиях не было отмечено смертей, явным образом связанных с приемом ZYTIGA и вызванных гепатотоксическими событиями.

Следует измерить сывороточные уровни трансаминаз (ALT и AST) и билирубина перед началом лечения с использованием ZYTIGA, затем каждые две недели в течение первых трех месяцев лечения и раз в месяц после этого. У пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени, получающих пониженную дозу ZYTIGA 250 мг, следует измерить ALT, AST и билирубин перед началом лечения, затем каждую неделю в течение первого месяца, каждые две недели в течение следующих двух месяцев лечения и раз в месяц после этого. При развитии симптомов или признаков, указывающих на возможную гепатотоксичность, следует незамедлительно измерить сывороточный общий билирубин, ALT и AST. Повышение AST, ALT или билирубина относительно исходных уровней для данного пациента должно предполагать более частый их контроль. Если в любой момент AST или ALT поднимутся выше пятикратной величины ULN или билирубин поднимется выше трехкратной величины ULN, следует прервать прием ZYTIGA и внимательно контролировать функциональное состояние печени.

Повторное лечение с использованием ZYTIGA при пониженном уровне дозы можно

проводить только после возвращения результатов тестов функционального состояния печени пациента к исходному уровню или к уровням AST и ALT не выше 2,5X ULN и общего билирубина не выше 1,5X ULN [см. *Способ применения и дозы (2.4)*].

Следует навсегда прекратить прием ZYTIGA для пациентов с одновременным развитием повышенного ALT выше 3 x ULN и общего билирубина выше 2 x ULN в отсутствие непроходимости желчных путей или иной причины, ответственной за такое одновременное повышение [см. *Способ применения и дозы (2.4)*].

Безопасность повторного приема ZYTIGA для пациентов с развитием повышенных уровней AST или ALT не менее 20X ULN и/или билирубина не менее 10X ULN неизвестна.

1 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие вопросы более подробно представлены в других разделах этикетки:

гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, связанные с избытком минералокортикоидов [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*];

адреналовая недостаточность [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.2)*];

гепатотоксичность [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

6.1 Практика клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводят в широко варьирующихся условиях, частоты появления нежелательных реакций в клинических исследованиях одного препарата нельзя непосредственно сравнивать с частотами в клинических исследованиях другого лекарственного средства, и они могут не отражать частоты, наблюдаемые в клинической практике.

Два рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследования (COU-AA-301 и COU-AA-302) включали пациентов, имеющих метастатический CRPC, при этом в активных группах исследований перорально вводили ZYTIGA в дозе 1000 мг один раз в день в комбинации с преднизоном 5 мг два раза в день. Пациентам в контрольных группах давали плацебо и преднизон 5 мг два раза в день. Третье рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование (исследование LATITUDE) включало пациентов, имеющих метастатический CSPC с высоким риском, при этом вводили ZYTIGA в дозе 1000 мг один раз в день в комбинации с преднизоном 5 мг один раз в день. Пациентам в контрольной группе вводили плацебо. Кроме того, проводили два других рандомизированных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с метастатическим CRPC. Объединенные данные по безопасности для 2230 пациентов в данных 5 рандомизированных контролируемых исследованиях составляют основу для данных, представленных в разделе о предупреждениях и мерах предосторожности, данных по нежелательным реакциям степени 1-4 и данным по лабораторным аномалиям степени 1-4. Во всех исследованиях в обеих группах требовалось также получение аналога гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) или предшествующая орхиэктомия.

В объединенных данных медианная продолжительность лечения составила 11

месяцев (0,1, 43) для получавших ZYTIGA пациентов и 7,2 месяца (0,1, 43) для пациентов, получавших плацебо. Самыми частотными нежелательными реакциями ($> 10\%$), которые чаще фиксировались ($> 2\%$) в группе ZYTIGA, были утомляемость, боли в суставах, гипертензия, тошнота, эдема, гипокалиемия, приливы, диарея, рвота, инфекция верхних дыхательных путей, кашель и головная боль. Самыми частотными лабораторными аномалиями ($> 20\%$), которые фиксировались чаще ($> 2\%$) в группе ZYTIGA, были анемия, повышенная щелочная фосфатаза, гипертриглицеридемия, лимфопения, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гипокалиемия. Нежелательные явления 3-4-й степени наблюдали у 53% пациентов в группе ZYTIGA и 46% пациентов в группе плацебо. Прекращение лечения было зафиксировано у 14% пациентов в группе ZYTIGA и 13% пациентов в группе плацебо. Самыми частотными нежелательными

реакциями ($> 1\%$), приводящими к прекращению приема ZYTIGA и преднизона, были гепатотоксичность и сердечные расстройства.

Смерти, связанные с возникающими в ходе лечения нежелательными явлениями, были зафиксированы у 7,5% пациентов в группе ZYTIGA и 6,6% пациентов в группе плацебо. Из пациентов в группе ZYTIGA самой частотной причиной смерти было прогрессирование заболевания (3,3%). Другие зафиксированные причины смерти у > 5 пациентов включали пневмонию, остановку сердечно-легочной деятельности, смерть (дополнительная информация отсутствует) и общее ухудшение физического здоровья.

COU-AA-301. Метастатический CRPC после химиотерапии

Исследование COU-AA-301 включало 1195 пациентов с метастатическим CRPC, которые ранее получали химиотерапию с применением доцетаксела. Пациентов не включали в исследование при AST и/или ALT $\geq 2,5X$ ULN в отсутствие метастаз в печень. Пациентов с метастазами в печень исключали при AST и/или ALT $> 5X$ ULN.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции в группе ZYTIGA в исследовании COU-AA-301, которые наблюдали с $\geq 2\%$ абсолютным возрастанием по частоте по сравнению с плацебо или считали представляющими особый интерес событиями. Медианная продолжительность лечения с использованием ZYTIGA и преднизон составила 8 месяцев.

Таблица 1. Связанные с ZYTIGA нежелательные реакции в исследовании COU-AA-301

Класс системы/органа	ZYTIGA и преднизон (N=791)		Плацебо и преднизон (N=394)	
	Все степени ¹	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
	%	%	%	%
Нежелательная реакция				
Скелетномышечные расстройства и расстройства соединительной ткани				

Опухание/дискомфорт суставов ²	30	4,2	23	4,1
Мышечный дискомфорт ³	26	3,0	23	2,3
Общие расстройства				
Эдема ⁴	27	1,9	18	0,8
Сосудистые расстройства				
Приливы	19	0,3	17	0,3
Гипертензия	8,5	1,3	6,9	0,3
Расстройства желудочно-кишечного тракта				
Диарея	18	0,6	14	1,3
Диспепсия	6,1	0	3,3	0
Инфекции и инвазии				
Инфекция мочевых путей	12	2,1	7,1	0,5
Инфекция верхних дыхательных путей	5,4	0	2,5	0
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Кашель	11	0	7,6	0
Расстройства почек и мочевыводящей системы				
Частое мочеиспускание	7,2	0,3	5,1	0,3
Ночная полиурия	6,2	0	4,1	0
Травмы, интоксикация и осложнения, связанные с выполнением процедуры				
Переломы ⁵	5,9	1,4	2,3	0
Сердечные расстройства				
Аритмия ⁶	7,2	1,1	4,6	1,0
Боль или дискомфорт в груди ⁷	3,8	0,5	2,8	0
Сердечная недостаточность ⁸	2,3	1,9	1,0	0,3

¹ Классификация по степени тяжести нежелательных явлений согласно критериям STCAE, версия 3.0.

² Включает термины «артрит», «боли в суставах», «опухание суставов» и «скованность в суставах».

³ Включает термины «мышечные спазмы», «скелетномышечные боли», «миалгия», «скелетномышечный дискомфорт» и «скелетномышечная скованность».

⁴ Включает термины «эдема», «периферическая эдема», «эдема с вдавливанием» и «общая эдема».

⁵ Включает все переломы, за исключением патологических переломов.

⁶ Включает термины «аритмия», «тахикардия», «фибрилляция предсердий», «наджелудочковая тахикардия», «предсердная тахикардия», «желудочковая тахикардия», «трепетание предсердий», «брадикардия», «полная атриовентрикулярная блокада», «нарушение сердечной проводимости» и «брадиаритмия».

⁷ Включает термины «стенокардия», «боль в груди» и «нестабильная стенокардия». Инфаркт миокарда или ишемию чаще фиксировали в группе плацебо, чем в группе ZYTIGA (1,3% и 1,1% соответственно).

⁸ Включает термины «сердечная недостаточность», «застойная сердечная недостаточность», «дисфункция левого желудочка», «кардиогенный шок», «кардиомегалия», «кардиомиопатия» и «пониженная фракция выброса».

В таблице 2 перечислены представляющие интерес лабораторные аномалии из исследования COU-AA-301.

Таблица 2. Представляющие интерес лабораторные аномалии в исследовании COU-AA-301

Лабораторная аномалия	ZYTIGA и преднизон (N=791)		Плацебо и преднизон (N=394)	
	Все степени (%)	Степень 3-4 (%)	Все степени (%)	Степень 3-4 (%)
Гипертриглицеридемия	63	0,4	53	0
Высокий ур-нь AST	31	2,1	36	1,5
Гипокалиемия	28	5,3	20	1,0
Гипофосфатемия	24	7,2	16	5,8
Высокий ур-нь ALT	11	1,4	10	0,8
Высокий общий билирубин	6,6	0,1	4,6	0

COU-AA-302. Метастатический CRPC до химиотерапии

Исследование COU-AA-302 включало 1088 пациентов с метастатическим CRPC, которые ранее не получали цитотоксической химиотерапии. Пациентов не включали в исследование при AST и/или ALT $\geq 2,5$ X ULN и пациентов исключали, если у них имелись метастазы в печень.

В таблице 3 представлены нежелательные реакции в группе ZYTIGA в исследовании COU-AA-302, которые наблюдали у $\geq 5\%$ пациентов с $\geq 2\%$ абсолютным возрастанием по частоте по сравнению с плацебо. Медианная продолжительность лечения с использованием ZYTIGA и преднизон составила 13,8 месяца.

Таблица 3. Нежелательные реакции у $\geq 5\%$ пациентов в группе ZYTIGA в исследовании COU-AA-302

	ZYTIGA и преднизон	Плацебо и преднизон
--	--------------------	---------------------

Класс системы/органа	(N=542)		(N=540)	
	Все степени ¹	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
Нежелательная реакция	%	%	%	%
Общие расстройства				
Утомляемость	39	2,2	34	1,7
Эдема ²	25	0,4	21	1,1
Гипертермия	8,7	0,6	5,9	0,2
Скелетномышечные расстройства и расстройства соединительной ткани				
Опухание/дискомфорт суставов ³	30	2,0	25	2,0
Боли в паху	6,6	0,4	4,1	0,7
Расстройства желудочно-кишечного тракта				
Запор	23	0,4	19	0,6
Диарея	22	0,9	18	0,9
Диспепсия	11	0,0	5,0	0,2
Сосудистые расстройства				
Приливы	22	0,2	18	0,0
Гипертензия	22	3,9	13	3,0
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Кашель	17	0,0	14	0,2
Одышка	12	2,4	9,6	0,9
Расстройства психики				
Бессонница	14	0,2	11	0,0
Травмы, интоксикация и осложнения, связанные с выполнением процедуры				
Контузия	13	0,0	9,1	0,0
Падения	5,9	0,0	3,3	0,0
Инфекции и инвазии				
Инфекция верхних дыхательных путей	13	0,0	8,0	0,0
Назофарингит	11	0,0	8,1	0,0
Расстройства почек и мочевыводящей системы				

Гематурия	10	1,3	5,6	0,6
Расстройства со стороны кожи и подкожной ткани				
Сыпь	8,1	0,0	3,7	0,0

¹ Классификация по степени тяжести нежелательных явлений согласно критериям СТСАЕ, версия 3.0.

² Включает термины «эдема», «периферическая эдема», «эдема с вдавливанием» и «общая эдема».

³ Включает термины «артрит», «боли в суставах», «опухание суставов» и «скованность в суставах».

В таблице 4 представлены лабораторные аномалии, зафиксированные у более чем 15% пациентов и происходившие с большей частотой (> 5%) в группе ZYTIGA по сравнению с группой плацебо, в исследовании COU-AA-302.

Таблица 4. Лабораторные аномалии у > 15% пациентов в группе ZYTIGA в исследовании COU-AA-302

Лабораторная аномалия	ZYTIGA и преднизон (N=542)		Плацебо и преднизон (N=540)	
	Степень 1-4	Степень 3-4	Степень 1-4	Степень 3-4
	%	%	%	%
Гематологическая				
Лимфопения	38	8,7	32	7,4
Химический состав				
Гипергликемия ¹	57	6,5	51	5,2
Высокий ур-нь ALT	42	6,1	29	0,7
Высокий ур-нь AST	37	3,1	29	1,1
Гипернатремия	33	0,4	25	0,2
Гипокалиемия	17	2,8	10	1,7

¹ На основе анализов крови, взятых не натощак

Исследование LATITUDE. Пациенты с метастатическим CSPC с высоким риском

Исследование LATITUDE включало 1199 пациентов с впервые диагностированным метастатическим CSPC с высоким риском, которые ранее не получали цитотоксической химиотерапии. Пациентов не включали в исследование при AST и/или ALT $\geq 2,5$ X ULN или в случае, если у них имелись метастазы в печень. Все пациенты получали аналоги GnRH в ходе исследования или должны были ранее пройти двустороннюю орхиэктомию. Медианная продолжительность лечения с использованием ZYTIGA и преднизона составила 24 месяца.

В таблице 5 представлены нежелательные реакции в группе ZYTIGA, которые

наблюдали у $\geq 5\%$ пациентов с $\geq 2\%$ абсолютным возрастанием по частоте по сравнению пациентами в группе плацебо.

