



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 124865

(13) C2

(51) МПК

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21) Номер заявки:** а 2020 02743**(22) Дата подання заявки:** 08.02.2018**(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності:** 02.12.2021**(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції:** 62/570,781**(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції:** 11.10.2017**(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку:** US**(41) Публікація відомостей
про заявку:** 25.08.2020, Бюл.№ 16**(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію:** 01.12.2021, Бюл.№ 48**(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ** PCT/US2018/017438,
08.02.2018**(72) Винахідник(и):****Тран Нампгуонг (US)****(73) Володілець (володільці):****ЯНССЕН ОНКОЛОДЖИ, ІНК.,**
10990 Wilshire Blvd., Suite 1200, Los Angeles,
California 90024, United States of America
(US)**(74) Представник:****Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367****(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**KARIM FIZAZI ET AL, "Abiraterone plus
Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive
Prostate Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL
OF MEDICINE, THE - NEJM -, US,
(20170727), vol. 377, no. 4,
doi:10.1056/NEJMoa1704174, ISSN 0028-
4793, pages 352 - 360, XP055485182 [X] 1-
3,5-9,22-25 * whole document, in particular
title, abstract, p. 354, col. 1, middle; Fig. 1+2;
p. 354, col 2, first § * [I] 4;
KARIM FIZAZI ET AL, "Supplementary
Appendix: Abiraterone plus Prednisone in
Metastatic, Castration-Sensitive Prostate
Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE, THE - NEJM -, US, (20170727),
vol. 377, no. 4, doi:10.1056/NEJMoa1704174,
ISSN 0028-4793, pages 352 - 360,
XP055485264 [X] 1-3,5-9,22-25 * whole
document, in particular all Figures * [I] 4;
MARK A PERLMUTTER ET AL, "NEW
DIRECTIONS IN PROSTATE CANCER
MANAGEMENT Androgen Deprivation
Therapy in the Treatment of Advanced
Prostate Cancer", REVIEWS IN UROLOGY,
(20070101), vol. 9, pages S3 - S8,
XP055277500 [A] 1-9,22-25 * title, abstract,
table 1 *.**(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АБІРАТЕРОНУ
АЦЕТАТУ В КОМБІНАЦІЇ З ПРЕДНІЗОНОМ І АНТИАНДРОГЕННОЇ ТЕРАПІЇ****(57) Реферат:**

Розкриті способи лікування раку передміхурової залози шляхом застосування абіратерону

UA 124865 C2

ацетату в комбінації з преднізоном і антиандрогенної терапії.

Ця заявка заявляє про встановлення переваги попередньої заявки на патент США № 62/570,781, поданої 11 жовтня 2017 р., яку в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Цей винахід стосується лікування метастатичного раку передміхурової залози без попередньої гормональної терапії (mHNPC) у суб'єкта із застосуванням абіратерону ацетату в комбінації з преднізоном і антиандрогенної терапії (ADT) в цього суб'єкта. Розкриті також способи продажу або пропонування для продажу лікарського препарату абіратерону ацетату.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак передміхурової залози є найпоширенішим нешкірним злоякісним новоутворенням у чоловіків і другою провідною причиною смерті чоловіків від раку в західному світі. Рак передміхурової залози виникає в результаті неконтрольованого росту аномальних клітин у передміхуровій залозі. Після розвитку ракової пухлини передміхурової залози її росту сприяють андрогени, такі як тестостерон. Не всі форми раку передміхурової залози є однаковими. Він варіюється від раку, обмеженого передміхуровою залозою, до раку, який поширюється поза межами передміхурової залози на лімфовузли, кістки або інші частини тіла. Ступінь або поширення раку передміхурової залози визначає його стадію. На ранніх стадіях локалізований рак передміхурової залози часто лікують із застосуванням локальної терапії, яка включає, наприклад, хірургічне видалення передміхурової залози й променеву терапію. Однак у разі неефективності локальної терапії раку передміхурової залози, що спостерігається в третини чоловіків, захворювання прогресує в невиліковне метастатичне захворювання (тобто захворювання, що характеризується розповсюдженням раку з однієї частини тіла в інші частини).

Історично антиандрогенна терапія (ADT) була стандартним лікуванням для пацієнтів із метастатичним раком передміхурової залози. ADT часто є дуже ефективною для зменшення об'єму або уповільнення розвитку раку передміхурової залози, що поширився. Пацієнти, яким вперше встановлено діагноз mHNPC (ту саму популяцію пацієнтів також можна назвати пацієнтами з метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози), особливо з характеристиками високого ризику, мають поганий прогноз. Хоча більшість пацієнтів перш за все починає з ADT, з часом вона зазвичай стає менш ефективною.

У трьох рандомізованих дослідженнях фази 3 була показана клінічна користь додавання доцетакселу (хіміотерапевтичний агент) до ADT у порівнянні з лікуванням пацієнтів із mHNPC за допомогою тільки ADT. Вони охоплюють: рандомізоване дослідження хіміогормональної терапії в порівнянні з антиандрогенною терапією місцево-поширеного раку передміхурової залози (CHAARTED), системну терапію прогресуючого або метастатичного раку передміхурової залози; оцінку ефективності лікарських засобів (STAMPEDE) і GETUG-15. Ці дослідження разом включали більше ніж 3000 чоловіків із метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози. Для чоловіків, здатних пройти хіміотерапію, ADT у комбінації з доцетакселем є зараз стандартним лікуванням метастатичного чутливого до кастрації раку передміхурової залози. Але існують перешкоди використанню доцетакселу, зокрема похилий вік пацієнтів, поганий загальний стан, супутні захворювання та впадіння пацієнтів. Занепокоєння також можуть викликати спричинена хіміотерапією токсичність і відповідні ускладнення. Під час усіх трьох рандомізованих досліджень, де до ADT додавали доцетаксел, були зареєстровані летальні випадки, пов'язані зі спричиненою доцетакселем токсичністю.

Абіратерону ацетат, проліки абіратерону, інгібує 17 α -гідроксилазу/C17, 20-ліазу (цитохром P450c17 [CYP17]), ключовий фермент у біосинтезі андрогенів. Абіратерону ацетат у комбінації з преднізоном був схвалений для лікування чоловіків із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (mCRPC), які раніше проходили хіміотерапію, що включала застосування доцетакселу. Ефективність і безпечність терапії абіратерону ацетатом (добова доза 1000 мг у формі таблеток) і преднізоном (5 мг двічі на добу) в пацієнтів з mCRPC визначали за результатами клінічних досліджень COU-AA-301 і COU-AA-302, обидва з яких являли собою багатонаціональні, рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження фази 3. Клінічне дослідження COU-AA-301 було першим дослідженням фази 3, яке продемонструвало, що додаткове зниження концентрацій тестостерону нижче за концентрації, яких досягали за допомогою ADT, з використанням інгібування CYP17 за допомогою абіратерону ацетату, покращує виживаність пацієнтів зі mCRPC. Дослідження COU-AA-302 продемонструвало значне покращення загальної виживаності (OS) і виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування (rPFS) у пацієнтів із mCRPC, яких раніше не лікували хіміотерапевтичними засобами та яких у рамках дослідження лікували абіратерону ацетатом у комбінації з преднізоном порівняно із застосуванням плацебо з преднізоном.

Для пацієнтів із локалізованим раком передміхурової залози, що мають високий ризик метастазів після лікування, провели два рандомізовані клінічні дослідження за участю чоловіків, які проходять неoad'ювантну терапію. Перед простатектомією чоловіків із локалізованим раком передміхурової залози високого або середнього ризику на додаток до ADT лікували з використанням абіратерону ацетатом і преднізоном. У цих пацієнтів був вищий відсоток позитивної відповіді на простатоспецифічний антиген (ПСА) і вищий відсоток повної патологічної відповіді або майже повної патологічної відповіді в порівнянні з пацієнтами з ADT або з ADT та відстроченим лікуванням абіратерону ацетатом і преднізоном. Не всі категорії пацієнтів рівноцінно відповідають на однакову терапію, але це спричинило дослідження стосовно потенційної ролі інгібування екстрагонадного біосинтезу андрогенів до появи резистентності до кастрації у різних популяцій пацієнтів.

Незважаючи на наявні засоби лікування, потрібні альтернативні засоби лікування для безпечного й ефективного лікування чоловіків із mHNPC.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується способу лікування mHNPC у людини, яка потребує такого лікування, і містить, включає та/або включає по суті застосування людиною безпечної й ефективною кількості абіратерону ацетату, безпечної й ефективною кількості преднізону та безпечного й ефективного об'єму ADT.

В одному варіанті втілення цей винахід стосується способу лікування в людини метастатичного раку передміхурової залози без попереднього гормональної терапії, який містить, включає та/або включає по суті додавання безпечної й ефективною кількості абіратерону ацетату та безпечної й ефективною кількості преднізону до ADT. ADT може включати орхіектомію перед або під час лікування чи гормонально-абляційний агент. У переважному варіанті втілення спосіб містить, включає та/або включає по суті застосування людиною приблизно 1000 мг/добу абіратерону ацетату або його фармацевтично прийнятної солі та приблизно 5 мг/добу преднізону.