Таблица 5. Нежелательные реакции у $\geq 5\%$ пациентов в группе ZYTIGA в исследовании LATITUDE¹

Класс системы/органа	ZYTIGA и преднизон (N=597)		Плацебо (N=602)	
	Все степени ²	Степень 3-4	Все степени	Степень 3-4
Нежелательное явление	%	%	%	%
Сосудистые расстройства				
Гипертензия	37	20	13	10
Приливы	15	0,0	13	0,2
Расстройства метаболизма и усваивания				
Гипокалиемия	20	10	3,7	1,3
Исследования				
Повышенная аланинаминотрансфераза ³	16	5,5	13	1,3
Повышенная аспаратаминотрансфераза ³	15	4,4	11	1,5
Инфекции и инвазии				
Инфекция мочевых путей	7,0	1,0	3,7	0,8
Инфекция верхних дыхательных путей	6,7	0,2	4,7	0,2
Расстройства нервной системы				
Головная боль	7,5	0,3	5,0	0,2
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Кашель ⁴	6,5	0,0	3,2	0

¹ Все пациенты получали агонист GnRH или ранее прошли орхизектомию.

² Классификация по степени тяжести нежелательных явлений согласно критериям СТСАЕ, версия 4.0.

³ Зафиксировано как нежелательное явление или реакция.

⁴ Включая кашель, влажный кашель, синдром кашля верхних дыхательных путей.

В таблице 6 представлены лабораторные аномалии, зафиксированные у $> 15\%$ пациентов и происходившие с большей частотой ($> 5\%$) в группе ZYTIGA по сравнению с группой плацебо.

Таблица 6. Лабораторные аномалии у $> 15\%$ пациентов в группе ZYTIGA в

исследования LATITUDE

	ZYTIGA и преднизон (N=597)		Плацебо (N=602)	
	Степень 1-4 %	Степень 3-4 %	Степень 1-4 %	Степень 3-4 %
Лабораторная аномалия				
Гематологическая	20	4,1	14	1,8
Лимфопения				
Химический состав				
Гипокалиемия	30	9,6	6,7	1,3
Повышенный ур-нь ALT	46	6,4	45	1,3
Повышенный общий билирубин	16	0,2	6,2	0,2

Сердечно-сосудистые нежелательные реакции

В объединенных данных 5 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований сердечную недостаточность фиксировали с большей частотой у пациентов в группе ZYTIGA по сравнению с пациентами в группе плацебо (2,6% и 0,9%). Сердечную недостаточность 3-4-й степени наблюдали у 1,3% пациентов, принимающих ZYTIGA, и она привела к 5 случаям прекращения лечения и 4 смертям. Сердечную недостаточность 3-4-й степени наблюдали у 0,2% пациентов, принимающих плацебо. В группе плацебо не было случаев прекращения лечения и зафиксировано две смерти, связанные с сердечной недостаточностью.

В тех же объединенных данных большая часть случаев аритмии имела степень 1 или 2. Зафиксирована одна смерть, связанная с аритмией, и три пациента с внезапной смертью в группах ZYTIGA и пять смертей в группах плацебо. Зафиксировано 7 (0,3%) смертей, вызванных остановкой сердечно-легочной деятельности, в группах ZYTIGA и 2 (0,1%) смерти в группах плацебо. Ишемия миокарда или инфаркт миокарда привели к смерти у 3 пациентов в группах плацебо и к 3 смертям в группах ZYTIGA.

6.2 Практика постмаркетинговых исследований

В ходе последующего за регистрацией применения ZYTIGA и преднизона были выявлены следующие дополнительные нежелательные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщали добровольно представители контингента неопределенного размера, не всегда представляется возможным надежно оценить частоту их появления или установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного средства.

Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: неинфекционный пневмонит.

Скелетномышечные расстройства и расстройства соединительной ткани: миопатия, включая рабдомиолиз.

Гепатобилиарные расстройства: фульминантный гепатит, включая острую печеночную недостаточность и смерть.

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Препараты, ингибирующие или индуцирующие ферменты CYP3A4

На основе данных *in vitro* можно заключить, что ZYTIGA является субстратом CYP3A4.

В специализированном исследовании по лекарственному взаимодействию совместное введение рифампина, сильного индуктора CYP3A4, снизило уровень воздействия абиратерона на 55%. Следует избегать параллельного приема сильных индукторов CYP3A4 при приеме ZYTIGA. При необходимости одновременного введения сильного индуктора CYP3A4 следует увеличить частоту приема ZYTIGA [см. *Способ применения и дозы (2.5)* и *Клиническая фармакология (12.3)*].

В специализированном исследовании по лекарственному взаимодействию совместное введение кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4, не дало клинически осмысленного эффекта на фармакокинетику абиратерона [см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

7.2 Действие абиратерона на метаболизирующие лекарственные препараты ферменты

ZYTIGA является ингибитором печеночных метаболизирующих лекарственные препараты ферментов CYP2D6 и CYP2C8. В исследовании лекарственного взаимодействия с CYP2D6 величины $C_{\max}$ и AUC для декстрометорфана (субстрата CYP2D6) выросли в 2,8 и 2,9 раза соответственно, когда декстрометорфан давали вместе с ацетатом абиратерона 1000 мг один раз в день и преднизолом 5 мг два раза в день. Следует избегать одновременного введения ацетата абиратерона с субстратами CYP2D6, которые имеют узкий терапевтический индекс (например, тиоридазином). При невозможности использования альтернативной терапии следует рассмотреть возможность снижения дозы принимаемого параллельно препарата субстрата CYP2D6 [см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

В исследовании лекарственного взаимодействия с CYP2C8 у здоровых пациентов величина AUC для пиоглитазона (субстрата CYP2C8) выросла на 46%, когда пиоглитазон давали вместе с однократной дозой 1000 мг ацетата абиратерона. Таким образом, следует внимательно наблюдать на появлением у пациентов признаков токсичности, связанной с субстратом CYP2C8 с узким терапевтическим индексом, при его приеме параллельно с ZYTIGA [см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8.1 Беременность

Сводка рисков

С учетом результатов исследований на животных и механизма действия ZYTIGA противопоказан к применению у беременных женщин, поскольку препарат может нанести вред плоду и потенциально привести к потере беременности. ZYTIGA не показан к применению у женщин.

Данные животных

В проведенном на крысах исследовании токсичности для развития эмбриона и плода ацетат абиратерона вызывал токсичность для развития при введении перорально в дозах 10, 30 или 100 мг/кг/день на протяжении периода органогенеза (6-17-й дни беременности). Результаты исследования включали летальность для эмбриона и плода (повышение постимплантационной гибели плодов и резорбция и снижение количества живых плодов), задержки развития плода (скелетные эффекты) и мочеполовые эффекты (двухстороннее расширение уретры) при дозах ≥ 10 мг/кг/день, уменьшение аногенитального расстояния у плода при ≥ 30 мг/кг/день, а также снижение массы тела плода при 100 мг/кг/день. Дозы ≥ 10 мг/кг/день приводили к токсичности в отношении организма матери. Проверенные на крысах дозы приводили к системным уровням воздействия (AUC) приблизительно 0,03, 0,1 и 0,3 соответственно от AUC у пациентов.

Лактация

Сводка рисков

ZYTIGA не показан к применению у женщин. На настоящий момент отсутствует информация о присутствии ацетата абиратерона в молоке человека или об эффектах на вскармливаемом грудью ребенке или выработке молока.

Женщины и мужчины с детородным потенциалом

Контрацепция

Мужчины

На основании результатов исследований воспроизводящей функции на животных и механизма действия мужчинам, имеющим партнеров женского пола с детородным потенциалом, рекомендуется применять эффективную контрацепцию в период лечения и в течение 3 недель после получения последней дозы ZYTIGA [см. *Применение в особых группах населения (8.1)*].

Бесплодие

На основании результатов исследований на животных можно сделать вывод, что ZYTIGA может приводить к нарушению репродуктивной функции и бесплодию у мужчин с детородным потенциалом [см. *Доклиническая токсикология (13.1)*].

8.4 Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения ZYTIGA у педиатрических пациентов не установлена.

8.5 Применение в гериатрии

Из общего количества пациентов, получающих ZYTIGA в рандомизированных клинических исследованиях, возраст 70% пациентов составлял 65 лет и старше, а возраст 27% пациентов составлял 75 лет и выше. Не было отмечено никаких общих различий в безопасности или эффективности между такими пациентами старшего возраста и более молодыми пациентами. В опубликованной практике других клинических исследований также не было выявлено никаких различий в ответе между пациентами старшего возраста и более молодыми пациентами, но нельзя исключить более высокую чувствительность некоторых пациентов более старшего возраста.

8.6 Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетику ацетата абиратерона изучали у пациентов с исходным легким (N=8) или умеренным (N=8) нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью соответственно) и у 8 здоровых контрольных пациентов с нормальной функцией печени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени системный уровень воздействия (AUC) абиратерона после перорального приема одной дозы 1000 мг ZYTIGA у пациентов с исходным легким и умеренным нарушением функции печени был повышен примерно в 1,1 раза и в 3,6 раза соответственно.

В другом исследовании изучали фармакокинетику абиратерона у пациентов (N=8) с исходным тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и у 8 здоровых контрольных пациентов с нормальной функцией печени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с исходным тяжелым нарушением функции печени системный уровень воздействия (AUC) абиратерона был повышен примерно в 7 раз, а доля свободного препарата была повышена примерно в 2 раза.

Для пациентов с исходным легким нарушением функции печени корректировка дозы не требуется. У пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендуемую дозу ZYTIGA следует снизить до 250 мг один раз в день. Не следует применять ZYTIGA у пациентов с исходными серьезными нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью). При повышении ALT или AST $> 5X$ ULN или общего билирубина $> 3X$ ULN у пациентов с исходным умеренным нарушением функции печени прием ZYTIGA следует прекратить [см. Способ применения и дозы (2.4) и Клиническая фармакология (12.3)].

Для пациентов с развитием гепатотоксичности в ходе лечения может потребоваться прерывание лечения и корректировка дозы [см. Способ применения и дозы (2.4), Предупреждения и меры предосторожности (5.3) и Клиническая фармакология (12.3)].

8.7 Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек корректировки дозы не требуется [см. Клиническая фармакология (12.3)].

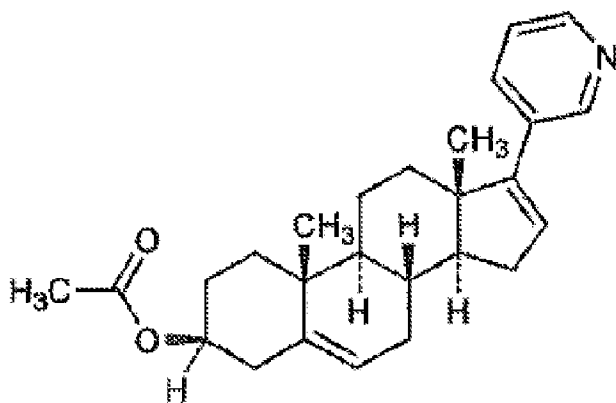
10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт передозировки ZYTIGA у человека ограничен.

Специфический антидот отсутствует. В случае передозировки следует остановить прием ZYTIGA, принять общие поддерживающие меры, включая контроль за возможными аритмией и сердечной недостаточностью, и проверить функциональное состояние печени.

ОПИСАНИЕ

Ацетат абиратерона, активный ингредиент препарата ZYTIGA, представляет собой ацетиловый сложный эфир абиратерона. Абиратерон является ингибитором CYP17 (17 α -гидроксилаза/C17,20-лиаза). Одна таблетка ZYTIGA содержит 250 мг или 500 мг ацетата абиратерона. Ацетат абиратерона имеет химическое номенклатурное название (3 β)-17-(3-пиридинил)андроста-5,16-диен-3-илацетат и имеет следующую структуру:



Ацетат абиратерона представляет собой белый или серовато-белый негигроскопический кристаллический порошок. Его молекулярная формула $C_{26}H_{33}NO_2$, молекулярный вес 391,55. Ацетат абиратерона представляет собой липофильное соединение с коэффициентом распределения октанол-вода 5,12 (Log P) и практически нерастворим в воде. Величина рКа ароматического атома азота равна 5,19.

Таблетки ZYTIGA выпускаются в форме покрытых пленочной оболочкой таблеток 500 мг, покрытых пленочной оболочкой таблеток 250 мг и таблеток 250 мг без оболочки, со следующими вспомогательными ингредиентами.

Покрытые пленочной оболочкой таблетки 500 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, моногидрат лактозы, стеарат магния, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза и лаурилсульфат натрия. Оболочка, Opadry® II Пурпурный, содержит оксид железа черный, оксид железа красный, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

Покрытые пленочной оболочкой таблетки 250 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза, повидон и лаурилсульфат натрия. Оболочка, Opadry® II Бежевый, содержит оксид железа красный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

Таблетки без оболочки 250 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза, повидон и лаурилсульфат натрия.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Ацетат абиратерона (ZYTIGA) *in vivo* конвертируется в абиратерон, ингибитор биосинтеза андрогенов, который ингибирует 17 α -гидроксилазу/C17,20-лиазу (CYP17). Этот фермент экспрессируется в опухолевых тканях яичек, надпочечников и предстательной железы и необходим для биосинтеза андрогенов.

CYP17 катализирует две последовательные реакции: 1) конверсию прегненолона и прогестерона в их 17 α -гидрокси производные за счет активности 17 α -гидроксилазы и 2) последующее образование дегидроэпиандростерона (DHEA) и андростендиона соответственно за счет активности C17, 20-лиазы. DHEA и андростендион являются

андрогенами и предшественниками тестостерона. Ингибирование CYP17 абиратероном может также привести к повышенной выработке минералокортикоидов надпочечниками [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

Андроген-чувствительная карцинома предстательной железы дает ответ на лечение, которое снижает уровень андрогенов. Андроген-депривационные терапии, такие как лечение агонистами GnRH или орхиэктомия, снижают выработку андрогенов в яичках, но не влияют на выработку андрогенов надпочечниками или в опухоли.

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании ZYTIGA снижал уровень тестостерона и других андрогенов в сыворотке крови пациентов. В контроле эффекта ZYTIGA на уровень тестостерона в сыворотке крови нет необходимости.

Могут наблюдаться изменения в уровнях PSA в сыворотке крови, но их корреляция с клинической пользой для отдельных пациентов пока не показана.

12.3 Фармакокинетика

Фармакокинетику абиратерона и ацетата абиратерона после введения ацетата абиратерона исследовали у здоровых пациентов и у пациентов с метастатическим CRPC. *In vivo* ацетат абиратерона конвертируется в абиратерон. В клинических исследованиях концентрации ацетата абиратерона в плазме крови находились ниже уровня детектирования ($< 0,2$ нг/мл) в $> 99\%$ анализируемых образцов.

Абсорбция

После перорального введения ацетата абиратерона пациентам с метастатическим CRPC медианное время достижения максимальной концентрации абиратерона в плазме крови составляет 2 часа. В стационарном состоянии наблюдается накопление абиратерона, с 2-кратным превышением уровня воздействия (стационарный AUC) по сравнению с однократной дозой 1000 мг ацетата абиратерона.

При дозе 1000 мг один раз в день у пациентов с метастатическим CRPC стационарные значения (среднее $\pm$ CO) $C_{\max}$ составили 226 ± 178 нг/мл, а значения AUC составили 993 ± 639 нг.ч/мл. Никаких значительных отклонений от пропорциональности дозы в диапазоне доз от 250 мг до 1000 мг не наблюдалось. Однако уровень воздействия существенно не увеличивался при удваивании дозы от 1000 до 2000 мг (8%-е увеличение среднего значения AUC).

Системный уровень воздействия абиратерона возрастает при приеме ацетата абиратерона вместе с пищей. У здоровых пациентов величины $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ для абиратерона повышались примерно в 7 и в 5 раз соответственно при приеме однократной дозы ацетата абиратерона с нежирной пищей (7% жира, 300 калорий) и повышались примерно в 17 и 10 раз соответственно при приеме однократной дозы ацетата абиратерона с жирной пищей (57% жира, 825 калорий) по сравнению с приемом после ночи натощак. Величины $AUC_{0-\infty}$ повышались примерно в 7 раз и в 1,6 раза соответственно при приеме однократной дозы ацетата абиратерона через 2 часа после или за 1 час до приема пищи средней жирности (25% жира, 491 калория) по сравнению с приемом после ночи натощак.

Системные уровни воздействия абиратерона у пациентов с метастатическим CRPC

после повторяющегося приема ацетата абиратерона остались теми же, что и при приеме ацетата абиратерона с нежирной пищей в течение 7 дней, и повышались примерно вдвое при приеме с жирной пищей в течение 7 дней, по сравнению с приемом по меньшей мере через 2 часа после еды и по меньшей мере за 1 час до еды в течение 7 дней.

С учетом нормальной вариации в содержании и составе пищи прием ZYTIGA с пищей потенциально может приводить к повышенным и сильно различающимся уровням воздействия. Таким образом, следует воздержаться от приема любой пищи по меньшей мере в течение двух часов до приема дозы ZYTIGA и по меньшей мере в течение одного часа после приема дозы ZYTIGA. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая их водой [см. Способ применения и дозы (2.3)].

Распределение и связывание с белками

Абиратерон сильно связывается (> 99%) белками плазмы крови человека, альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Эффективный стационарный объем распределения (среднее $\pm$ CO) составляет $19\,669 \pm 13\,358$ л. Исследования *in vitro* показывают, что при клинически значимых концентрациях ацетат абиратерона и абиратерон не являются субстратами Р-гликопротеина (Р-рр) и что ацетат абиратерона является ингибитором Р-рр.

Метаболизм

После перорального введения ^{14}C -ацетата абиратерона в капсулах ацетат абиратерона гидролизуеться до абиратерона (активного метаболита). Конверсия, вероятно, происходит под действием эстеразы (действующие в данном случае эстеразы пока не установлены) и не опосредуется CYP. Двумя основными циркулирующими метаболитами абиратерона в плазме крови человека являются сульфат абиратерона (неактивный) и N-оксид сульфата абиратерона (неактивный), каждый из которых соответствует приблизительно 43% от уровня воздействия. В образовании N-оксида сульфата абиратерона задействованы ферменты CYP3A4 и SULT2A1, а в образовании сульфата абиратерона задействован SULT2A1.

Выведение

У пациентов с метастатическим CRPC средний полный период полужизни абиратерона в плазме крови (среднее $\pm$ CO) составляет 12 ± 5 часов. После перорального введения ^{14}C -ацетата абиратерона примерно 88% радиоактивного вещества выводится с калом и примерно 5% с мочой. Основными соединениями, присутствующими в кале, являются неизмененный ацетат абиратерона и абиратерон (примерно 55% и 22% от введенного количества соответственно).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетику абиратерона изучали у пациентов с исходным легким (N=8) или умеренным (N=8) нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью соответственно) и у 8 здоровых контрольных пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с исходным легким и умеренным нарушением функции печени системный уровень воздействия абиратерона после однократного перорального введения дозы 1000 мг

в условиях приема натошак был повышен примерно в 1,1 раза и 3,6 раза соответственно. Средний период полужизни абиратерона увеличивается до примерно 18 часов у пациентов с легким нарушением функции печени и до примерно 19 часов у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

В другом исследовании изучали фармакокинетику абиратерона у пациентов (N=8) с исходным тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) и у 8 здоровых контрольных пациентов с нормальной функцией печени. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с исходным тяжелым нарушением функции печени системный уровень воздействия (AUC) абиратерона был повышен примерно в 7 раз. Кроме того, средняя степень связывания белками в группе с тяжелым нарушением функции печени оказалась ниже, чем в группе с нормальной функцией печени, что приводило к двукратному повышению уровня свободного лекарственного средства у пациентов с тяжелым нарушением функции печени [см. *Способ применения и дозы (2.4)* и *Применение в особых группах населения (8.6)*].

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетику абиратерона исследовали у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) на стабильном режиме гемодиализа (N=8) и в аналогичной контрольной группе пациентов с нормальной функцией почек (N=8). В когорте ESRD данного исследования давали однократную дозу 1000 мг ZYTIGA в условиях натошак через 1 час после диализа, образцы для анализа фармакокинетики собирали вплоть до 96 часов после ведения. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности системный уровень воздействия абиратерона после приема однократной дозы 1000 мг повышен не был [см. *Применение в особых группах населения (8.7)*].

Лекарственные взаимодействия

Исследования *in vitro* с микросомами печени человека показали, что абиратерон потенциально способен ингибировать CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 и в меньшей степени CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5.

В исследовании *in vivo* лекарственного взаимодействия с CYP2D6 величины C_{max} и AUC для декстрометорфана (субстрата CYP2D6) выросли в 2,8 и 2,9 раза соответственно, когда декстрометорфан 30 мг давали вместе с ацетатом абиратерона 1000 мг один раз в день (и преднизолом 5 мг два раза в день). Величина AUC для дексторфана, активного метаболита декстрометорфана, выросла примерно в 1,3 раза [см. *Лекарственные взаимодействия (7.2)*].

В клиническом исследовании по определению действия приема ацетата абиратерона 1000 мг один раз в день (и преднизона 5 мг два раза в день) на результат приема однократной дозы 100 мг субстрата CYP1A2 теофиллина увеличения системного уровня воздействия теофиллина обнаружено не было.

Абиратерон являет субстратом CYP3A4 *in vitro*. В клиническом исследовании по изучению фармакокинетического взаимодействия у здоровых пациентов, предварительно

получавших сильный индуктор CYP3A4 (рифампин, 600 мг один раз в день в течение 6 дней) с последующим введением однократной дозы ацетата абиратерона 1000 мг, средняя величина AUC_{∞} в плазме крови для абиратерона понизилась на 55% [см. *Лекарственные взаимодействия (7.1)*].

В отдельном клиническом исследовании по изучению фармакокинетического взаимодействия у здоровых пациентов, совместное введение кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4, не дало клинически осмысленного эффекта на фармакокинетику абиратерона [см. *Лекарственные взаимодействия (7.1)*].

В исследовании лекарственного взаимодействия с CYP2C8 у здоровых пациентов величина AUC для пиоглитазона выросла на 46%, когда пиоглитазон давали вместе с однократной дозой 1000 мг ацетата абиратерона [см. *Лекарственные взаимодействия (7.2)*].

In vitro было показано, что абиратерон и его основные метаболиты ингибируют транспортер печеночного захвата OATP1B1. Клинические данные для подтверждения взаимодействия по транспортеру отсутствуют.

12.6 Удлинение интервала QT

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании 33 пациента с метастатическим CRPC получали ZYTIGA перорально в дозе 1000 мг один раз в день по меньшей мере за 1 час до или по меньшей мере через 2 часа после еды в комбинации с преднизоном 5 мг перорально два раза в день. Оценки вплоть до Дня 2 Цикла 2 не показали значительных изменений в длительности интервала QTc (т. е. > 20 мс) по сравнению с исходным значением. Однако ограничения по дизайну исследования не позволяют исключить малые увеличения интервала QTc (т. е. < 10 мс), связанные с ацетатом абиратерона.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

10.1 Канцерогенез, мутагенез и нарушение детородной функции

Было проведено двухлетнее исследование канцерогенности на крысах при пероральном ведении ацетата абиратерона в дозах 5, 15 и 50 мг/кг/день для самцов и 15, 50 и 150 мг/кг/день для самок. Ацетат абиратерона привел к повышению объединенных частот аденом и карцином из интерстициальных клеток яичек при всех проверенных уровнях доз. Этот результат следует считать связанным с фармакологической активностью абиратерона. Крысы считаются более чувствительными к развитию опухолей из интерстициальных клеток яичек, чем люди. Ацетат абиратерона не продемонстрировал канцерогенности у самок крыс при уровнях воздействия вплоть до 80% от клинических уровней воздействия для человека, исходя из AUC. Ацетат абиратерона не продемонстрировал канцерогенности в 6-месячном исследовании у трансгенных (Tg.rasH2) мышей.

Ацетат абиратерона и абиратерон не продемонстрировали мутагенности в *in vitro* микробиологическом тесте мутагенности (Ames) или кластогенности в *in vitro* цитогенетическом тесте с использованием первичных лимфоцитов человека или в *in vivo* микроядерном тесте у крыс.

В исследованиях токсичности при повторном введении на самцах крыс (13 и 26 недель) и обезьян (39 недель) наблюдали атрофию, аспермию/гипоспермию и гиперплазию в репродуктивной системе при дозах ≥ 50 мг/кг/день у крыс и ≥ 250 мг/кг/день у обезьян, которые находились в согласии с антиандрогенной фармакологической активностью абиратерона. Эти эффекты наблюдали у крыс при системных уровнях воздействия, аналогичных уровням у человека, а у обезьян - при уровнях воздействия, составляющих примерно 0,6 от величины AUC у человека.

В исследовании детородной функции у самцов крыс наблюдали снижение массы органов репродуктивной системы, числа сперматозоидов, подвижности сперматозоидов, изменение морфологии сперматозоидов и снижение детородной функции у животных, получавших препарат перорально в течение 4 недель при дозе ≥ 30 мг/кг/день. Спаривание интактных самок с самцами, которые получали перорально 30 мг/кг/день ацетата абиратерона, привело к снижению количеств желтых тел, имплантаций и живых эмбрионов и повышению частоты предимплантационных потерь. Эффекты на самцов крыс были обратимыми через 16 недель с момента последнего введения ацетата абиратерона.

В исследовании детородной функции у самок крыс у животных, получавших препарат перорально в течение 2 недель до 7-го дня беременности в дозе ≥ 30 мг/кг/день, наблюдалось повышение частот нерегулярных или расширенных эстральных циклов и предимплантационных потерь (300 мг/кг/день). Не обнаружено различий в спаривании, плодородности и параметрах помета у самок, получавших ацетат абиратерона. Эффекты на самок крыс были обратимыми через 4 недели с момента последнего введения ацетата абиратерона.

Доза 30 мг/кг/день для крыс примерно соответствует 0,3 величины рекомендованной дозы 1000 мг/день, исходя из площади поверхности тела.

В 13- и 26-недельных исследованиях на крысах и 13- и 39-недельных исследованиях на обезьянах отмечено снижение уровней циркулирующего тестостерона при введении ацетата абиратерона в дозах, примерно соответствующих половине от клинических уровней воздействия для человека, исходя из AUC. В результате у самок и самцов наблюдали уменьшение массы органов и токсичность в репродуктивной системе, надпочечниках, печени, гипофизе (только у крыс) и мужских молочных железах. Изменения в репродуктивных органах находились в согласии с антиандрогенной фармакологической активностью ацетата абиратерона.

Токсикология и/или фармакология у животных

Наблюдали дозозависимое увеличение катаракт у крыс при пероральном введении ацетата абиратерона один раз в день в течение 26 недель, начиная с дозы ≥ 50 мг/кг/день (аналогичной клиническим уровням воздействия для человека, исходя из AUC). В 39-недельном исследовании на обезьянах при пероральном введении ацетата абиратерона один раз в день катаракты не были обнаружены при более высоких дозах (в 2 раза выше клинических уровней воздействия для человека, исходя из AUC).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность терапии ZYTIGA и преднизона была установлена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых международных клинических исследованиях. Все пациенты в этих исследованиях получали аналог GnRH или ранее проходили двустороннюю орхиэктомию. Пациентов, которые ранее получали кетоконазол в качестве терапии рака предстательной железы и имели зафиксированные случаи нарушений функции надпочечников или гипопфиза, исключали из этих исследований. Параллельное применение спиронолактона в период исследования не допускалось.

COU-AA-301 (NCT00638690). Пациенты с метастатическим CRPC, которые ранее получали химиотерапию с применением доцетаксела

Общее количество 1195 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 2 : 1 и получали либо ZYTIGA перорально в дозе 1000 мг один раз в день в комбинации с преднизоном 5 мг перорально два раза в день (N=797), либо плацебо один раз в день и преднизон 5 мг перорально два раза в день (N=398). Рандомизированные в любую группу пациенты должны были продолжать лечение до прогрессирования заболевания (определяемого как 25%-е повышение PSA по сравнению с исходным уровнем/минимальным уровнем для данного пациента, наряду с определяемым протоколом прогрессированием по рентгенографическим данным и симптоматическим или клиническим прогрессированием), начала нового лечения, неприемлемой токсичности или отказа от продолжения исследования.