В одному варіанті втілення винахід стосується способу лікування людини з вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, який містить, включає та/або включає по суті застосування комбінованої терапії, що продемонструвала збільшення загальної виживаності чоловіків із вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, причому лікування містить, включає та/або включає по суті безпечну й ефективну кількість абіратерону ацетату, преднізону й антиандрогенну терапію.

В одному варіанті втілення винахід стосується способу лікування людини з вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, який містить, включає та/або включає по суті застосування комбінованої терапії, що продемонструвала збільшення виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, причому лікування містить, включає та/або включає по суті безпечну й ефективну кількість абіратерону ацетату, преднізону й антиандрогенну терапію.

В одному варіанті втілення винахід стосується способу лікування людини з вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, який містить, включає та/або включає по суті застосування комбінованої терапії, що продемонструвала збільшення часу до прогресування болю в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, причому лікування містить, включає та/або включає по суті безпечну й ефективну кількість абіратерону ацетату, преднізону й антиандрогенну терапію.

В одному варіанті втілення винахід стосується способу лікування людини з вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, який містить, включає та/або включає по суті застосування комбінованої терапії, що продемонструвала збільшення часу до наступного симптоматичного явища з боку кісткової системи в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, причому лікування містить, включає та/або включає по суті безпечну й ефективну кількість абіратерону ацетату, преднізону й антиандрогенну терапію.

В одному варіанті втілення винахід стосується способу лікування людини з вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, який містить, включає та/або включає по суті застосування комбінованої терапії, що продемонструвала збільшення часу до часу до прогресування рівня ПСА в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози, причому лікування містить, включає та/або включає по суті безпечну й ефективну кількість абіратерону

ацетату, преднізону й антиандрогенну терапію. У додаткових аспектах у цьому документі описані способи пропонування для продажу антиандрогена, які містять, включають або включають по суті пропозицію введення апалутаміду в комерційний обіг, причому вказаний антиандроген включає інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, що містить

інструкції щодо безпечного й ефективного лікування раку передміхурової залози з використанням антиандрогена. У певних варіантах втілення антиандроген являє собою апалутамід

У певних варіантах втілення винахід стосується способу продажу схваленого до застосування лікарського препарату, який містить, включає та/або включає по суті абіратерону ацетат, вказаний спосіб містить, включає та/або включає по суті продаж такого лікарського препарату, причому інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб для такого лікарського препарату включає інструкції щодо лікування метастатичного чутливого до кастрації раку передміхурової залози. В інших варіантах втілення лікарський препарат являє собою лікарський препарат за ANDA або лікарський препарат із додатковою заявкою на реєстрацію. В іншому аспекті у випадку апалутаміду інформація про вказаний зареєстрований референтний лікарський засіб включає добову дозу 1000 мг абіратерону ацетату та 5 мг преднізону.

У певних варіантах втілення винахід стосується способу пропонування для продажу лікарського препарату, який містить, включає та/або включає по суті абіратерону ацетат, вказаний спосіб містить, включає та/або включає по суті пропонування для продажу такого лікарського препарату, причому інформація про зареєстрований референтний лікарський засіб для такого лікарського препарату включає інструкції щодо лікування метастатичного чутливого до кастрації раку передміхурової залози. В інших варіантах втілення лікарський препарат являє собою лікарський препарат за ANDA або лікарський препарат із додатковою заявкою на реєстрацію.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Фіг. 1А зображає оцінки загальної виживаності за методом Каплана-Мейєра.

Фіг. 1В зображає оцінки виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування за методом Каплана-Мейєра.

Фіг. 1С показує підгрупи загальної виживаності.

Фіг. 1D показує підгрупи виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування.

На Фіг. 1А–1D пунктирні лінії означають медіану; ДІ означає довірчий інтервал.

Фіг. 2А зображає вторинні кінцеві точки ефективності щодо прогресування болю.

Фіг. 2В зображає вторинні кінцеві точки ефективності щодо прогресування рівня ПСА.

Фіг. 2С зображає вторинні кінцеві точки ефективності щодо симптоматичних явищ із боку кісткової системи.

Фіг. 2D зображає вторинні кінцеві точки ефективності щодо початку цитотоксичної хіміотерапії.

Фіг. 2Е зображає вторинні кінцеві точки ефективності щодо подальшої терапії раку передміхурової залози.

Фіг. 3 зображає демографічні характеристики та характеристики захворювання на вихідному рівні в групах клінічного дослідження.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Загалом цей винахід стосується способу лікування mHNPС у людини, яка потребує такого лікування, причому таке лікування включає застосування безпечної й ефективної кількості абіратерону ацетату та безпечної й ефективної кількості преднізону з ADТ.

У чоловіків, яким вперше діагностували mHNPС, можуть бути різні результати. Дослідження LATITUDE було першим дослідженням, яке вивчало корисність більш ефективної блокади вісі андрогенних рецепторів із додаванням абіратерону ацетату в комбінації з преднізоном до ADТ у чоловіків із mHNPС. Це дослідження включало тих, хто, як вважалося, мав ознаку високого ризику, що визначалося наявністю 2 або більше наступних несприятливих прогностичних ознак: індекс Глісона ≥ 8 , наявність ≥ 3 уражень кісток або вісцеральних метастазів, які пов'язані з поганою виживаністю. Крім того, 50 % включених пацієнтів мали на вихідному рівні симптоматичне захворювання. Виявляється, що ця популяція пацієнтів схожа з популяціями з несприятливою ситуацією із захворюваністю в трьох рандомізованих дослідженнях, які тестували ADТ в комбінації з доцетакселем, оскільки в цих дослідженнях результати контрольних груп (зокрема, тільки ADТ) були схожими.

Ефективність ADТ-абіратерону ацетату-преднізону, про яку повідомлялось у цьому документі, із зниженням ризику летального випадку на 38 % вигідно відрізняється від попередніх результатів. Дані показують, що більш ефективне завчасне інгібування сигналіну андрогенних рецепторів у пацієнтів із раком передміхурової залози без попередньої кастрації,

призводить до покращених результатів. Варто відзначити, що завчасне застосування абіратерону ацетату в комбінації з преднізоном призвело до покращеної виживаності, хоча й більше пацієнтів із групи ADT-плацебо приймали подовжуючі життя засоби лікування після прогресування.

Це дослідження показало, що додавання абіратерону ацетату та низькодозового преднізону (5 мг преднізону) до ADT краще за одну ADT для лікування суб'єктів із mHNPC, особливо суб'єктів із прогностичними факторами високого ризику. Значна клінічна користь від додавання абіратерону ацетату та преднізону до ADT може включати довшу загальну виживаність, довшу виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування, довший час до прогресування болю, довший час до наступного симптоматичного явища з боку кісткової системи, довший час до прогресування рівня ПСА та/або довший час до наступної терапії в порівнянні з лікуванням тільки ADT.

У цьому дослідженні фази 3, яке включало чоловіків із вперше діагнованим mHNPC високого ризику, ADT у комбінації з абіратероном і преднізоном значуще покращило загальну виживаність зі зменшенням ризику летальних випадків на 38 % (співвідношення ризиків 0,62). Додавання абіратерону в комбінації з преднізоном до ADT також значуще покращило виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування (співвідношення ризиків 0,47) і всі другорядні кінцеві точки, визначені у дослідженні. Ці результати призвели до одностайної рекомендації Незалежного комітету із моніторингу даних зробити сліпе дослідження відкритим і дозволити перехресне порівняння для ADT-абіратерону-преднізону. Завдяки статистичній значущості першого проміжного аналізу на загальну виживаність цей аналіз вважається «остаточним».

Величина клінічної користі в цієї популяції пацієнтів, включно з тривалістю й ефектом цієї комбінованої терапії, була неочікуваною. Різниця між очікуваною загальною виживаністю та фактичною загальною виживаністю, була статистично значуща (за умови вимірювання з використанням Гарвардського коефіцієнта).

Клінічна користь, яку тут спостерігали, контрастує з користю від багатьох попередніх спроб із кастрацією й інгібіторами андрогенних рецепторів «першого покоління», які показали тільки невелике покращення з комбінованою андрогенною блокадою, можливо завдяки їхній меншій дієвості й частковій агоністичній активності. Додавання абіратерону ацетату в комбінації з преднізоном до ADT забезпечує значущу клінічну користь.

Загальний профіль безпечності ADT-абіратерону ацетату-преднізону узгоджувався з попередніми дослідженнями в пацієнтів із метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози. Ступені гіпертензії та гіпокаліємії, що спостерігались, обидва лікувально керовані, тільки подеколи вимагали припинення лікування та рідко призводили до значущих наслідків, вказують на необхідність належного й вчасного керування.

Цей винахід стосується способу лікування mHNPC у людини, яка потребує такого лікування, і містить, включає та/або включає по суті застосування людиною безпечної й ефективної кількості абіратерону ацетату, безпечної й ефективної кількості преднізону та безпечного й ефективного об'єму ADT.

ADT включає хірургічну кастрацію (орхієктомію) та/або введення агоністів релізинг-фактора лютетінізуючого гормону (LHRH) людині. Приклади агоністів LHRH включають гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, лейпролід ацетат і триптореліну пальмоат. Лікар може прописати агоністи LHRH відповідно до інструкцій, рекомендацій і практичних підходів. Це може включати від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг гозереліну протягом періоду від приблизно 28 днів до приблизно 3 місяців, переважно від приблизно 3,6 мг до приблизно 10,8 мг гозереліну протягом періоду від приблизно 28 днів до приблизно 3 місяців; від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг лейпролід ацетату протягом періоду від приблизно 3 днів до приблизно 12 місяців, переважно приблизно 3,6 мг лейпролід ацетату протягом періоду від приблизно 3 днів до приблизно 12 місяців; або від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг триптореліну протягом періоду приблизно 1 місяць, переважно приблизно 3,75 мг триптореліну протягом періоду приблизно 1 місяць. Приблизно 50 мг гістреліну ацетату протягом періоду 12 місяців або приблизно 50 мкг гістреліну ацетату на добу.

Термін «композиція» стосується лікарського препарату, що включає вказані інгредієнти, іноді в безпечних і ефективних кількостях, а також будь-якого препарату, який є прямим або непрямим результатом комбінацій вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Термін «рак передміхурової залози без попередньої гормональної терапії», або HNPC, стосується стадії захворювання, коли суб'єкти ще не отримали гормональну терапію або ADT. HNPC додатково класифікують як біохімічний рецидив (коли суб'єкти мають зростаючий рівень простатоспецифічного антигену (ПСА) після лікування, але пухлина все ще локалізована).

Термін «метастатичний рак передміхурової залози» стосується форми раку передміхурової залози, у якій рак поширився або метастазував в інші частини тіла.

Термін mHNPC означає метастатичний рак передміхурової залози без попередньої гормональної терапії, коли суб'єкти з високим ризиком метастатичного раку передміхурової залози без попередньої гормональної терапії мають щонайменше два з наступних факторів: індекс Глісона вісім або більше (система оцінювання, яка використовується для оцінки прогнозу особи з раком передміхурової залози), наявність трьох або більше пошкоджень на остеосцинтиграмі або наявність вісцерального метастазу (поширення на інші органи), що піддається вимірюванню, на КТ або МРТ за винятком захворювання лімфовузлів.

У цьому документі термін «фармацевтично прийнятний» стосується активного фармацевтичного інгредієнту, матеріалів, композицій і лікарських форм, які в межах раціональних медичних знань придатні для використання в контакт з тканинами суб'єкта, не викликаючи надмірної токсичності, подразнень, алергічної реакції або іншої проблеми або ускладнення, порівнянного з обґрунтованим співвідношенням користь/ризик. Кожен носій, допоміжна речовина тощо повинні бути «прийнятними» в сенсі сумісності з іншими інгредієнтами рецептури.

Термін «безпечна й ефективна кількість» стосується кількості активного фармацевтичного інгредієнту, яка викликає бажану біологічну або медичну відповідь у біологічній системі суб'єкта без ризиків перебільшити користь від такої відповіді згідно з Федеральним законом про продукти харчування, лікарські засоби та косметичні вироби в чинній редакції (розд. 201–902, 52 ст. 1040 і далі в чинній редакції; Кодекс законів США 21 §§ 321–392). Безпечність часто вимірюють за допомогою токсикологічного тестування, щоб визначити максимально допустиму дозу або оптимальну дозу активного фармацевтичного інгредієнта, необхідну для отримання бажаної користі. Дослідження, які вивчають безпечність, також намагаються визначити будь-які потенційні небажані явища, які може спричинити дія лікарського засобу. Ефективність часто вимірюють шляхом визначення, чи активний фармацевтичний інгредієнт демонструє більший лікувальний ефект, ніж плацебо або інше втручання під час тестування у відповідній ситуації, такий як суворо контрольоване клінічне дослідження.

Термін «суб'єкт» стосується людини.

Термін «лікування» стосується лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан, і стосується ефекту, який полегшує стан шляхом знищення злоякісних клітин, а також ефекту, який призводить до інгібування прогресування стану й включає зниження за швидкістю прогресування, припинення за швидкістю прогресування, полегшення стану й виліковування стану. Включене також лікування як профілактичний захід (тобто профілактика).

Термін «лікарський препарат» означає препарат, що містить активний фармацевтичний інгредієнт, реєстрацію на реалізацію якого схвалив орган державної влади, наприклад Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США або схожий орган в інших країнах.

Термін «зареєстрований референтний лікарський засіб» (RLD) означає лікарський препарат, з яким порівнюють нові версії дженериків, щоб показати, що вони є біоеквівалентними. Це також лікарський препарат, якому був наданий дозвіл на реалізацію державою-членом Європейського Союзу або Комісією на підставі підготованого реєстраційного дос'є, тобто з наданням даних про якість, доклінічних і клінічних даних відповідно до статей 8(3), 10a, 10b або 10c Директиви 2001/83/ЕС, і якого стосується заявка на дозвіл на реалізацію дженерикового/гібридного лікарського препарату шляхом демонстрації біоеквівалентності, зазвичай наданням відповідних досліджень біодоступності.

У Сполучених Штатах, компанія, яка бажає отримати дозвіл на реалізацію дженерикового аналогу, має посилатися на RLD у скороченій заявці на реєстрацію (ANDA). Наприклад, заявник ANDA покладається на висновок FDA, що раніше схвалений лікарський препарат, зокрема RLD, є безпечним і ефективним, і він має показати, серед іншого, що запропонований дженериковий лікарський препарат, у певних аспектах, є таким самим як RLD. Зокрема, з деякими винятками лікарський препарат, стосовно якого подають ANDA, повинен мати серед іншого такий (-і) самий (-і) активний (-і) інгредієнт (-и), умови застосування, шлях введення, лікарську форму, дозування та (з певними допустимими відмінностями) маркування, що RLD. RLD являє собою зареєстрований лікарський засіб, стосовно якого заявник ANDA має показати, що запропонований лікарський препарат за ANDA є таким самим щодо активного (-их) інгредієнта (-ів), лікарської форми, шляху введення, дозування, маркування й умов застосування серед інших характеристик. В електронній «Оранжевій книзі» міститься стовпець для RLD і стовпець для референтних стандартів. У друкованій версії «Оранжевої книги» RLD і референтні стандарти позначаються спеціальним символом.

В Європі заявники зазначають у формі заявки на реєстрацію свого дженерикового/гібридного лікарського препарату, який є аналогічним лікарському препарату за ANDA або sNDA (додаткова заявка на реєстрацію нового лікарського засобу), референтний лікарський препарат (назва препарату, дозування, лікарська форма, власник реєстраційного посвідчення (ВРП), перша реєстрація, держава-член/Європейська Спільнота), який є синонімом RLD, наступним чином:

1. Лікарський препарат, який проходить реєстрацію або був зареєстрований в Європейській економічній зоні (ЄЕЗ), використаний як підстава для демонстрації того, що період захисту даних, визначений в європейському фармацевтичному законодавстві, закінчився. Цей референтний лікарський препарат, зазначений з метою розрахунку дати закінчення періоду захисту даних, може бути призначений для іншого дозування, лікарської форми, шляху введення або форми випуску, ніж дженериковий/гібридний лікарський препарат.

2. Лікарський препарат, на реєстраційне досьє якого є перехресні посилання в заявці на реєстрацію дженерикового/гібридного засобу (назва препарату, дозування, лікарська форма, ВРП, номер реєстраційного посвідчення). Цей референтний лікарський препарат міг бути зареєстрований за допомогою окремих процедур і під іншою назвою, ніж референтний лікарський препарат, зазначений з метою розрахунку дати закінчення періоду захисту даних. Інформація стосовно цього референтного лікарського препарату в цілому слугуватиме основою для інформації про препарат, заявленої для дженерикового/гібридного лікарського препарату.

3. Лікарський препарат (назва препарату, дозування, лікарська форма, ВРП, належність країни походження сировини до ЄЕЗ), використаний для дослідження (досліджень) біоеквівалентності (якщо доречно).

Термін «продаж» або «збут» означає передачу лікарського препарату, наприклад фармацевтичної композиції або пероральної лікарської форми, від продавця до покупця.

Термін «пропонування для продажу» означає пропонування продавцем покупцю продажу лікарського препарату, наприклад фармацевтичної композиції та пероральної лікарської форми.

Засіб лікування можна вводити у вигляді щонайменше однієї пероральної лікарської форми, безперервно або періодично (наприклад, у поділених дозах із відповідними інтервалами) протягом курсу лікування. Способи визначення найбільш ефективних засобів й дозування введення добре відомі фахівцям у цій галузі й будуть варіюватися залежно від рецептури, яку використовують для терапії, мети терапії, клітини-мішені, що піддається лікуванню, і суб'єкта, якого лікують. Одноразове або багаторазове введення можна виконувати з використанням рівня дози й схеми, вибраної лікуючим лікарем.

У цілому переважна кількість абіратерону ацетату, введена відповідно до цього винаходу, знаходиться в діапазоні від приблизно 250 до приблизно 1250 мг/добу. Переважніше вона становить від приблизно 500 до приблизно 1000 мг/добу та найпереважніше — приблизно 1000 мг/добу. Абіратерону ацетат переважно вводять один раз на добу. Може бути рекомендовано приймати абіратерону ацетат натщесерце; за щонайменше 2 години до та щонайменше 1 годину після прийому їжі.