Ниже приведена информация о пациентах и исходные характеристики заболевания в различных группах лечения. Медианный возраст составлял 69 лет (диапазон 39-95), а распределение по расовой принадлежности было следующим: 93% - европеоидная, 3,6% - негроидная, 1,7% - монголоидная, а 1,6% - другие. Восемьдесят девять процентов участвующих в исследовании пациентов имели балл оценки функционального статуса по шкале ECOG 0-1, и 45% имели балл по сокращенной форме Краткого опросника оценки выраженности болевого синдрома ≥ 4 (самая сильная боль по сообщению пациента за предшествующие 24 часа). Девяносто процентов пациентов имели метастазы в костную ткань, а 30% имели метастазы во внутренние органы. У семидесяти процентов пациентов наблюдали рентгенологические признаки прогрессирования заболевания, а у 30% прогрессировал только уровень PSA. Семьдесят процентов пациентов ранее получили один цикл цитотоксической химиотерапии, а 30% получили два цикла химиотерапии.

Предписываемый протоколом промежуточный анализ проводили после 552 смертей, и он показал статистически значимое улучшение общей выживаемости (OS) у пациентов, получавших ZYTIGA и преднизон, по сравнению с пациентами в группе плацебо и преднизон (таблица 9 и Фиг. 1). Обновленный анализ выживаемости проводили после фиксации 775 смертей (97% от запланированного количества смертей для проведения итогового анализа). Результаты этого анализа находились в согласии с результатами промежуточного анализа (таблица 7).

Таблица 7. Общая выживаемость пациентов, получавших ZYTIGA или плацебо в комбинации с преднизоном в исследовании COU-AA-301 (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

	ZYTIGA и преднизон (N=797)	Плацебо и преднизон (N=398)
Первичный анализ		
выживаемости		
Смерть (%)	333 (42%)	219 (55%)
Медиана выживаемости (месяцы) (CI 95%)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
р-значение ¹	< 0,0001	
Отношение рисков (CI 95%) ²	0,646 (0,543, 0,768)	
Обновленный анализ		
выживаемости		
Смерть (%)	501 (63%)	274 (69%)
Медиана выживаемости (месяцы) (CI 95%)	15,8 (14,8, 17,0)	11,2 (10,4, 13,1)
Отношение рисков (CI 95%) ²	0,740 (0,638, 0,859)	

¹ р-значение рассчитывали с использованием лог-рангового критерия, стратифицированного по баллу оценки функционального статуса по шкале ECOG (0-1 или 2), баллу по болевому синдрому (нет или есть), количеству пройденных ранее циклов химиотерапии (1 или 2) и типа прогрессирования заболевания (только PSA или рентгенографические данные).

² Соотношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 говорит в пользу ZYTIGA и преднизона.

COU-AA-302 (NCT00887198). Пациенты с метастатическим CRPC, которые ранее не получали цитотоксическую химиотерапию

В исследовании COU-AA-302 1088 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 и получали либо ZYTIGA перорально в дозе 1000 мг один раз в день (N=546), либо плацебо перорально один раз в день (N=542). Обе группы параллельно получали преднизон 5 мг два раза в день. Пациенты продолжали лечение до прогрессирования заболевания по рентгенографическим данным или клинического (цитотоксическая химиотерапия, лучевая терапия или хирургическое лечение рака, болевой синдром с необходимостью постоянных опиоидов или ухудшение балла оценки функционального статуса по шкале ECOG до 3 или более) прогрессирования,

неприемлемой токсичности или отказа от продолжения исследования. Пациентов с умеренными или сильными болевыми синдромами, применением опиатов для уменьшения вызванной раком болевого синдрома или метастазами во внутренние органы исключали из исследования.

Пациенты были сбалансированы по демографии между группами исследования. Медианный возраст составлял 70 лет. Распределение по расовой принадлежности получающих ZYTIGA пациентов было следующим: 95% - европеоидная, 2,8% - негроидная, 0,7% - монголоидная, а 1,1% - другие. Балл оценки функционального статуса по шкале ECOG составлял 0 для 76% пациентов и 1 для 24% пациентов. Двумя первичными конечными точками эффективности были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS). Исходная оценка болевого синдрома согласно определениям в сокращенной форме Краткого опросника оценки выраженности болевого синдрома (самая сильная боль за предшествующие 24 часа) составляла 0-1 (асимптоматическая) у 66% пациентов и 2-3 (умеренно симптоматическая) у 26% пациентов.

Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным (rPFS) оценивали с использованием последовательных томографических исследований и определяли по выявлению на сканировании костной ткани 2 или более новых очагов поражения с подтверждением (критерии рабочей группы 2 по раку предстательной железы) и/или модифицированным критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST) для прогрессирования очагов поражения в мягких тканях. При анализе rPFS применяли централизованную оценку результатов рентгенологического анализа прогрессирования заболевания.

Запланированный итоговый анализ общей выживаемости (OS), проведенный после 741 смерти (медианной продолжительности периода последующего наблюдения 49 месяцев), показал статистически значимое улучшение общей выживаемости у пациентов, получавших ZYTIGA и преднизон, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо и преднизон (таблица 8 и Фиг. 5). Шестьдесят пять процентов пациентов в группе ZYTIGA и 78% пациентов в группе плацебо получали последующие терапии, которые могут увеличить продолжительность общей выживаемости при метастатическом CRPC. ZYTIGA применяли в качестве последующей терапии у 13% пациентов в группе ZYTIGA и у 44% пациентов в группе плацебо.

Таблица 8. Общая выживаемость пациентов, получавших ZYTIGA или плацебо в комбинации с преднизоном в исследовании COU-AA-302 (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Общая выживаемость	ZYTIGA и преднизон (N=546)	Плацебо и преднизон (N=542)
Смерть	354 (65%)	387 (71%)
Медиана выживаемости (месяцы) (CI 95%)	34,7 (32,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
р-значение ¹	0,0033	
Отношение рисков ² (CI 95%)	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ р-значение рассчитывали с использованием лог-рангового критерия, стратифицированного по баллу оценки функционального статуса по шкале ECOG (0 или 1).

² Соотношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 говорит в пользу ZYTIGA и преднизона.

При проведении предписанного анализа rPFS 150 (28%) пациентов, получавших ZYTIGA и преднизон, и 251 (46%) пациентов, получавших плацебо и преднизон, имели прогрессирование по рентгенографическим данным. Наблюдали значимое различие в rPFS между получавшими разное лечение группами (таблица 9 и Фиг. 6).

Таблица 9. Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным пациентов, получавших ZYTIGA или плацебо в комбинации с преднизоном в исследовании COU-AA-302 (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным	ZYTIGA и преднизон (N=546)	Плацебо и преднизон (N=542)
Прогрессирование или смерть	150 (28%)	251 (46%)
Медиана rPFS (месяцы) (CI 95%)	Н/Д (11,66, Н/Д)	8,28 8,12, 8,54
р-значение ¹	< 0,0001	
Отношение рисков ² (CI 95%)	0,425 (0,347, 0,522)	

Н/Д=не достигнуто.

¹ р-значение рассчитывали с использованием лог-рангового критерия,

стратифицированного по баллу оценки функционального статуса по шкале ECOG (0 или 1).

² Соотношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 говорит в пользу ZYTIGA и преднизона.

Первичные анализы эффективности подтверждаются следующими перспективно определенными конечными точками. Медианное время до начала цитотоксической химиотерапии составило 25,2 месяца для пациентов в группе ZYTIGA и 16,8 месяца для пациентов в группе плацебо (HR=0,580; CI 95% [0,487, 0,691], $p < 0,0001$).

Медианное время до начала применения опиатов против болевого синдрома при раке предстательной железы не было достигнуто для пациентов, получающих ZYTIGA, и составило 23,7 месяца для пациентов, получающих плацебо (HR=0,686; CI 95% [0,566, 0,833], $p=0,0001$). Результат по времени до начала применения опиатов подтверждался увеличением времени до прогрессирования по болевому синдрому со слов пациента, в пользу группы ZYTIGA.

Исследование LATITUDE (NCT01715285). Пациенты с метастатическим CSPC с высоким риском

В исследовании LATITUDE 1199 пациентов с метастатическим CSPC с высоким риском были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 и получали либо ZYTIGA перорально в дозе 1000 мг один раз в день и преднизон 5 мг перорально один раз в день (N=597), либо плацебо перорально один раз в день (N=602). Заболевание высокого риска было определено как исходное наличие по меньшей мере двух из трех факторов высокого риска: индекс Глисона ≥ 8 , наличие ≥ 3 очагов поражения по результатам сканирования костной ткани, наличие измеримых висцеральных метастаз. Пациентов с серьезными нарушениями функции сердца, надпочечников или печени исключали из исследования. Пациенты продолжали лечение до прогрессирования заболевания по рентгенографическим данным или клинического прогрессирования, неприемлемой токсичности, отказа от продолжения исследования или смерти. Клиническое прогрессирование определяли как необходимость в цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии или хирургическом лечении рака, наличие болевого синдрома с необходимостью постоянных опиоидов или ухудшение балла оценки функционального статуса по шкале ECOG до ≥ 3 .

Пациенты были сбалансированы по демографии между группами исследования. Медианный возраст составлял 67 лет. Распределение по расовой принадлежности получающих ZYTIGA пациентов было следующим: 69% - европеоидная, 2,5% - негроидная, 21% - монголоидная, а 8,1% - другие. Балл оценки функционального статуса по шкале ECOG составлял 0 для 55%, 1 для 42% и 2 для 3,5% пациентов. Исходная оценка болевого синдрома согласно определениям в сокращенной форме Краткого опросника оценки выраженности болевого синдрома (самая сильная боль за предшествующие 24 часа)

составляла 0-1 (асимптоматическая) у 50% пациентов 2-3 (умеренно симптоматическая) у 23% пациентов и ≥ 4 у 28% пациентов.

Основным клиническим результатом по эффективности была общая выживаемость. Предписываемый промежуточный анализ проводили после 406 смертей, и он показал статистически значимое улучшение общей выживаемости у пациентов, получавших ZYTIGA и преднизон, по сравнению с пациентами в группе плацебо (см. таблицу 10 и Фиг. -7). Двадцать один процент пациентов в группе ZYTIGA и 41% пациентов в группе плацебо получали последующие терапии, которые могут увеличить продолжительность общей выживаемости при метастатическом CRPC, включая цитотоксическую химиотерапию, ацетат абиратерона, энзалутамид и системную лучевую терапию.

Таблица 10. Общая выживаемость пациентов, получавших либо ZYTIGA в комбинации с преднизоном, либо плацебо в исследовании LATITUDE (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)

Общая выживаемость	ZYTIGA и преднизон (N=597)	Плацебо (N=602)
Смерть	169 (28%)	237 (39%)
Медиана выживаемости (месяцы) (CI 95%)	N/O	34,7 (33,1, N/O)
p-значение ¹	< 0,0001	
Отношение рисков ² (CI 95%)	0,621 (0,509, 0,756)	

N/O=не подлежит оценке.

¹ p-значение из лог-рангового критерия, стратифицированного по баллу оценки функционального статуса по шкале ECOG (0/1 или 2) и висцеральному метастазированию (есть или нет)

² Соотношение рисков получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Отношение рисков < 1 говорит в пользу ZYTIGA и преднизона.

Основной клинический результат по эффективности подтверждался статистически значимым увеличением времени до начала химиотерапии у пациентов в группе ZYTIGA по сравнению с пациентами в группе плацебо. Медианное время до начала химиотерапии не было достигнуто у пациентов, получающих ZYTIGA и преднизон, и составило 38,9 месяца для пациентов, получающих плацебо (HR=0,44; CI 95% [0,35, 0,56], $p < 0,0001$).

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Таблетки ZYTIGA® (ацетат абиратерона) выпускаются в указанных ниже дозировках и формах упаковки:

- **ZYTIGA® Покрытые пленочной оболочкой таблетки 500 мг**

Таблетки пурпурного цвета, овальной формы, с тиснением AA с одной стороны и 500 с другой стороны.

NDC 57894-195-06 60 таблеток во флаконах из полиэтилена высокой плотности

• **ZYTIGA® Покрытые пленочной оболочкой таблетки 250 мг**

Таблетки розового цвета, овальной формы, с тиснением AA250 на одной стороне.

NDC 57894-184-12 120 таблеток во флаконах из полиэтилена высокой плотности

• **ZYTIGA® Таблетки без оболочки 250 мг**

Таблетки от белого до серовато-белого цвета, овальной формы, с тиснением AA250 на одной стороне.

NDC 57894-150-12 120 таблеток во флаконах из полиэтилена высокой плотности

Хранение и обращение

Хранить при температуре от 20°C до 25 °C (от 68 °F до 77 °F); допускается кратковременное нахождение при температуре в диапазоне от 15°C до 30 °C (от 59 °F до 86 °F) [см. *Контролируемая USP комнатная температура*].

Хранить в недоступном для детей месте.

С учетом механизма действия ZYTIGA может нанести вред развивающемуся плоду. Беременные или потенциально беременные женщины не должны касаться таблеток ZYTIGA без оболочки 250 мг или разломанных, раздавленных или поврежденных таблеток ZYTIGA другого вида без средств защиты, например перчаток [см. *Применение в особых группах населения (8.1)*].

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Пациенту рекомендуется ознакомиться с одобренным FDA листком-вкладышем (*Информация для пациента*).

Гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости

Необходимо сообщить пациентам о связи ZYTIGA с гипертензией, гипокалиемией и периферической эдемой. Пациентам рекомендуется сообщать о симптомах гипертензии, гипокалиемии или отеке лечащему врачу [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].

Адренокортикальная недостаточность

Необходимо сообщить пациентам о связи ZYTIGA и преднизона с адренокортикальной недостаточностью. Пациентам рекомендуется сообщать о симптомах адренокортикальной недостаточности лечащему врачу [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.2)*].

Гепатотоксичность

Необходимо сообщить пациентам о связи ZYTIGA с тяжелой гепатотоксичностью. Необходимо сообщить пациентам, что функциональное состояние их печени нужно контролировать по анализам крови. Пациентам рекомендуется незамедлительно сообщать о симптомах гепатотоксичности лечащему врачу [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.3)*].

Способ применения и дозы

Необходимо сообщить пациентам, что ZYTIGA необходимо принимать один раз в день с преднизоном (один или два раза в день в соответствии с инструкциями лечащего учреждения) и что нельзя прерывать или прекращать прием обоих препаратов без обращения к лечащему врачу.

Необходимо сообщить пациентам, получающим терапию GnRH, что они должны продолжать это лечение в течение курса лечения ZYTIGA.

Необходимо объяснить пациентам, что ZYTIGA нужно принимать на пустой желудок, либо за один час до, либо через два часа после еды. Прием ZYTIGA с пищей приводит к повышению уровня воздействия препарата и может вызвать нежелательные реакции. Необходимо объяснить пациентам, что таблетки нужно проглатывать целиком, запивая их водой, таблетки нельзя жевать или измельчать [см. *Способ применения и дозы (2.3)*].

Необходимо сообщить пациентам, что в случае, если они пропустили текущий прием ZYTIGA или преднизона, они должны просто принять обычную дозу на следующий день. Необходимо сообщить пациентам, что при пропуске более одного приема они должны обратиться к лечащему врачу [см. *Способ применения и дозы (2.3)*].

Токсичность для плода

Необходимо сообщить пациентам, что ZYTIGA может нанести вред развивающемуся плоду. Мужчинам с партнерами женского пола с детородным потенциалом рекомендуется применять эффективную контрацепцию в ходе лечения и в течение 3 недель после последнего приема ZYTIGA [см. *Применение в особых группах населения (8.1)*].

Беременные или потенциально беременные женщины не должны касаться таблеток ZYTIGA без оболочки 250 мг или разломанных, раздавленных или поврежденных таблеток ZYTIGA другого вида без средств защиты, например перчаток [см. *Применение в особых группах населения (8.1) и Форма выпуска/Хранение и обращение (16)*].

Бесплодие

Необходимо поставить в известность пациентов-мужчин о том, что ZYTIGA может нарушить детородную функцию [см. *Применение в особых группах населения (8.3)*].

Таблетки 500 мг

Производство:

Patheon France S.A.S.

Bourgoin Jallieu, Франция

Таблетки 250 мг

Производство:

Patheon Inc.

Mississauga, Канада

Произведено по заказу:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044

© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

Проверено: 02/2018

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА ZYTIGA® (Зи-ти-га) (ацетат абиратерона) Таблетки
Перед началом приема препарата и при получении каждой новой партии препарата необходимо изучить настоящую информацию для пациента, сопровождающую ZYTIGA. В ней может содержаться новая информация. Настоящая информация не заменяет собой разговора с лечащим врачом о медицинском состоянии или лечении.
Что такое ZYTIGA? ZYTIGA - это отпускаемый по рецепту лекарственный препарат, который применяется вместе с преднизолоном. ZYTIGA применяется для лечения мужчин с раком предстательной железы, который уже начал распространяться в другие части тела. ZYTIGA не показан к применению у женщин. Эффективность или безопасность ZYTIGA для детей неизвестна.
Кто не должен принимать ZYTIGA? ZYTIGA не показан к применению у женщин. Нельзя принимать ZYTIGA при беременности или планировании беременности. ZYTIGA может нанести вред еще не родившемуся ребенку. Беременные или потенциально беременные женщины не должны касаться таблеток ZYTIGA без оболочки 250 мг или разломанных, раздавленных или поврежденных таблеток ZYTIGA другого вида без средств защиты, например перчаток.
Что нужно сообщить лечащему врачу до начала приема ZYTIGA? До начала приема ZYTIGA сообщите лечащему врачу: • есть ли у Вас проблемы с сердцем, • есть ли у Вас проблемы с печенью, • были ли у Вас ранее проблемы с надпочечниками, • были ли у Вас ранее проблемы с гипофизом, • есть ли у Вас какие-либо другие медицинские состояния, • планируете ли Вы беременность. См. «Кто не должен принимать ZYTIGA?» • кормите грудью в настоящее время или планируете кормить грудью. Неизвестно, попадает ли ZYTIGA в грудное молоко. Вместе с лечащим врачом необходимо решить,

принимать ли ZYTIGA или кормить грудью. Возможен лишь один из этих вариантов. См.

«Кто не должен принимать ZYTIGA?»

Сообщите лечащему врачу о всех принимаемых лекарствах, включая отпускаемые по рецепту и отпускаемые без рецепта лекарственные препараты, витамины и пищевые добавки на основе трав. ZYTIGA может взаимодействовать со многими другими препаратами.

Вы не должны начинать или прекращать прием любых лекарственных препаратов без обсуждения с врачом, выписавшим ZYTIGA.

Изучайте препараты, которые принимаете. Имейте при себе их список, чтобы показать лечащему врачу и фармацевту при получении нового препарата.

Как принимать ZYTIGA?

- Принимайте ZYTIGA и преднизон в строгом соответствии с указаниями лечащего врача.
- Принимайте назначенную дозу ZYTIGA 1 раз в день.
- При необходимости лечащий врач может изменить дозу.
- Не прекращайте прием назначенной дозы ZYTIGA или преднизона без предварительного обсуждения с лечащим врачом.
- Принимайте ZYTIGA на пустой желудок. **Не принимайте ZYTIGA вместе с пищей.** Прием ZYTIGA вместе с пищей может привести к большему всасыванию препарата в организме, чем это необходимо, что может привести к побочным эффектам.
- Не употребляйте никакой пищи в течение 2 часов до и 1 часа после приема ZYTIGA.
- Проглатывайте таблетки ZYTIGA целиком. Таблетки не жевать и не измельчать.
- Запивайте таблетки ZYTIGA водой.
- Сексуально-активные мужчины с беременной партнершей обязательно должны использовать презерватив в ходе лечения и в течение 1 недели после лечения с применением ZYTIGA. Если партнерша может забеременеть, необходимо обязательно использовать презерватив или другую форму контрацепции в ходе лечения и в течение 1 недели после лечения с применением ZYTIGA. Любые вопросы относительно контрацепции можно обсудить с лечащим врачом.
- При пропуске текущего приема ZYTIGA или преднизона примите свою обычную дозу на следующий день. При пропуске более 1 приема незамедлительно сообщите об этом лечащему врачу.
- Он проведет анализ крови для выявления возможных побочных эффектов.

Каковы возможные побочные эффекты ZYTIGA?

ZYTIGA может приводить к серьезным побочным эффектам, включая:

- **повышенное давление (гипертензия), низкое содержание калия в крови (гипокалиемия) и задержку жидкости/отечность (эдема).** Сообщайте лечащему врачу о появлении любого из следующих симптомов:

- головокружение,
- учащенное сердцебиение,
- ощущение слабости или пустоты в голове,
- головная боль,
- потеря ориентации,
- мышечная слабость,
- боль в ногах,
- опухание ног или ступней.

- Возможны **проблемы с надпочечниками** при прекращении приема преднизона, появлении инфекции или стрессе.

Проблемы с печенью Возможно появление отклонений в анализах крови на функциональное состояние печени. Лечащий врач будет проводить анализы крови для проверки печени до назначения ZYTIGA и в ходе приема ZYTIGA. Возможно развитие печеночной недостаточности, которое может привести к смерти. Сообщайте лечащему врачу о любом из следующих замеченных изменений:

- пожелтение кожи или глаз,
- потемнение мочи,
- сильная тошнота или рвота.

Самые частотные побочные эффекты ZYTIGA включают:

- ощущение большой усталости,
- боль в суставах,
- повышенное давление,
- тошнота,
- опухание ног или ступней,
- низкий уровень калия в крови,
- приливы,
- диарея,
- рвота,
- воспаления носа, пазух или горла (простуда),
- кашель,
- головная боль,
- низкий уровень эритроцитов (анемия),
- высокий уровень холестерина и триглицеридов в крови,
- высокий уровень сахара в крови,
- некоторые другие аномальные результаты анализа крови.

Сообщайте лечащему врачу о появлении любого из беспокоящих или не проходящих побочных эффектов.

Это не все возможные побочные эффекты ZYTIGA. Более подробную информацию может предоставить лечащий врач или фармацевт.

Обращайтесь к лечащему врачу за консультациями по побочным эффектам. О появлении побочных эффектов можно сообщить в FDA по тел. 1-800-FDA-1088.

Как хранить ZYTIGA?

- Храните ZYTIGA при комнатной температуре от 68 °F до 77 °F (от 20°C до 25 °C).

Храните ZYTIGA и все другие лекарства в недоступном для детей месте.

Общая информация о ZYTIGA

Препараты иногда назначают с целями, не входящими в перечень показаний в листке-вкладыше с информацией для пациента. Не применяйте ZYTIGA для лечения состояния, для которого он не был назначен. Не давайте ZYTIGA другим людям, даже если у них наблюдаются такие же симптомы. Это может нанести им вред.

В данном вкладыше представлено краткое обобщение самой важной информации о ZYTIGA. За более подробной информацией обращайтесь к лечащему врачу. Можно попросить лечащего врача или фармацевта предоставить информацию о ZYTIGA, подготовленную для профессиональных медицинских работников.

Для получения более подробной информации обратитесь в компанию Janssen Biotech, Inc. по тел. 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) или посетите веб-сайт www.Zytiga.com.

Какие ингредиенты входят в состав ZYTIGA?

Активный ингредиент: ацетат абиратерона

Неактивные ингредиенты:

Покрытые пленочной оболочкой таблетки 500 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, моногидрат лактозы, стеарат магния, силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза и лаурилсульфат натрия. Пленочная оболочка содержит оксид железа черный, оксид железа красный, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

Покрытые пленочной оболочкой таблетки 250 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза, повидон и лаурилсульфат натрия. Пленочная оболочка содержит оксид железа красный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

Таблетки без оболочки 250 мг: коллоидный диоксид кремния, кроскармеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза, повидон и лаурилсульфат натрия.

Таблетки 500 мг

Производство: Patheon France S.A.S., Bourgoin Jallieu, Франция

Таблетки 250 мг

Производство: Patheon Inc., Mississauga, Канада

Произведено по заказу: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044

© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

Настоящая информация для пациента одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США.

Проверено: февраль 2018 года

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий добавление безопасного и эффективного количества ацетата абиратерона и безопасного и эффективного количества преднизона к андроген-депривационной терапии у такого человека.

2. Способ по п. 1, включающий введение человеку около 1000 мг/день ацетата абиратерона и около 5 мг/день преднизона.

3. Способ по п. 1, в котором андроген-депривационная терапия включает орхиэктомию.

4. Способ по п. 1, в котором андроген-депривационная терапия включает гормонально-абляционный препарат, выбранный из группы, состоящей из ацетата гистрелина, ацетата леупролида, ацетата гозерелина и памоата трипторелина.

5. Способ лечения впервые диагностированного метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий применение у такого человека комбинированной терапии, для которой показано повышение общей выживаемости для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает безопасные и эффективные количества ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

6. Способ лечения впервые диагностированного метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий применение у такого человека комбинированной терапии, для которой показано повышение выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает безопасные и эффективные количества ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

7. Способ лечения впервые диагностированного метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий применение у такого человека комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени прогрессирования по боли для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает безопасные и эффективные количества ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

8. Способ лечения впервые диагностированного метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий применение у такого человека комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени до следующего симптоматического скелетного события для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком

предстательной железы, причем такое лечение включает безопасные и эффективные количества ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

9. Способ лечения впервые диагностированного метастатического кастрационно-чувствительного рака предстательной железы рака предстательной железы с высоким риском у мужчины, включающий применение у такого человека комбинированной терапии, для которой показано увеличение времени до времени до прогрессирования по простатоспецифическому антигену (PSA) для мужчин с впервые диагностированным метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы, причем такое лечение включает безопасные и эффективные количества ацетата абиратерона, преднизона и андроген-депривационной терапии.

10. Способ продажи лекарственного препарата, включающего ацетат абиратерона, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для ацетата абиратерона включает показание к лечению пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском с использованием ацетата абиратерона в комбинации с преднизоном.

11. Способ по п. 10, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

12. Способ продажи лекарственного препарата, включающего ацетат абиратерона, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для ацетата абиратерона включает данные из исследования LATITUDE. пациенты с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском.

13. Способ по п. 12, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

14. Способ по п. 12, в котором этикетка лекарственного препарата включает отношение рисков 0,621 для общей выживаемости.

15. Способ по п. 14, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

16. Способ выставления на продажу лекарственного препарата, включающего ацетат абиратерона, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для ацетата абиратерона включает показание для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском с использованием ацетата абиратерона в комбинации с преднизоном.

17. Способ по п. 16, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или

лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

18. Способ продажи лекарственного препарата, включающего ацетат абиратерона, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при этом этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для ацетата абиратерона включает данные из исследования LATITUDE. пациенты с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском.

19. Способ по п. 18, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

20. Способ по п. 18, в котором этикетка лекарственного препарата включает отношение рисков 0,621 для общей выживаемости.

21. Способ по п. 19, в котором лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

22. Способ улучшения общей выживаемости у мужчины с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском, включающий предоставление указанному мужчине утвержденного лекарственного препарата, включающего ацетат абиратерона, и преднизона в комбинации с андроген-депривационной терапией.

23. Способ по п. 22, в котором общую выживаемость невозможно оценить с доверительным интервалом 95%.