У цілому переважна кількість преднізону, введена відповідно до цього винаходу, знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 10 мг/добу. Найпереважніше — приблизно 5 мг/добу. Преднізон можна вводити один раз на добу або в поділених дозах двічі на добу.

ПРИКЛАДИ

Подані нижче приклади наведено для полегшення розуміння винаходу, і вони не призначені й не повинні бути витлумачені як обмежуючі будь-яким чином цей винахід, викладений у наведеній нижче формулі винаходу.

ПРИКЛАД 1

Був підготований протокол багатонаціонального, рандомізованого, подвійного сліпого, контрольованого активним препаратом дослідження, розробленого для визначення того, чи суб'єкти, яким вперше встановлено діагноз mHNPC і які мають прогностичні фактори високого ризику, отримають користь від додавання абіратерону ацетату та низькодозованого преднізону до ADT. Дослідження мало назву LATITUDE. Загалом рандомізували 1199 пацієнтів із 12 лютого 2013 р. до 11 грудня 2014 р. в групі, що отримували ADT-абіратерону ацетат-преднізон (n=597) або ADT-плацебо (n=602).

Популяція дослідження включала дорослих чоловіків, яким вперше встановлено діагноз mHNPC високого ризику (за 3 місяці до рандомізації). Перед рандомізацією суб'єктів поділяли за наявністю метастазування у внутрішні органи (так/ні) і за шкалою оцінки функціонального статусу Східної об'єднаної онкологічної групи США (ECOG) (0, 1 проти 2). Щоб бути придатними, суб'єктам було необхідно мати захворювання з віддаленими метастазами,

документально підтверджене позитивною остеосцинтиграмою, або метастатичне ураження на комп'ютерній томограмі (КТ) або магнітно-резонансній томограмі (МРТ).

Конкретніше, придатним пацієнтам (віком ≥ 18 років і з 0–2 балами за шкалою оцінки загального стану Східної об'єднаної онкологічної групи США (ECOG)) вперше встановлено діагноз (за 3 місяці до рандомізації) патологоанатомічно підтверджений рак передміхурової залози без нейроендокринної диференціації або дрібноклітинної гістології. У пацієнтів був метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози високого ризику, документально підтверджений позитивною остеосцинтиграмою, або метастатичне ураження на час діагностування методом комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) відповідно до критеріїв оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1, і в них мали бути щонайменше два з трьох наступних факторів високого ризику, пов'язаних із поганим прогнозом: індекс Глісона ≥ 8 , ураження кісток ≥ 3 , наявність вісцеральних метастазів, що підлягають вимірюванню. Попередня фармакотерапія, променева терапія або операція з приводу метастатичного раку передміхурової залози були критеріями невключення за винятком ≤ 3 місяців антиандрогенної терапії (ADT) з аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону або орхієктомії з або без супутнього застосування антагоністів андрогенних рецепторів першого покоління перед вихідним рівнем, не більше одного курсу паліативного опромінення або оперативного втручання для лікування симптомів метастазування перед рандомізацією.

Придатні пацієнти могли отримувати ADT (агоніст або антагоніст LHRH) або отримувати орхієктомію за 3 місяці до рандомізації. Після включення в дослідження можна було продовжувати лікарську ADT із застосуванням агоніста LHRH або орхієктомії. Суб'єктам, які отримували агоніст LHRH, застосування антиандрогена дозволяли щонайбільше протягом 2 тижнів після дня 1 циклу 1. Під час дослідження суб'єкти могли обрати проведення орхієктомії замість лікарської ADT з агоністом LHRH.

Якщо застосування агоніста LHRH не починалось до того, як суб'єктів рандомізували в дослідження, то дослідники могли розпочати застосування антиандрогена незадовго до або на початку застосування агоніста LHRH і продовжувати його застосування протягом щонайменше 7 днів і до 2 тижнів після початку застосування агоніста LHRH. Це необхідно для боротьби з парадоксальним ефектом лікування пухлини, який може бути пов'язаний із початком застосування агоніста LHRH. Продовження застосування антиандрогенів протягом більш ніж перших 2 тижнів після дня 1 циклу 1 заборонено.

Дослідження включало фазу скринінгу не більше 28 днів перед рандомізацією для визначення відповідності критеріям дослідження та документального оформлення вимірювань вихідного рівня; фазу лікування в подвійному сліпому режимі і фазу подальшого нагляду не більше 60 місяців для моніторингу вітального стану й подальшої терапії раку передміхурової залози. Кожен цикл тривав 28 днів. Лікування тривало до прогресування захворювання, відкликання згоди або прояву неприйнятної токсичності. У випадку позитивного результату дослідження (була пройдена межа ефективності) під час будь-якого з проміжних аналізів і прийняття спонсором рішення дозволити дослідженню перейти у фазу відкритого розширеного дослідження (ВРД), усі суб'єкти, які брали участь у фазі лікування в подвійному сліпому режимі, мали можливість бути включеними у фазу ВРД цього протоколу. Фаза ВРД дозволяла суб'єктам отримувати активний лікарський засіб (абіратерону ацетат у комбінації з преднізоном) до фази довгострокового розширеного дослідження (ДРД). У випадку позитивного результату дослідження під час остаточного аналізу та повідомлення спонсора про початок фази ДРД суб'єкти, які все ще отримували абіратерону ацетат у комбінації з преднізоном, могли продовжувати отримувати лікування у фазі ДРД протягом додаткового періоду до 3 років.

Суб'єктів, які відповідали всім критеріям включення й жодним критеріям виключення, централізовано рандомізували в співвідношенні 1:1 в групи, що отримували ADT і абіратерону ацетат (1000 мг перорально на добу у вигляді чотирьох таблеток по 250 мг) і преднізон (5 мг на добу) (група ADT-абіратерону-преднізону) або ADT і плацебо (група ADT-плацебо або контрольна група).

Агоніста LHRH вибирав дослідник за умови, що дозування (доза й частота введення) узгоджувалося з інструкцією з медичного застосування лікарського засобу. Спонсор аналізував кожного суб'єкта перед рандомізацією, щоб впевнитися, що виконувались усі вибрані критерії відповідності.

Пацієнтів поділяли за наявністю або відсутністю метастазування, що підлягало вимірюванню, у внутрішні органи і за шкалою оцінки загального стану ECOG (від 0 до 1 проти 2). Абіратерон або плацебо вводили за щонайменше 1 годину до або 2 години після прийому їжі. Усі пацієнти, яким не робили хірургічну кастрацію, отримували поточну ADT для досягнення або підтримки рівня тестостерону в сироватці < 50 нг на децилітр (1,7 нмоль на літр). Відповідність

вимогам до безпечності й дозування оцінювали під час кожного передбаченого дослідженням візиту, припинення лікування, якщо доречно, і візиту з приводу закінчення дослідження.

Абіратерону ацетат/плацебо приймали натщесерце. Їжу не споживали протягом щонайменше 2 годин до прийому дози абіратерону ацетату/плацебо та протягом щонайменше 1 години після прийому дози абіратерону ацетату/плацебо. Якщо дозу абіратерону ацетату або плацебо пропускали, то її не компенсували.

За безпекою суб'єктів стежили протягом усього дослідження. Побічні явища оцінювали й узагальнювали з використанням загальних термінологічних критеріїв побічних явищ Національного інституту онкології США (NCI-CTCAE), версія 4.0. За потреби дозу коригували відповідно до правил корекції доз. Незалежний комітет із моніторингу даних (IDMC) був призначений на час дослідження для регулярного огляду даних про безпечність та огляду всіх даних під час запланованих проміжних аналізів.

ПРИКЛАД 2

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, комбінованими первинними кінцевими точками ефективності були загальна виживаність і виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання. Загальна виживаність визначалась як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини, а виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання — як час від рандомізації до рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання або смерті з будь-якої причини. Рентгенологічно підтверджене прогресування пошкоджень м'яких тканин оцінювали за допомогою КТ або МРТ на основі RECIST, версія 1.1. Прогресування на остеосцинтиграмі оцінювали, адаптуючи критерії Робочої групи 2 з лікування раку передміхурової залози (PCWG2) наступним чином:

Пацієнти, які мали ≥ 2 нових пошкодження кісток на скануваннях на 16-му тижні з підтверджуючими скануваннями, зробленими на 6 або більше тижнів пізніше.

Вважалось, що в пацієнтів із підтверджуючими скануваннями, які показували ≥ 2 нових пошкодження в порівнянні зі скануваннями на 16-му тижні (тобто загалом чотири нових пошкодження в порівнянні зі скануванням вихідного рівня), було прогресування захворювання відповідно до остеосцинтиграми.

Вважалось, що в пацієнтів, у яких на підтверджуючих скануваннях не було ≥ 2 нових пошкоджень у порівнянні зі скануваннями на 16-му тижні, не було прогресування захворювання на той час. Усі наступні сканування були «підтверджуючими скануваннями», і вважалось, що вони показують прогресування захворювання з ≥ 2 новими пошкодженнями в порівнянні зі скануваннями на 16-му тижні.

Пацієнти, у яких не було ≥ 2 нових пошкоджень кісток на скануваннях на 16-му тижні, не потребували підтверджуючого сканування. Що стосується будь-якого наступного сканування через більше ніж 16 тижнів, то вважалось, що перше сканування, яке показувало ≥ 2 нових пошкодження в порівнянні зі скануванням вихідного рівня, свідчило про прогресування захворювання відповідно до остеосцинтиграми.

Потенційне зміщення, яке сприяло оцінці дослідниками рентгенологічно підтвердженого прогресування в групі ADT-абіратерону-преднізону, перевіряли методом Асоціації розробників і виробників лікарських засобів (PhRMA) на вибірці з 202 довільно вибраних пацієнтів за допомогою централізованої оцінки в сліпому режимі. Попередньо заданими вторинними кінцевими точками були час до наступного «явища, пов'язаного зі скелетом» (тепер називається «симптоматичне явище з боку кісткової системи», тобто клінічний/патологічний перелом, компресія спинного мозку, паліативне опромінення кістки або операція на кістці), час до прогресування за рівнем простатоспецифічного антигену (ПСА) відповідно до критеріїв PCWG2, час до наступної терапії раку передміхурової залози, час до початку хіміотерапії та час до прогресування болю.

ПРИКЛАД 3

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, загальний рівень значущості становив 0,05 із розподілом між комбінованими первинними кінцевими точками виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування (0,001) і загальної виживаності (0,049). Один аналіз виконували на виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування, коли спостерігалось приблизно 565 явищ без прогресування захворювання, що забезпечує статистичну потужність 94 % для визначення співвідношення ризиків 0,667 на двосторонньому рівні значущості 0,001. Для загальної виживаності було потрібно приблизно 852 явища під час остаточного аналізу, щоб визначити співвідношення ризиків 0,81 на двосторонньому рівні значущості 0,049 зі статистичною потужністю 85 %. Були включені два проміжних аналізи.

Загальне припущення	Rpfs		OS
A	0,001		0,049
Потужність	94 %		85 %
HR	0,67		0,81
Очікувані явища	565 (один аналіз)		426, 554, 852 (два проміжних, один остаточний аналіз)
Запланований аналіз OS	Проміжний 1* (50 % усіх явищ)	Проміжний 2 (65 % усіх явищ)	Кінцева
Прогнозоване спостереження явищ OS	~426	~554	~852
Межа ефективності (HR)	0,78	0,81	0,87
Кінцеве Р-значення в умовах H_0 (кумулятивна витратна альфа-функція)	(0,011)	(0,022)	(0,049)

*Під час остаточного аналізу без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання. HR означає співвідношення ризиків, H_0 - без покращення, rPFS - виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання й OS - загальну виживаність.

ПРИКЛАД 4

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, виконували оцінки загальної виживаності методом Каплана-Мейєра. Перший проміжний аналіз виконували після 406 летальних випадків після медіани тривалості подальшого нагляду 30,4 місяця: 169 (28 %) у групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону та 237 (39 %) у групі ADT-плацебо. Медіана загальної виживаності не була досягнута групою ADT-абіратерону ацетату-преднізону та становила 34,7 місяця (95 % ДІ, 33,1 до недосягнутого рівня) серед пацієнтів, які отримували ADT-плацебо. В огляді оцінок методом Каплана-Мейєра виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування, загальної виживаності й аналізів підгруп пунктирні лінії означають медіану. Рівень медіани загальної виживаності не був досягнутий групою ADT-абіратерону-преднізону та становив 34,7 місяця в групі плацебо; відповідні медіани виживаності без прогресування захворювання становили 33,0 місяця та 14,8 місяця. ДІ означає довірчий інтервал. Див. Фіг. 1А.

Чоловіки, рандомізовані для отримання ADT-абіратерону ацетату-преднізону, мали 38 % скорочення ризику летальних випадків в порівнянні з чоловіками, які отримували ADT-плацебо (співвідношення ризиків 0,62; 95 % ДІ, 0,51–0,76, $P<0,001$).

Представлені результати основані на даних на дату завершення збору клінічних даних, 31 жовтня 2016 р., для першого проміжного аналізу загальної виживаності, коли відбулося 48 % із 852 летальних випадків. Притому що медіана подальшого нагляду становила 30,4 місяці, медіана тривалості лікування становила 24 місяці в групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону та 14 місяців у групі ADT-плацебо.

Лікувальний ефект ADT-абіратерону ацетату-преднізону на загальну виживаність був незмінно позитивний у практично всіх попередньо визначених підгрупах. Див. Фіг. 1С.

ПРИКЛАД 5

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, виконували оцінки виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання методом Каплана-Мейєра. На момент аналізу лікування ADT-абіратерону ацетатом-преднізоном призвело до 53 % скорочення ризику рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання або летальних випадків у порівнянні з ADT-плацебо (медіана становила 33,0 місяця проти медіани 14,8 місяців відповідно; співвідношення ризиків 0,47; 95 % ДІ, 0,39–0,55 [$P<0,001$]). Див. Фіг. 1В.

Представлені результати основані на даних на дату завершення збору клінічних даних, 31 жовтня 2016 р., для першого проміжного аналізу загальної виживаності, коли відбулося 593 епізоди виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання. Притому що медіана подальшого нагляду становила 30,4 місяці, медіана тривалості лікування становила 24 місяці в групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону та 14 місяців у групі ADT-плацебо.

Лікувальний ефект ADT-абіратерону-преднізону на виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання був незмінний у практично всіх попередньо визначених групах. Див. Фіг. 1D.

ПРИКЛАД 6

- 5 Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, оцінювали вторинні кінцеві точки, зокрема прогресування болю, прогресування рівня ПСА, симптоматичні явища з боку кісткової системи, початок цитотоксичної хіміотерапії та подальшу терапію раку передміхурової залози. Перевага ADT-абіратерону ацетату-преднізону над ADT-плацебо показана для всіх вторинних кінцевих точок.

10

Таблиця 2

Кінцева точка	ADT-абіратерон-преднізон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	P-значення†
Вторинні кінцеві точки				
Час до прогресування болю (міс.)	НД	16,6	0,70 (0,58–0,83)	<0,001
Час до прогресування рівня ПСА (міс.)	33,2	7,4	0,30 (0,26–0,35)	<0,001
Час до наступного симптоматичного явища з боку кісткової системи (міс.)	НД	НД	0,70 (0,54–0,92)	0,009
Час до хіміотерапії (міс.)	НД	38,9	0,44 (0,35–0,56)	<0,001
Час до подальшої терапії раку передміхурової залози (міс.)	НД	21,6	0,42 (0,35–0,50)	<0,001
Експлоративна кінцева точка				
Пацієнти з відповіддю на ПСА (%)	91	67	1,36 (1,28–1,45)‡	<0,001

* ДІ означає довірчий інтервал, ПСА - простатоспецифічний антиген і НД - не досягнуто.

† P-значення для вторинних кінцевих точок розраховували за допомогою стратифікованого логарифмічного рангового критерію, а для експлораторної кінцевої точки - за допомогою критерію хі-квадрат.

‡ ПСА-відповідь визначали як скорочення щонайменше на 50 % від вихідного рівня. Порівняння для цієї експлораторної кінцевої точки розраховували як співвідношення шансів.

ПРИКЛАД 7

- 15 Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, оцінки ефективності включали послідовну рентгенографічну візуалізацію для оцінки виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання (КТ або МРТ і остеосцинтиграфія), яку проводили кожні 4 місяці, починаючи з тижня 16. Концентрацію ПСА вимірювали на вихідному рівні, щомісяця протягом першого року, а потім кожні 2 місяці до лікування кінця дослідження. У пацієнтів послідовно контролювали основні фізіологічні показники, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, печінкові функціональні проби та рівні тестостерону в сироватці крові.

- 20 Для цього дослідження планували два проміжні аналізи OS на додаток до остаточного аналізу після реєстрації приблизно 50 % (~426 летальних випадків) і приблизно 65 % (~554 летальні випадки) від загальної кількості летальних випадків (~ 852), необхідних для остаточного аналізу.

- 25 Проводили тільки один аналіз rPFS. Аналіз rPFS проводили на двосторонньому рівні значущості 0,001 із розрахунковими 565 явищами rPFS. Аналіз rPFS проводили разом із першим проміжним аналізом OS. Час першого проміжного аналізу визначали відповідно до необхідної кількості явищ як rPFS, так і OS, так що аналіз проводили, коли досягали необхідної кількості явищ в обох вимірюваннях.

ПРИКЛАД 8

- 30 Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, для загальної виживаності використовували межі потужності за Венгом-Ціатисом із параметром форми 0,2, як в альфа-витратному методі Лана-ДеМетса. Вторинні кінцеві точки тестували з використанням процедури тестування Хохберга для контролю групової вірогідності помилки I типу. Первинним

статистичним методом порівняння кінцевих точок, що визначаються часом до настання події, був стратифікований логарифмічний ранговий критерій відповідно до факторів стратифікації. Модель пропорційних ризиків Кокса використовували для оцінки співвідношення ризиків і пов'язаного з ним довірчого інтервалу 95 % (ДІ).

5 ПРИКЛАД 9

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, загальна кількість пацієнтів, які отримували одну або декілька послідовних терапій, дорівнювала 125 (21 %) і 246 (41 %) у групах ADT-абіратерону ацетату-преднізону та ADT-плацебо відповідно. Ці послідовні терапії були терапіями, які, як показано в проспективних, подвійних сліпих, рандомізованих дослідженнях фази 3, скорочували ризик смерті. Доцетаксел був найголовнішим лікувальним засобом після прогресування в обох групах. Цей аналіз не був попередньо запланований, скоріше це був спеціальний аналіз.