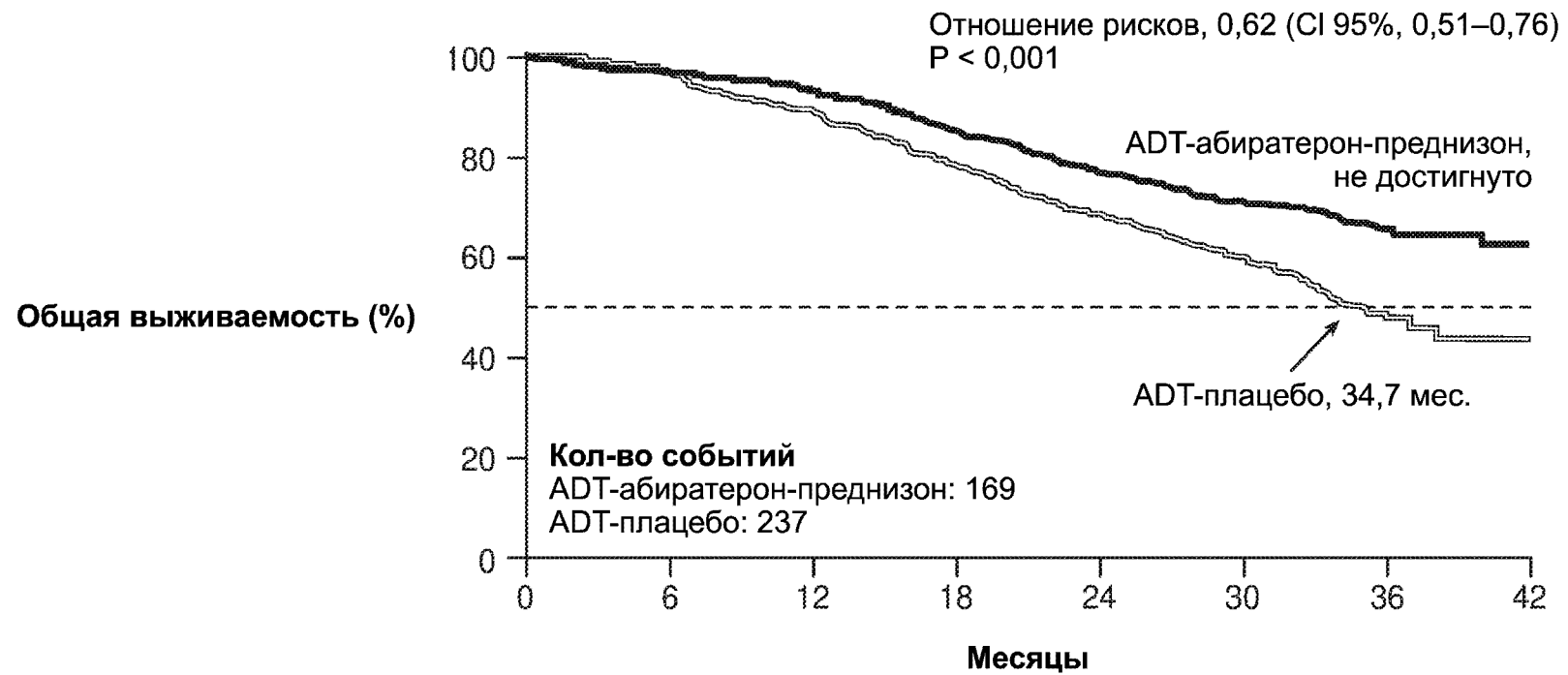
24. Способ по п. 22 или 23, в котором утвержденный лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат с сокращенной заявкой на регистрацию (ANDA) или лекарственный препарат с дополнительной заявкой на регистрацию.

25. Способ по любому из пп. 22-24, в котором этикетка лекарственного препарата для списочного препарата сравнения для такого лекарственного препарата включает показание для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы с высоким риском с использованием ацетата абиратерона и преднизона.

По доверенности

ФИГ. 1А

А Общая выживаемость

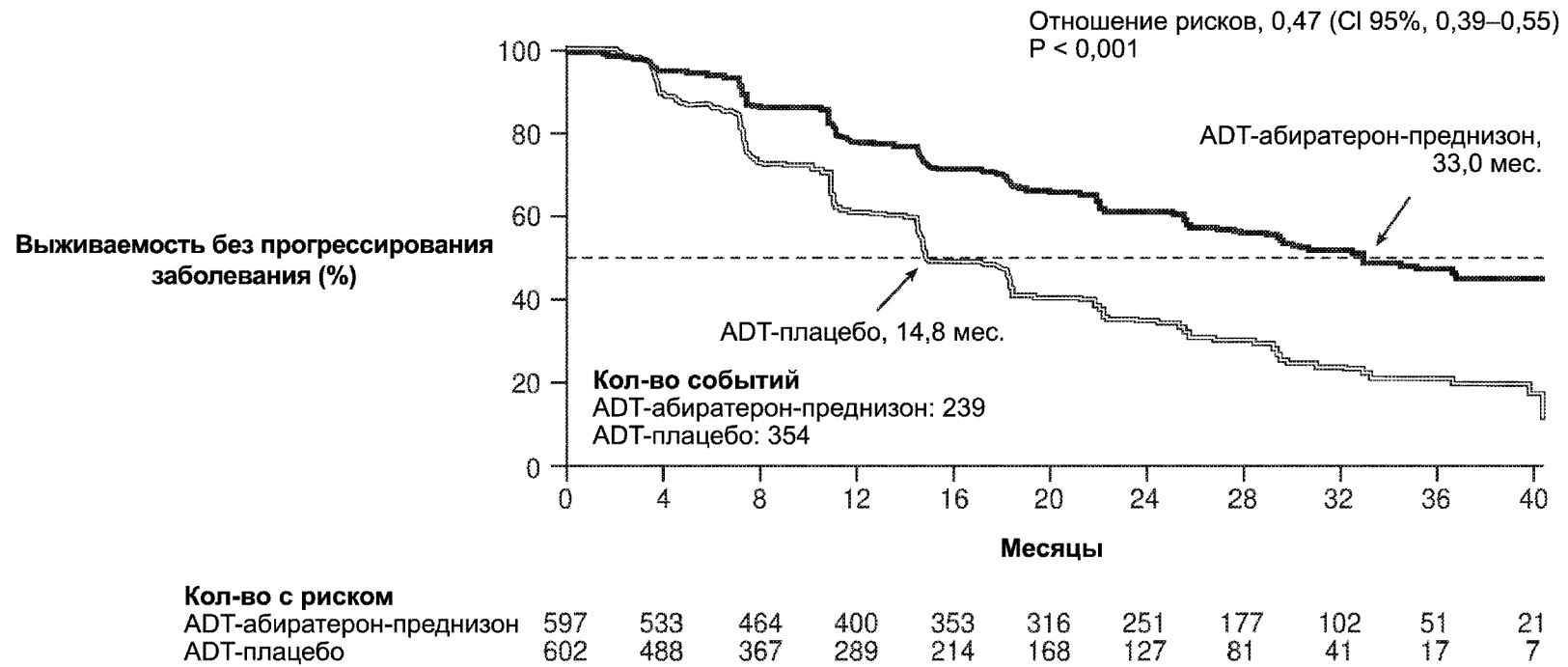


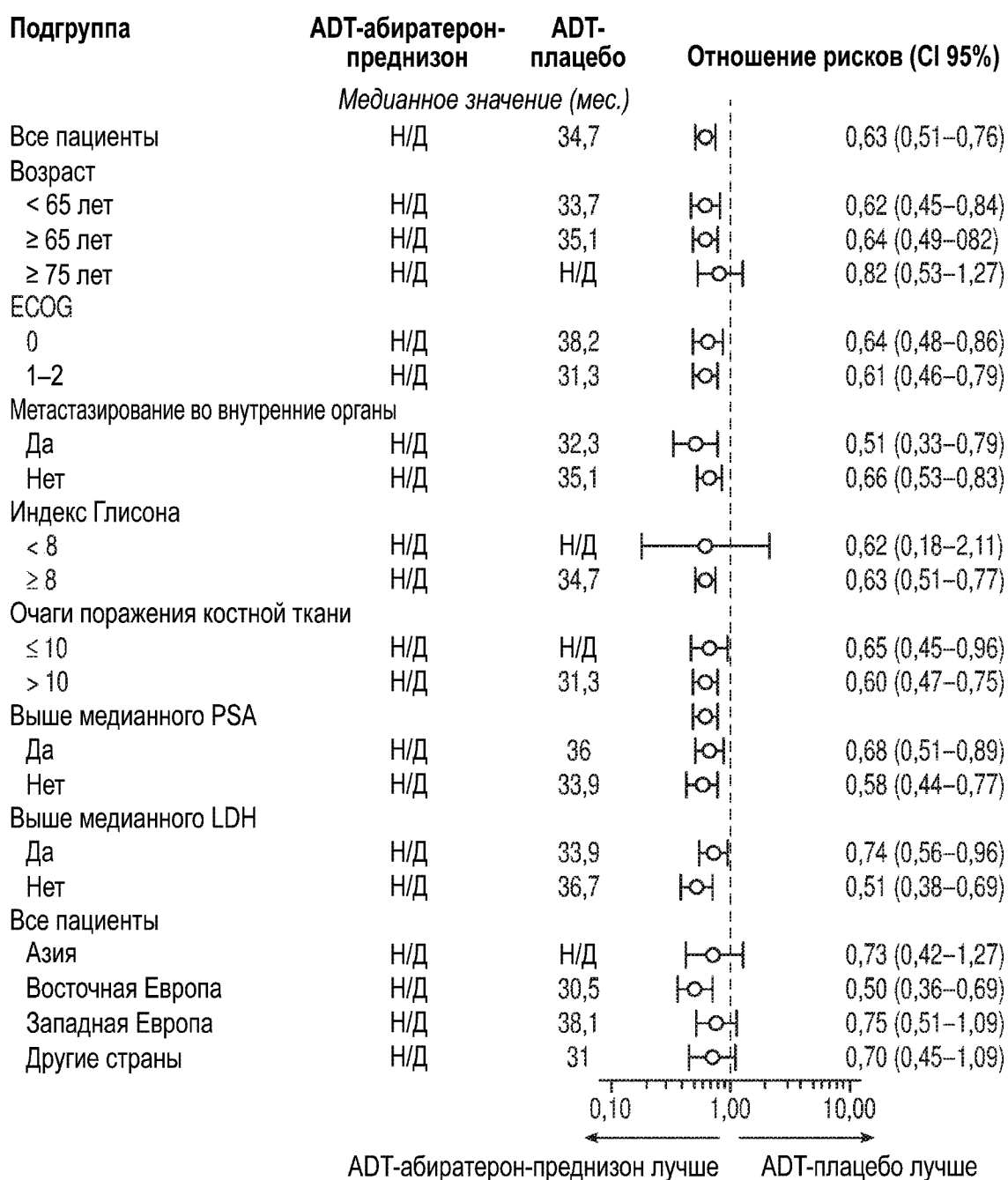
Кол-во с риском

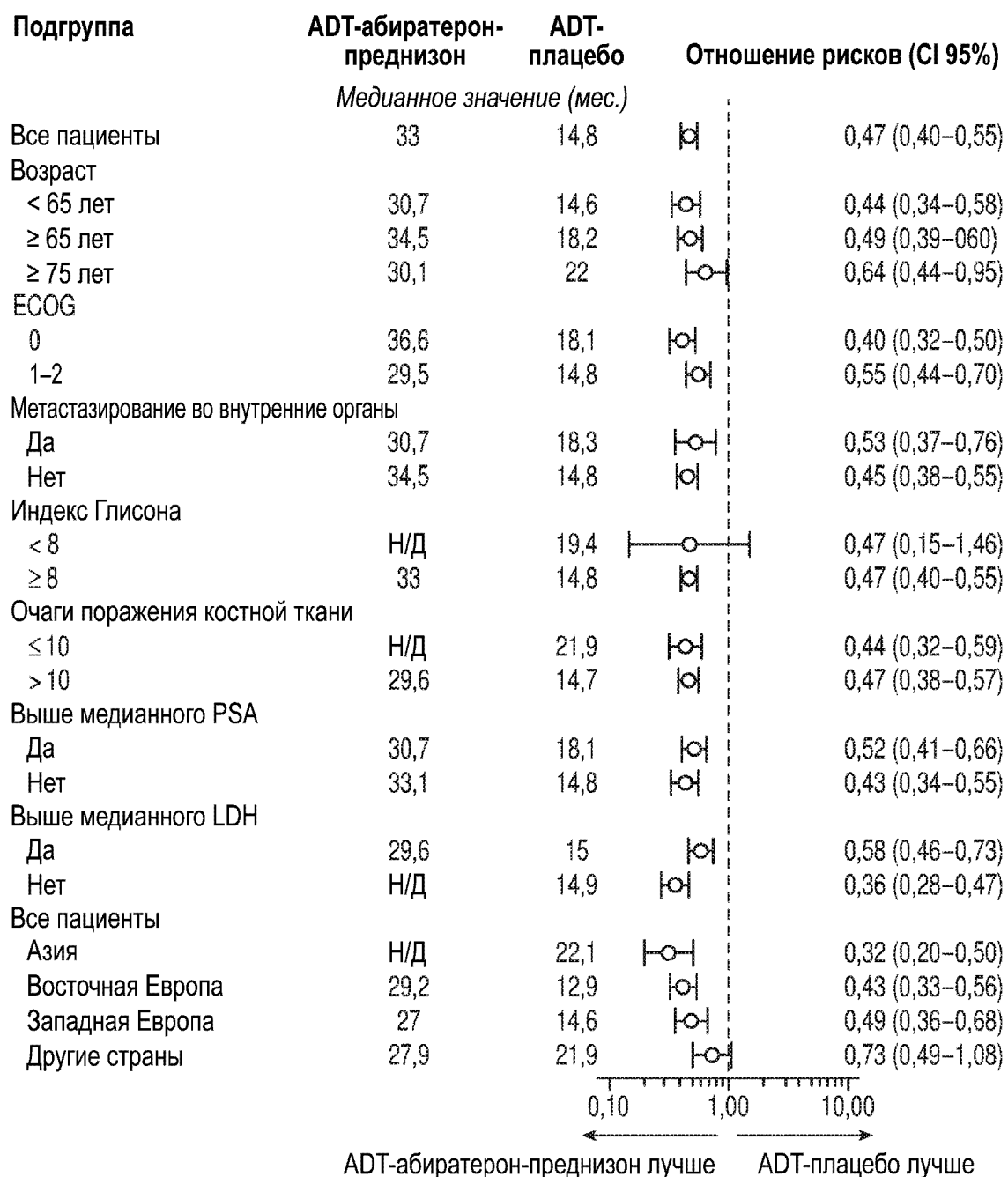
ADT-абиратерон-преднизон	597	565	529	479	388	233	93	9
ADT-плацебо	602	564	504	432	332	172	57	2