Таблиця 3

Агент	ADT-абіратерон- преднізон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
	n (%)*	
	n = 314	n = 469
Абіратерону ацетат у комбінації з преднізоном	10 (3)	53 (11)
Кабазитаксел	11 (4)	30 (6)
Доцетаксел	106 (34)	187 (40)
Ензалутамід	30 (10)	76 (16)
Радій-223	11 (4)	27 (6)

15 ПРИКЛАД 10

Для дослідження LATITUDE, описаного в прикладі 1, реєстрували побічні явища. Про побічні явища 3-4 ступеня повідомлялось у 63 % пацієнтів у групі ADT-абіратерон-преднізон у порівнянні з 48 % у групі ADT-плацебо, як підсумовано нижче.

Таблиця 4

Короткий огляд побічних явищ

Побічне явище	ADT-абіратерону ацетат-преднізон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
кількість пацієнтів (%)		
Будь-яке побічне явище	558 (93)	557 (93)
Побічне явище 3-4 ступеня	374 (63)	287 (48)
Будь-яке серйозне побічне явище	165 (28)	146 (24)
Будь-яке побічне явище, що призводить до припинення лікування	73 (12)	61 (10)
Побічне явище, яке призводить до смерті	28 (5)	24 (4)

20

Найбільш розповсюджені побічні явища та явища, що становлять особливий інтерес, перераховані нижче. Останні були обрані на основі профілю безпечності досліджень абіратерону ацетату й преднізону фази 2 та фази 3.

Таблиця 5

Найбільш розповсюджені побічні явища та явища, що становлять особливий інтерес*

Побічне явище†	ADT-абіратерону ацетат-преднізон (n = 597)			ADT-плацебо (n=602)		
	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4	Усі ступені	Ступінь 3	Ступінь 4
кількість пацієнтів (%)						
Гіпертензія	219 (37)	121 (20)	0	133 (22)	59 (10)	1 (<1)
Гіпокаліємія	122 (20)	57 (10)	5 (1)	22 (4)	7 (1)	1 (<1)
Підвищений рівень АЛТ	98 (16)	31 (5)	2 (<1)	77 (13)	8 (1)	0
Гіперглікемія	75 (13)	26 (4)	1 (<1)	68 (11)	18 (3)	0
Підвищений рівень АСТ	87 (15)	25 (4)	1 (<1)	68 (11)	9 (1)	0
Біль у кістках	74 (12)	20 (3)	0	88 (15)	17 (3)	0
Серцевий розлад						
Будь-який	74 (12)	15 (3)	5 (1)	47 (8)	6 (1)	0
Фібриляція передсердь	8 (1)	2 (<1)	(<1) 0	2 (<1)	1 (<1)	0
Анемія	54 (9)	12 (2)	3 (1)	85 (14)	26 (4)	1 (<1)
Біль у спині	110 (18)	14 (2)	0	123 (20)	19 (3)	0
Втома	77 (13)	10 (2)	0	86 (14)	14 (2)	0
Компресія спинного мозку	14 (2)	12 (2)	0	12 (2)	7 (1)	3 (<1)

† У порядку зменшення перераховані явища, про які повідомлялось у щонайменше 2 % пацієнтів у одній із груп. Серед інших явищ, які становлять особливий інтерес, про периферійний набряк 3 ступеня повідомлялось у 0,3 % пацієнтів у групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону та в 0,5 % пацієнтів у групі ADT-плацебо; про затримання рідини 3 або 4 ступеня або застійну серцеву недостатність не повідомлялось у жодній групі. Про припливи 3 ступеня повідомлялось у одного пацієнта з групи ADT-плацебо, і про дратівливість 1 ступеня повідомлялось у трьох пацієнтів у групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону. АЛТ означає аланінамінотрансферазу, і АСТ - аспартатамінотрансферазу.

5 Кількість пацієнтів із серйозними побічними явищами в групах була схожою. Частота побічних явищ, що призводили до припинення лікування, становила 12 % у групі ADT-абіратерону ацетату-преднізону в порівнянні з 10 % у групі ADT-плацебо, як підсумовано нижче.

Таблиця 6

Побічні явища, які призводили до припинення лікування, зменшення дози або призупинення лікування

Побічне явище	ADT-абіратерон-преднізон (n=597)	ADT-плацебо (n=602)
кількість пацієнтів (%)*		
Припинення лікування		
Усі	73 (12)	61 (10)
Біль у кістках	3 (0,5)	6 (1)
Компресія спинного мозку	5 (0,8)	6 (1)
Зменшення дози		
Усі	55 (9)	17 (3)
Підвищений рівень АЛТ	23 (4)	5 (0,8)
Підвищений рівень АСТ	12 (2)	4 (0,7)

Гіпертензія	8 (1)	2 (0,3)
Гіпокаліємія	7 (1)	0
Призупинення лікування		
Усі	183 (31)	102 (17)
Підвищений рівень АЛТ	30 (5)	10 (2)
Підвищений рівень АСТ	30 (5)	9 (2)
Гіперглікемія	6 (1)	4 (0,7)
Гіпокаліємія	47 (8)	4 (0,7)
Гіпертензія	39 (7)	15 (2)
Нудота	5 (0,8)	6 (1)

*Окремі побічні явища наведені, якщо їх ≥ 1 % у кожній групі; АЛТ означає аланінамінотрансферазу, і АСТ - аспартатамінотрансферазу.

Загалом 32 % пацієнтів у групі АДТ-абіратерону ацетату-преднізону та 17 % у групі АДТ-плацебо мали побічні явища, які призводили до зміни дози або призупинення лікування.

5

Приклад 10

Інформація про лікарський препарат, схвалена FDA

РЕШТА СТОРІНКИ НАВМИСНО ЗАЛИШЕНА ПУСТОЮ

ОГЛЯД ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ	ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ
Цей огляд не включає всю інформацію, необхідну для безпечного й ефективного застосування ZYTIGA. Дивіться повну інформацію про призначення ZYTIGA. ZYTIGA® (абіратерону ацетат) таблетки для перорального застосування Перше схвалення в США: 2011	Надлишок мінералокортикоїдів: Пильно контролюйте пацієнтів із серцево-судинним захворюванням. Контролюйте гіпертензію й коригуйте гіпокаліємію перед лікуванням. Контролюйте артеріальний тиск, рівень калію в сироватці крові та симптоми затримання рідини щонайменше щомісяця. (5.1) Адренокортикальна недостатність: Контролюйте симптоми й ознаки адренокортикальної недостатності. Перед, протягом і після стресових ситуацій може бути показана збільшена доза кортикостероїдів. (5.2) Гепатотоксичність: Може бути тяжкою й летальною. Контролюйте функцію печінки та змінюйте, призупиняйте або припиняйте застосування доз ZYTIGA, як рекомендується. (5.3)
ОСТАННІ ІСТОТНІ ЗМІНИ	
Показання до застосування (1) 02.2018 Спосіб застосування та дози (2) 02.2018 Особливі застереження та запобіжні заходи (5) 02.2018	

10

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ	ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
ZYTIGA є інгібітором CYP17, показаним у комбінації з преднізоном для лікування пацієнтів з: метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (CRPC); (1) метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози (CSPC) високого ризику. (1)	Найчастішими побічними реакціями (>10 %) є втома, артралгія, гіпертензія, нудота, набряк, гіпокаліємія, приплив, діарея, блювота, інфекція верхніх дихальних шляхів, кашель і головний біль. (6.1) Найчастішими відхиленнями лабораторних показників від норми (>20 %) є анемія, підвищений рівень алкалінфосфатази, гіпертригліцеридемія, лімфопенія, гіперхолестеролемія, гіперглікемія й гіпокаліємія. (6.1) Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зв'яжіться з Janssen Biotech, Inc. за номером 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) або з FDA за номером 1-800-FDA-1088 або за адресою www.fda.gov/medwatch.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ	ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
Метастатичний резистентний до кастрації рак передміхурової залози: ZYTIGA 1000 мг перорально один раз на добу з преднізоном 5 мг перорально двічі на добу. (2.1) Метастатичний чутливий до кастрації рак передміхурової залози: ZYTIGA 1000 мг перорально один раз на добу з преднізоном 5 мг перорально один раз на добу. (2.2) Пацієнти, які приймають ZYTIGA, повинні також одночасно приймати аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройти білатеральну орхіектомію. ZYTIGA слід приймати натщесерце з водою щонайменше за 1 годину до або 2 години після прийому їжі. Не подрібнюйте й не розжовуйте таблетки. (2.3) Зміна дози: Для пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас B за шкалою Чайльда-П'ю) зменшіть початкову дозу ZYTIGA до 250 мг один раз на добу. (2.4) Для пацієнтів, у яких розвивається гепатотоксичність під час лікування, не застосовуйте ZYTIGA до одужання. Повторний курс лікування можна почати зі зменшеної дози. Застосування ZYTIGA слід припинити, якщо у пацієнтів розвивається тяжка гепатотоксичність. (2.4)	Індуктори CYP3A4: Уникайте застосування супутніх потужних індукторів CYP3A4 під час лікування ZYTIGA. Якщо потужний індуктор CYP3A4 потрібно вводити супутньо, збільшіть частоту введення ZYTIGA. (2.5, 7.1) Субстрати CYP2D6: Уникайте спільного введення ZYTIGA із субстратами CYP2D6, які мають вузький терапевтичний індекс. Якщо не можна застосувати альтернативне лікування, виявляйте обережність і розгляньте зменшення дози супутнього субстрату CYP2D6. (7.2)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ	ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ
Таблетка, покрита оболонкою, 500 мг (3) Таблетка, покрита оболонкою, 250 мг (3) Таблетка без оболонки 250 мг (3)	Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом: Чоловікам із партнерами жіночої статі з репродуктивним потенціалом рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції. (8.3) Не застосовуйте ZYTIGA в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас C за шкалою Чайльда-П'ю). (8.6)
ПРОТИПОКАЗАННЯ	Дивіться ІНФОРМАЦІЮ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА в п. 17 та інформацію про лікарський засіб, схвалену FDA. Переглянуто: 02.2018
Вагітність. (4, 8.1).	
ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ*	
1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ 2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ 2.1 Рекомендована доза для метастатичного CRPC 2.2 Рекомендована доза для метастатичного CSPC високого ризику 2.3 Важливі інструкції щодо введення 2.4 Рекомендації щодо зміни дози в разі печінкової недостатності й гепатотоксичності 2.5 Рекомендації щодо зміни дози в разі застосування потужних індукторів CYP3A4 3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ 4 ПРОТИПОКАЗАННЯ 5 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ 5.1 Гіпертензія, гіпокаліємія та затримання рідини внаслідок надлишку мінералокортикоїдів 5.2 Адренокортикальна недостатність 5.3 Гепатотоксичність 6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ 6.1 Клінічні дослідження 6.2 Досвід постреєстраційного застосування 7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ 7.1 Лікарські засоби, які інгібують або індують ферменти CYP3A4 7.2 Вплив абіратерону на ферменти, які метаболізують лікарські засоби 8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ 8.1 Вагітність 8.2 Лактація 8.3 Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом 8.4 Діти 8.5 Похилий вік 8.6 Пацієнти з печінковою недостатністю 8.7 Пацієнти з нирковою недостатністю	10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ 11 ОПИС 12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ 12.1 Механізм дії 12.3 Фармакокінетика 12.6 Подовження інтервалу QT 13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ 13.1 Канцерогенез, мутагенез і зниження фертильності 13.2 Ветеринарна токсикологія та/або фармакологія 14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ 17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА
	*Розділи або підрозділи, пропущені в повній інформації про призначення, не вказані.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

1 ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Лікарський засіб ZYTIGA показаний у комбінації з преднізоном для лікування пацієнтів з метастатичним резистентним до кастрації раком передміхурової залози (CRPC) метастатичним чутливим до кастрації раком передміхурової залози (CSPC) високого ризику

2 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

2.1 Рекомендована доза для метастатичного CRPC

Рекомендована доза ZYTIGA становить 1000 мг (дві таблетки 500 мг або чотири таблетки 250 мг) перорально один раз на добу з преднізоном 5 мг перорально двічі на добу.

2.2 Рекомендована доза для метастатичного CSPC високого ризику

Рекомендована доза ZYTIGA становить 1000 мг (дві таблетки 500 мг або чотири таблетки 250 мг) перорально один раз на добу з преднізоном 5 мг, що вводиться перорально один раз на добу.

2.3 Важливі інструкції щодо введення

Пацієнти, які приймають ZYTIGA, повинні також одночасно приймати аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або пройти білатеральну орхіектомію. ZYTIGA слід приймати натщесерце або за одну годину до чи через дві години після прийому їжі (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.3)). Таблетки слід ковтати цілком, запиваючи водою. Не подрібнюйте й не розжовуйте таблетки.

2.4 Рекомендації щодо зміни дози в разі печінкової недостатності й гепатотоксичності

Печінкова недостатність

У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас В за шкалою Чайльда-П'ю) зменшіть рекомендовану дозу ZYTIGA до 250 мг один раз на добу. У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю контролюйте рівень АЛТ, АСТ і білірубіну перед початком лікування, щотижня протягом першого місяця, кожні два тижні протягом наступних двох місяців лікування й далі щомісяця. Якщо підвищення рівня АЛТ та/або АСТ понад 5-кратної верхньої межі норми (ВМН) або рівня загального білірубіну понад 3-кратної ВМН спостерігається в пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні, припиніть застосування ZYTIGA та не лікуйте пацієнтів повторно за допомогою ZYTIGA (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.6) і "Клінічна фармакологія" (12.3)).

Не застосовуйте ZYTIGA в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас С за шкалою Чайльда-П'ю).

Гепатотоксичність

Для пацієнтів, у яких розвивається гепатотоксичність під час лікування ZYTIGA (рівень АЛТ та/або АСТ понад 5-кратної ВМН або рівень загального білірубіну понад 3-кратної ВМН), призупиніть лікування ZYTIGA (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.3)). Лікування можна почати знову зі зменшеною дозою 750 мг один раз на добу після повернення печінкових функціональних проб до вихідного рівня пацієнта або до рівня АСТ і АЛТ, який менше або дорівнює 2,5-кратній ВМН, і до рівня загального білірубіну, який менше або дорівнює 1,5-кратній ВМН. У пацієнтів, які відновлюють лікування, контролюйте рівень трансаміназ і білірубіну в сироватці крові щонайменше кожні два тижні протягом трьох місяців і далі щомісяця.

Якщо гепатотоксичність виникає знову при дозі 750 мг один раз на добу, повторне лікування можна почати зі зменшеної дози 500 мг один раз на добу після повернення печінкових функціональних проб до вихідного рівня пацієнта або до рівня АСТ і АЛТ, який менше або дорівнює 2,5-кратній ВМН, і до рівня загального білірубіну, який менше або дорівнює 1,5-кратній ВМН.

Якщо гепатотоксичність виникає знову при зменшеній дозі 500 мг один раз на добу, припиніть лікування ZYTIGA.

Остаточнo припиніть застосування ZYTIGA для пацієнтів, у яких розвивається супутнє підвищення рівня АЛТ понад 3-кратної ВМН і рівня загального білірубіну понад 2-кратної ВМН за відсутності закупорювання жовчних шляхів або інших причин, що відповідають за супутнє підвищення (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.3)).

2.5 Рекомендації щодо зміни дози в разі застосування потужних індукторів CYP3A4

Під час лікування ZYTIGA уникайте застосування супутніх потужних індукторів CYP3A4 (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, рифампін, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал).

Якщо потужний індуктор CYP3A4 потрібно супутньо вводити, збільшіть частоту введення доз ZYTIGA до двох разів на добу тільки на період спільного введення (наприклад, з 1000 мг один раз на добу до 1000 мг двічі на добу). Зменшіть дозу до попередньої дози й частоти введення, якщо припиняють застосовувати супутній потужний індуктор CYP3A4 (дивіться розд. "Взаємодія лікарських засобів" (7.1) і "Клінічна фармакологія" (12.3)).

1 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ Й ДОЗУВАННЯ

Таблетки (500 мг): лілові овальні таблетки, покриті оболонкою, з тисненням "AA" з одного боку та "500" з іншого боку.

5 Таблетки (250 мг): рожеві овальні таблетки, покриті оболонкою, з тисненням "AA250" з одного боку.

Таблетки (250 мг): білі або майже білі овальні таблетки з тисненням "AA250" з одного боку.

2 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Вагітність

10 ZYTIGA може спричинити шкідливий вплив на плід і потенційну втрату вагітності (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.1)).

1 ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Гіпертензія, гіпокаліємія та затримання рідини внаслідок надлишку мінералокортикоїдів

15 ZYTIGA може спричинити гіпертензію, гіпокаліємію та затримання рідини внаслідок підвищених рівнів мінералокортикоїдів у результаті інгібування CYP17 (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.1)). Перевіряйте пацієнтів на гіпертензію, гіпокаліємію та затримання рідини щонайменше один раз на місяць. Контролюйте гіпертензію й коригуйте гіпокаліємію до та під час лікування ZYTIGA.

20 За зведеними даними 4 плацебо-контрольованих досліджень із використанням преднізону 5 мг двічі на добу в комбінації з 1000 мг абіратерону ацетату щодня, гіпокаліємію 3-4 ступенів виявили в 4 % пацієнтів групи ZYTIGA та в 2 % пацієнтів групи плацебо. Гіпертензію 3-4 ступенів спостерігали в 2 % пацієнтів кожної групи, а затримання рідини 3-4 ступенів - в 1 % пацієнтів кожної групи.

25 У LATITUDE (рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження), де застосовували преднізон 5 мг щодня в комбінації з 1000 мг абіратерону ацетату щодня, гіпокаліємію 3-4 ступенів виявили в 10 % пацієнтів групи ZYTIGA та 1 % пацієнтів групи плацебо, гіпертензію 3-4 ступенів спостерігали в 20 % пацієнтів групи ZYTIGA та 10 % пацієнтів групи плацебо. Затримання рідини 3-4 ступенів сталося в 1 % пацієнтів кожної групи (дивіться розд. "Побічні реакції" (6)).