ФИГ. 1В

В Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным

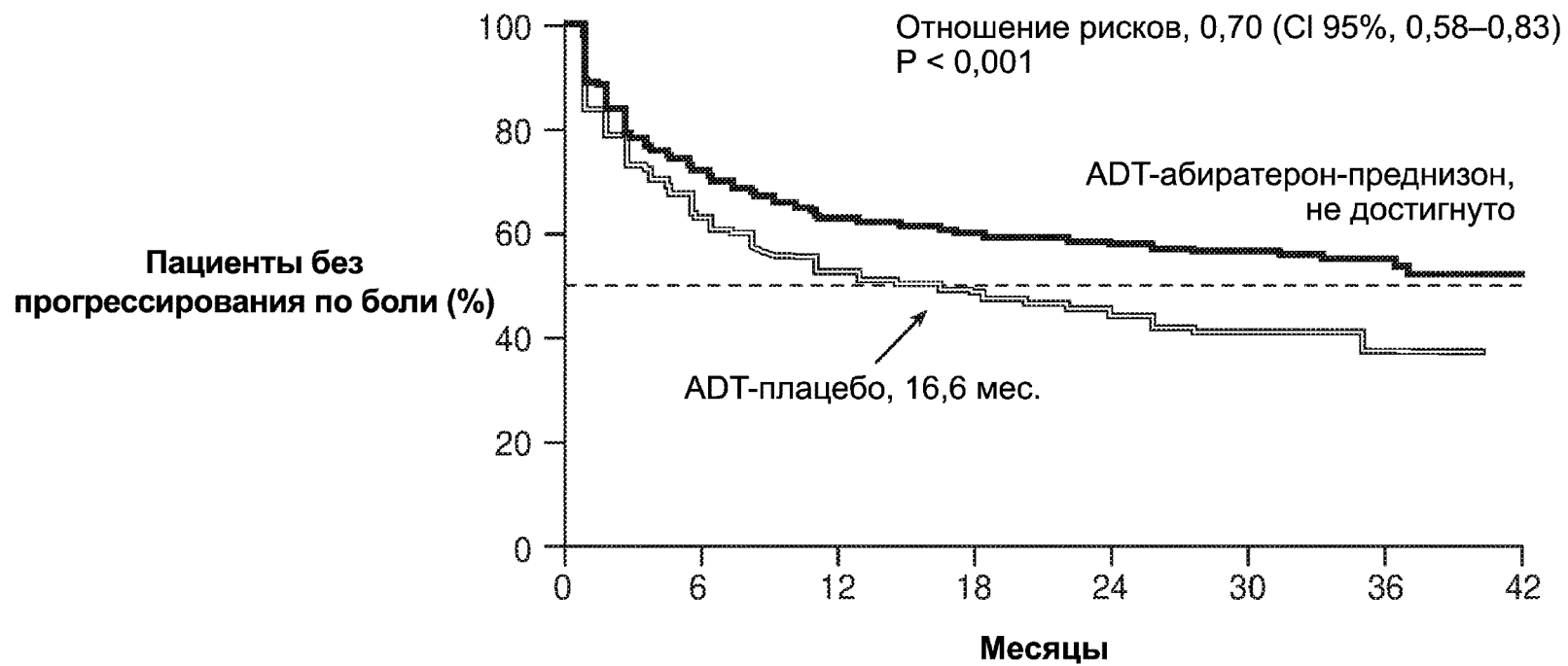


ФИГ. 1С**С Общая выживаемость, подгруппы**

ФИГ. 1D**D Выживаемость без прогрессирования по рентгенографическим данным, подгруппы**

ФИГ. 2А

А Прогрессирование по боли

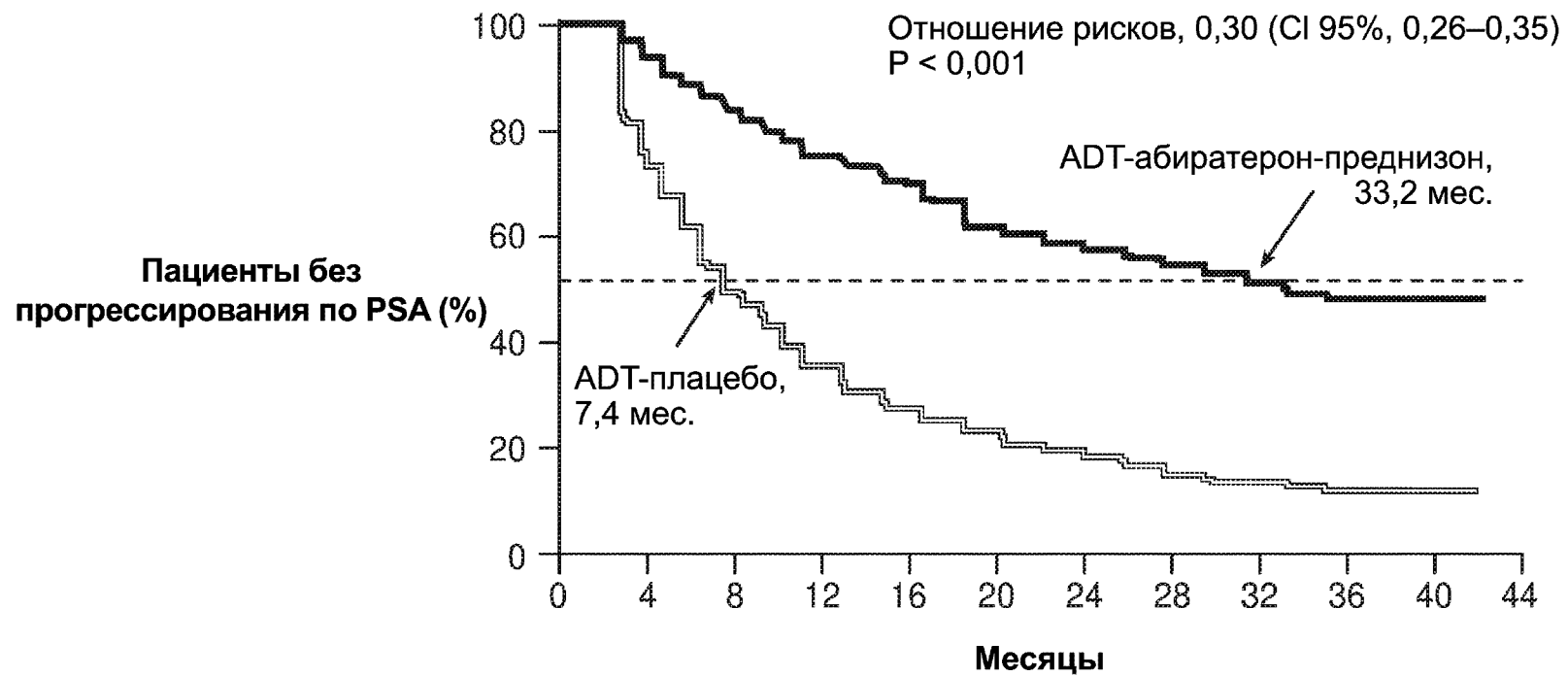


Кол-во с риском

ADT-абиратерон-преднизон	597	395	297	247	181	96	39	2
ADT-плацебо	602	332	211	137	82	36	7	0

ФИГ. 2В

В Прогрессирование по PSA

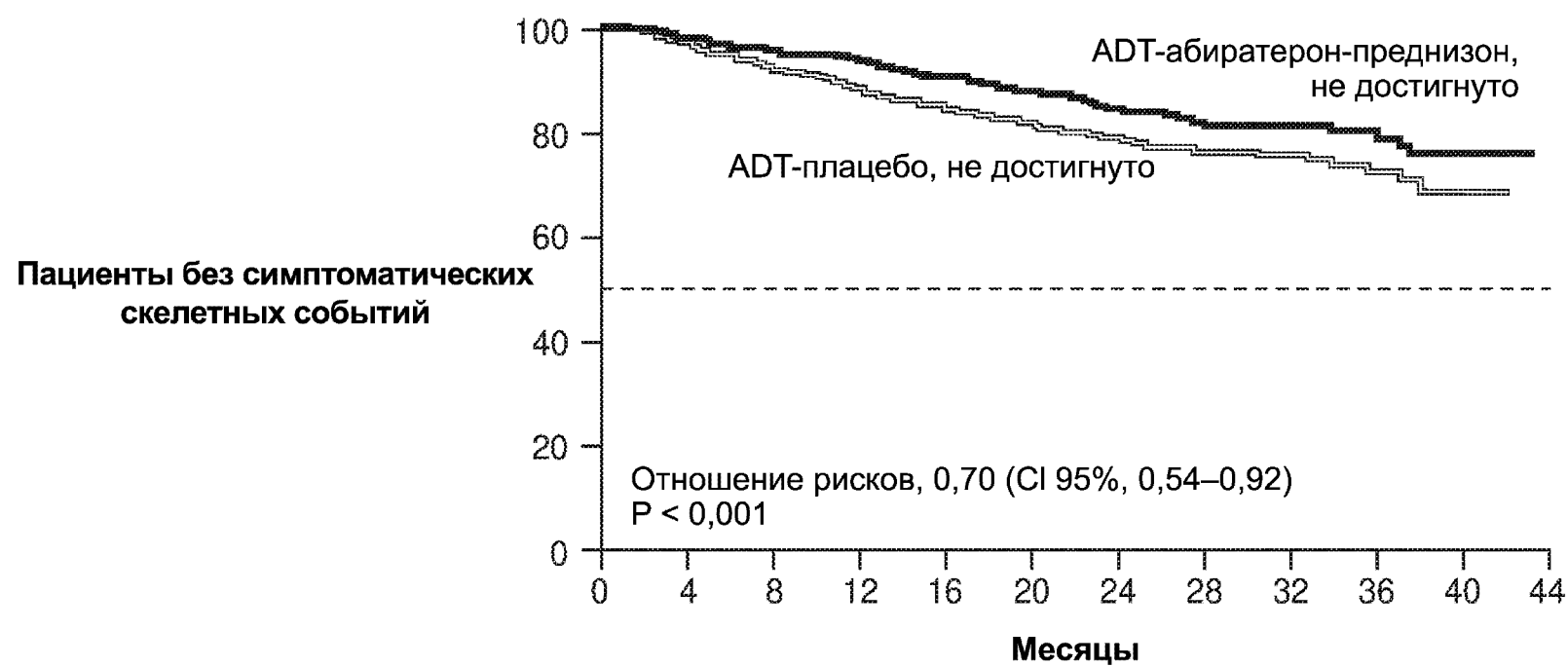


Кол-во с риском

ADT-абиратерон-преднизон	597	520	447	379	340	285	227	162	95	48	18	0
ADT-плацебо	602	393	250	172	129	102	65	33	19	8	5	0

ФИГ. 2С

С Симптоматические скелетные события

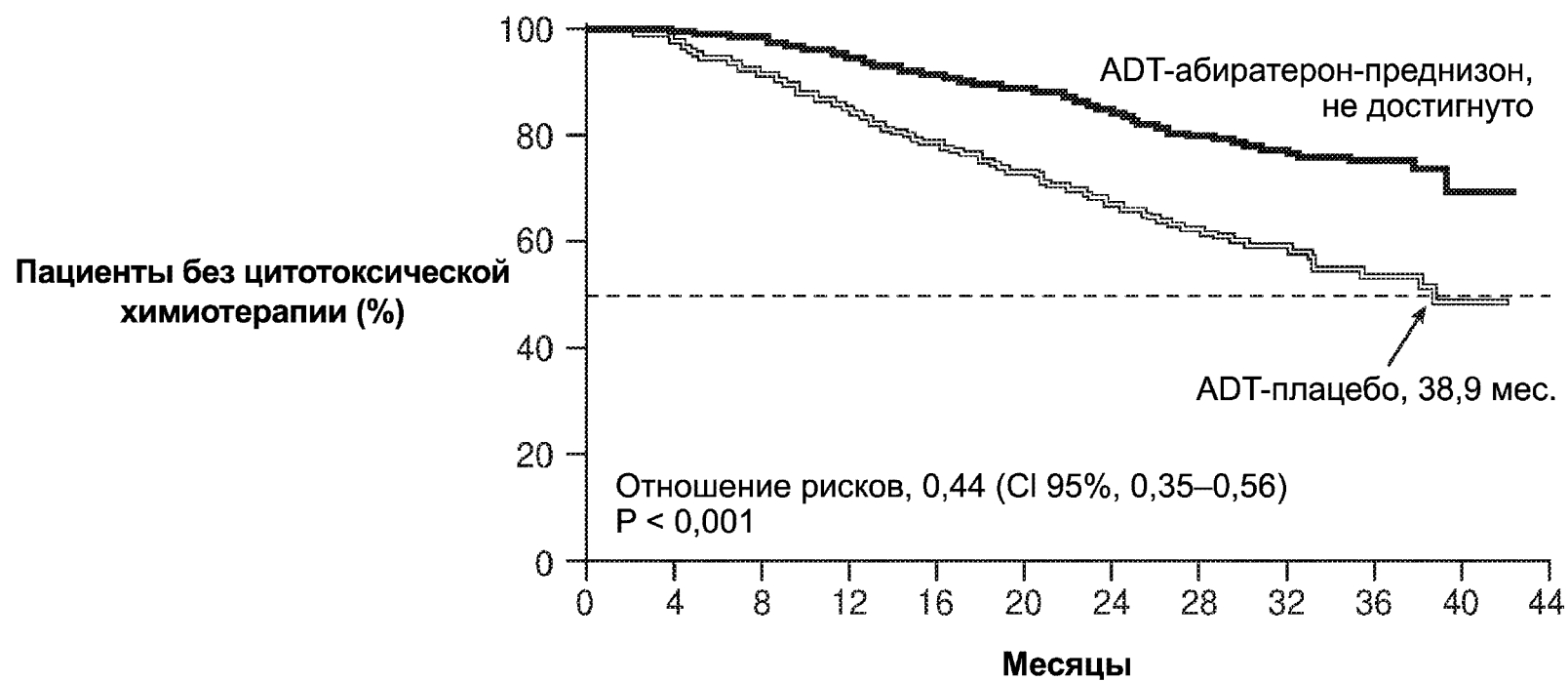


Кол-во с риском

ADT-абиратерон-преднизон	597	562	531	501	465	423	355	261	159	83	29	0
ADT-плацебо	602	566	501	458	409	358	293	199	118	52	17	0

ФИГ. 2D

D Начало цитотоксической химиотерапии

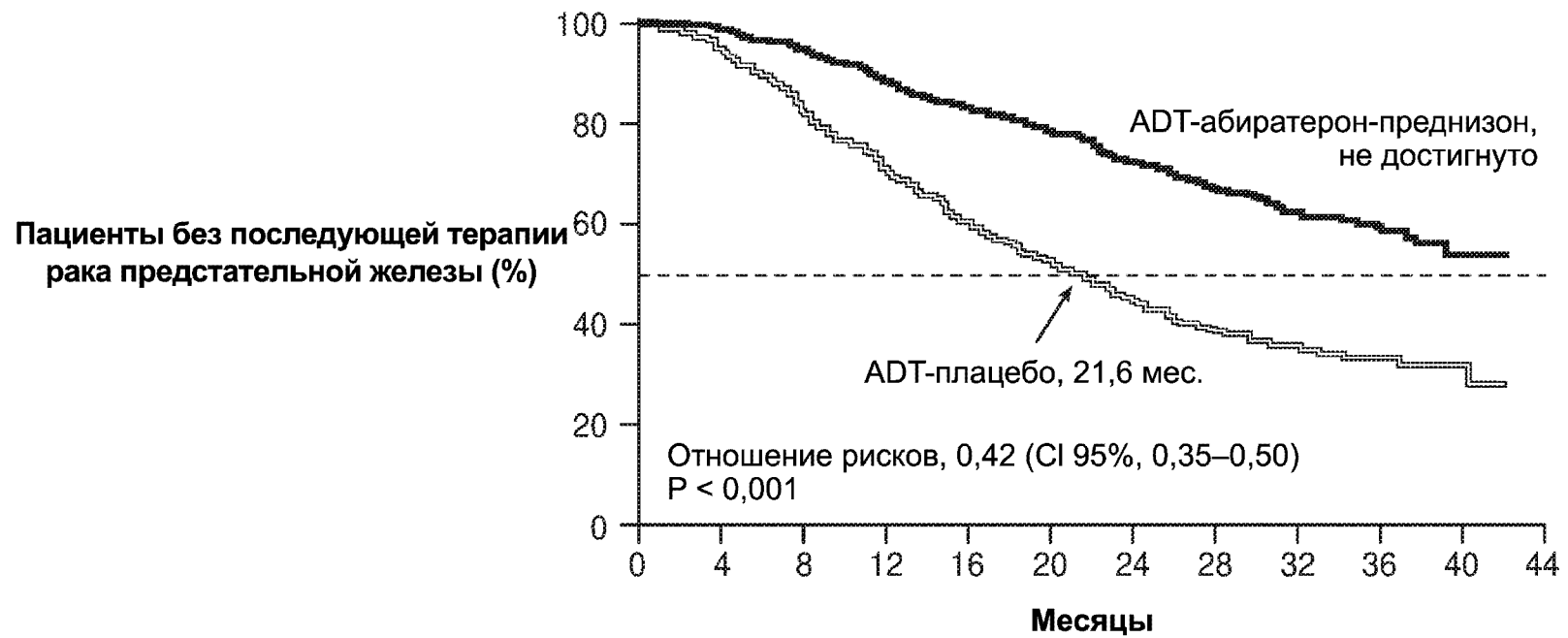


Кол-во с риском

ADT-абиратерон-преднизон	597	571	547	508	473	432	355	252	153	78	27	0
ADT-плацебо	602	573	497	437	369	308	244	163	90	36	13	0

ФИГ. 2Е

D Последующая терапия рака предстательной железы



Кол-во с риском

ADT-абиратерон-преднизон
ADT-плацебо

597	569	531	483	442	399	327	236	141	72	25	0
602	558	452	379	299	239	180	116	67	27	10	0

ФИГ. 3

	ADT- абиратерон- преднизон (n = 597)	ADT-плацебо (n = 602)
Возраст (лет), n (%)		
n	597	602
< 65	221 (37)	233 (39)
65–69	112 (19)	134 (22)
70–74	141 (24%)	115 (19)
≥ 75	123 (21)	120 (20)
Среднее	68,0	67,0
Диапазон	38–39	33–92
Индекс Глисона при постановке диагноза, n (%)		
n	597	602
< 7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (2)	15 (2)
≥ 8	584 (98)	586 (97)
Исходный балл по болевому синдрому (BPI-SF п. 3), n (%)		
n	570	579
0–1	284 (50)	288 (50)
2–3	123 (22)	137 (22)
≥ 4	163 (29)	154 (27)
Пациенты с высоким риском при скрининге, n (%)		
n	597	601
Индекс Глисона ≥ 8 + ≥ 3 очагов поражения костной ткани	573 (96)	569 (95)
Индекс Глисона ≥ 8 + измеримое метастазирование во внутренние органы	82 (14)	87 (14)
≥ 3 очагов поражения костной ткани + измеримое метастазирование во внутренние органы	84 (14)	85 (14)
Индекс Глисона ≥ 8 + ≥ 3 очагов поражения костной ткани + измеримое метастазирование во внутренние органы	71 (12)	70 (12)
Обширность метастазирования, n (%)		

продолжение на следующей странице

продолжение с предыдущей страницы

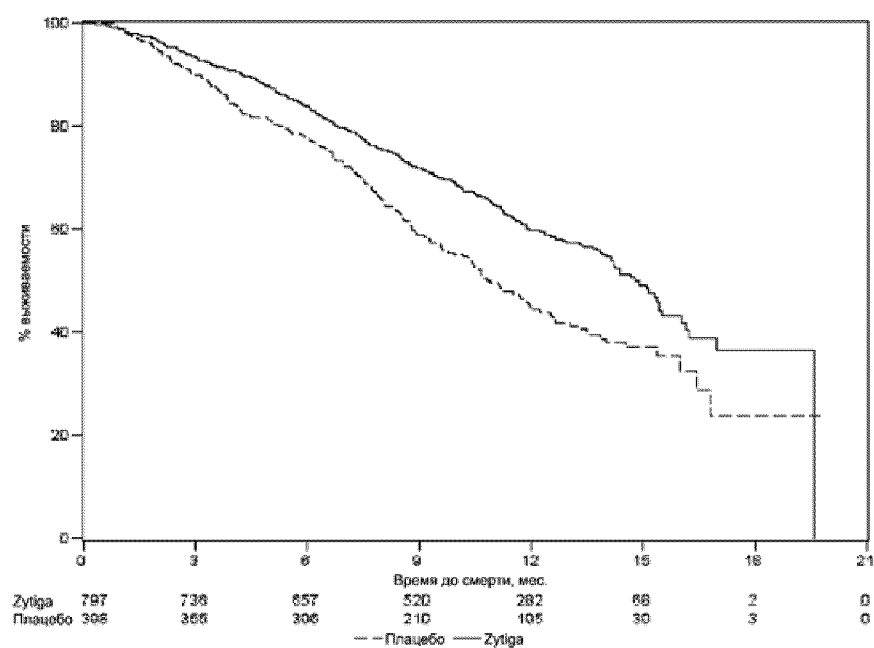
n	596	600
Кости	580 (97)	585 (98)
Печень	32 (5)	30 (5)
Легкие	73 (12)	72 (12)
Узел	283 (47)	287 (48)
Масса предстательной железы	151 (25)	154 (26)
Внутренние органы	18 (3)	13 (2)
Мягкие ткани	9 (2)	15 (3)
Прочее	2 (0,3)	0
Пациенты с предшествующей терапией рака предстательной железы, n (%)	560	560
Хирургическая операция*	22 (4)	23 (4)
Лучевая терапия [†]	19 (3)	26 (4)
Гормональная терапия	501 (84)	501 (83)
Агонисты/антагонисты GnRH	449 (75)	450 (75)
Орхиэктомия	73 (12)	71 (12)
Антагонисты андрогенового рецептора первого поколения	373 (62)	371 (62)
Прочее	7 (1)	10 (2)
Время от агониста/антагониста GnRH до первого приема (мес.)		
n	445	449
Среднее	1,08	1,08
Диапазон	0,1–3,0	0,1–3,5

*Паллиативная хирургия (например, трансуретральная резекция предстательной железы, костная хирургия).

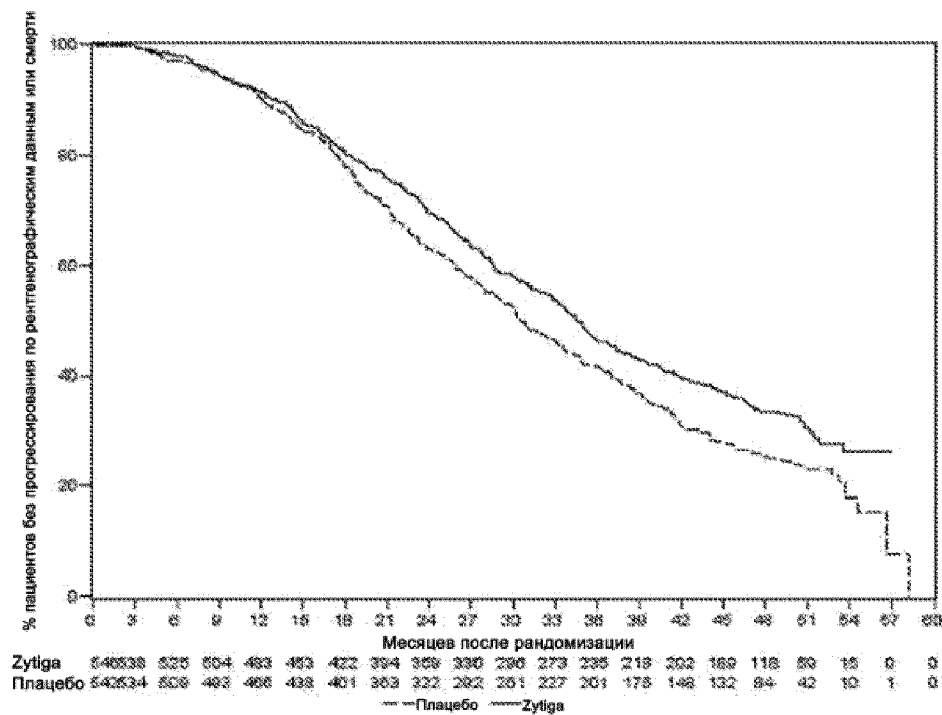
[†]Паллиативная лучевая терапия (например, на дающие болевой синдром костные метастазы, лечение компрессии спинного мозга).

GnRH обозначает гонадотропин-рилизинг-гормон, а BPI-SF — Краткий опросник оценки выраженности болевого синдрома, сокращенная форма.

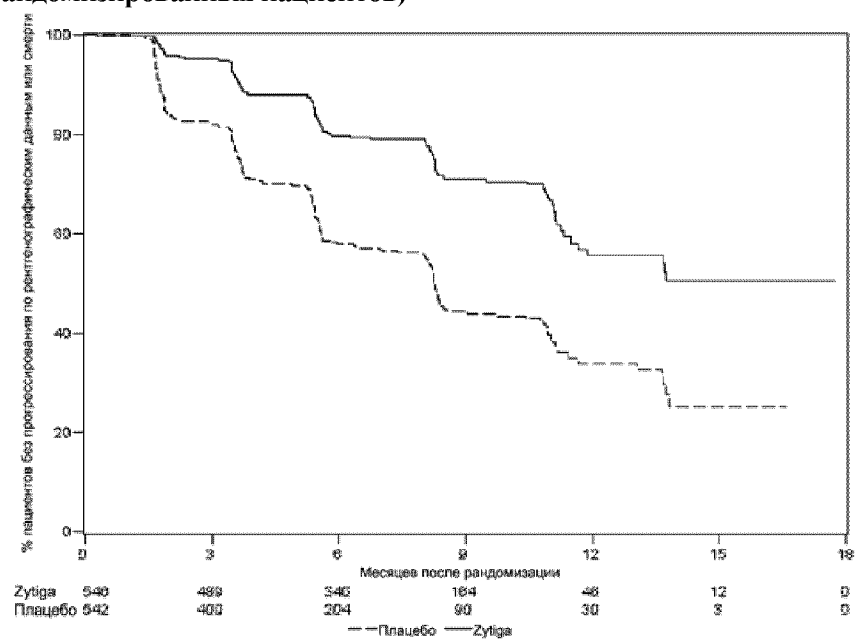
Фиг. 4. Кривые Каплана - Мейера общей выживаемости в исследовании COU-AA-301 (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)



Фиг. 5. Кривые Каплана - Мейера общей выживаемости в исследовании COU-AA-302



Фиг. 6. Кривые Каплана - Мейера выживаемости без прогрессирования по рентгенографическим данным в исследовании COU-AA-302 (статистический анализ всех рандомизированных пациентов)



Фиг. 7. График Каплана Мейера общей выживаемости; все рандомизированные пациенты в исследовании LATITUDE