30 Пильно стежте за пацієнтами, чий фонові патологічні стани можуть погіршитися через підвищення артеріального тиску, гіпокаліємію або затримання рідини, наприклад пацієнтами із серцевою недостатністю, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, серцево-судинним захворюванням або шлуночковою аритмією. Безпечність застосування ZYTIGA в пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка < 50 % або серцевою недостатністю класу III чи IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) (у COU-AA-301) або серцевою недостатністю класу II–IV за класифікацією NYHA (у COU-AA-302 та LATITUDE) не була встановлена, тому що цих пацієнтів виключили з цих рандомізованих клінічних досліджень (дивіться розд. "Клінічні дослідження" (14)).

5.2 Адренкортикальна недостатність

40 За зведеними даними 5 рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних досліджень адренкортикальна недостатність розвинулась у 0,3 % з 2230 пацієнтів, які приймали ZYTIGA, і в 0,1 % з 1763 пацієнтів, які приймали плацебо. Про адренкортикальну недостатність повідомлялось у пацієнтів, які приймали ZYTIGA в комбінації з преднізоном, після призупинення щоденного застосування стероїдів та/або внаслідок супутньої інфекції чи стресу.

45 Перевіряйте пацієнтів на симптоми й ознаки адренкортикальної недостатності, зокрема якщо пацієнти вже не застосовують преднізон, мають зменшення дози преднізону або потерпають від незвичного стресу. Симптоми й ознаки адренкортикальної недостатності можуть маскувати побічні реакції, пов'язані з надлишком мінералокортикоїдів, поміченим у пацієнтів, яких лікують ZYTIGA. За наявності клінічних показань проведіть відповідні тести для підтвердження діагнозу адренкортикальна недостатність. Збільшені дози кортикостероїдів можуть бути показані до, під час і після стресових ситуацій (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.1)).

5.3 Гепатотоксичність

55 У досвіді постреєстраційного застосування були випадки тяжкої гепатотоксичності, пов'язані із ZYTIGA, зокрема фульмінантний гепатит, гостра печінкова недостатність і летальні випадки (дивіться розд. "Побічні реакції" (6.2)).

60 За зведеними даними 5 рандомізованих клінічних досліджень про підвищення рівня АЛТ або АСТ 3-4 ступеню (щонайменше 5-кратна ВМН) повідомлялось у 6 % із 2230 пацієнтів, які отримували ZYTIGA, зазвичай протягом перших 3 місяців із початку лікування. Пацієнти, у яких вихідні рівні АЛТ або АСТ були підвищені, з більшою ймовірністю могли мати підвищення показників печінкових проб, ніж пацієнти, які починали з нормальними показниками. Припинення

лікування внаслідок підвищення рівня АЛТ і АСТ або порушення функції печінки відбулось у 1,1 % із 2230 пацієнтів, які приймали ZYTIGA. Під час цих клінічних досліджень не повідомлялось про летальні випадки внаслідок явищ гепатотоксичності, явно пов'язані із ZYTIGA.

Вимірюйте рівень трансаміназ (АЛТ і АСТ) і білірубину в сироватці крові перед початком лікування ZYTIGA, кожні два місяця протягом перших трьох місяців лікування й далі щомісяця. У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні, які отримують зменшену дозу ZYTIGA 250 мг, вимірюйте рівень АЛТ, АСТ і білірубину перед початком лікування, щотижня протягом першого місяця, кожні два тижня протягом наступних двох місяців лікування й далі щомісяця. негайно вимірюйте рівень загального білірубину, АСТ і АЛТ у сироватці крові, якщо клінічні симптоми або ознаки вказують на розвиток гепатотоксичності. Підвищення рівня АСТ, АЛТ або білірубину в порівнянні з вихідним рівнем пацієнта мають спонукати до більш частого контролю. Якщо в будь-який момент рівень АСТ або АЛТ стає в п'ять разів вищим за ВМН або рівень білірубину стає в три рази вищим за ВМН, призупиніть лікування ZYTIGA та пильно відстежуйте функцію печінки.

Повторне лікування ZYTIGA зі зменшеною дозою може відбутися тільки після повернення печінкових функціональних проб до вихідного рівня пацієнта або до рівня АСТ і АЛТ, який менше або дорівнює 2,5-кратній ВМН, і до рівня загального білірубину, який менше або дорівнює 1,5-кратній ВМН (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.4)).

Остаточно припиніть застосування ZYTIGA для пацієнтів, у яких розвивається супутне підвищення рівня АЛТ понад 3-кратної ВМН і рівня загального білірубину понад 2-кратної ВМН за відсутності закупорювання жовчних шляхів або інших причин, що відповідають за супутнє підвищення (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.4)).

Безпечність повторного лікування ZYTIGA для пацієнтів, у яких рівень АСТ або АЛТ більший чи дорівнює 20-кратній ВМН та/або рівень білірубину більший чи дорівнює 10-кратній ВМН, невідома.

1 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні побічні реакції детальніше обговорюються в інших розділах інформації про лікарський засіб:

гіпертензія, гіпокаліємія та затримання рідини внаслідок надлишку мінералокортикоїдів (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.1)).

адренокортикальна недостатність (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.2)).

гепатотоксичність (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.3)).

6.1 Клінічні дослідження

Оскільки клінічні дослідження проводять у дуже різних умовах, частоту побічних реакцій, які спостерігають під час клінічних досліджень лікарського засобу, не можна прямо порівнювати з частотою побічних реакцій під час клінічних досліджень іншого лікарського засобу, і вона може не відображати частоту побічних реакцій, які спостерігають під час клінічної практики.

Два рандомізовані, плацебо-контрольовані, багатоцентрові клінічні дослідження (COU-AA-301 і COU-AA-302) включали пацієнтів, які мали метастатичний CRPC, при якому ZYTIGA вводили перорально в дозі 1000 мг щодня в комбінації з преднізоном 5 мг двічі на добу в групах лікування активним препаратом. Плацебо в комбінації з преднізоном 5 мг двічі на добу давали пацієнтам із контрольної групи. Третє рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження (LATITUDE) включало пацієнтів, які мали метастатичний CSPC високого ризику, при якому ZYTIGA вводили в дозі 1000 мг щодня в комбінації з преднізоном 5 мг один раз на добу. Плацебо вводили пацієнтам із контрольної групи. Додатково в пацієнтів із метастатичним CRPC проводили два інші рандомізовані, плацебо-контрольовані дослідження. Дані щодо безпечності, отримані від 2230 пацієнтів під час 5 рандомізованих контрольованих досліджень, становлять основу даних, представлених у розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи", побічних реакцій 1-4 ступеню та відхилень лабораторних показників від норми 1-4 ступеню. У всіх дослідженнях в обох групах був потрібний аналог гонадотропін-рилізінг гормону (GnRH) або попередня орхіектомія.

За зведеними даними медіана тривалості лікування становила 11 місяців (0,1; 43) для пацієнтів, яких лікували ZYTIGA, і 7,2 місяця (0,1; 43) для пацієнтів, яких лікували плацебо. Найчастішими побічними реакціями (>10 %), які частіше (>2 %) відбувалися в групі ZYTIGA, були втома, артралгія, гіпертензія, нудота, набряк, гіпокаліємія, приплив, діарея, блювання, інфекція верхніх дихальних шляхів, кашель і головний біль. Найчастішими відхиленнями лабораторних показників від норми (>20 %), які частіше (>2 %) відбувалися в групі ZYTIGA, були анемія, підвищений рівень алкаліфосфатази, гіпертригліцеридемія, лімфопенія,

гіперхолестеролемія, гіперглікемія й гіпокаліємія. Про побічні реакції 3-4 ступенів повідомлялось у 53 % пацієнтів групи ZYTIGA та 46 % пацієнтів групи плацебо. Про припинення лікування повідомлялось у 14 % пацієнтів групи ZYTIGA та 13 % пацієнтів групи плацебо. Частими побічними явищами (>1 %), які призводили до припинення застосування ZYTIGA та преднізону, були гепатотоксичність і порушення з боку серця.

Про летальні випадки, пов'язані зі спричиненими лікуванням побічними явищами, повідомлялось у 7,5 % пацієнтів групи ZYTIGA та 6,6 % пацієнтів групи плацебо. Серед пацієнтів групи ZYTIGA найчастішою причиною смерті було прогресування захворювання (3,3 %). Інші зареєстровані причини смерті в > 5 пацієнтів включали пневмонію, кардіореспіраторну зупинку, смерть (додаткова інформація відсутня) і загальне погіршення фізичного здоров'я.

COU-AA-301: Метастатичний CRPC після хіміотерапії

Дослідження COU-AA-301 включало 1195 пацієнтів із метастатичним CRPC, які раніше отримували хіміотерапію доцетакселом. Пацієнти були непридатними, якщо рівень АСТ та/або АЛТ становив $\geq 2,5$ -кратної ВМН за відсутності метастазів у печінці. Пацієнтів із метастазами в печінці виключали, якщо рівень АСТ та/або АЛТ становив > 5-кратної ВМН.

Таблиця 1 показує побічні реакції в групі ZYTIGA під час дослідження COU-AA-301, які відбувалися з абсолютним збільшенням частоти ≥ 2 % у порівнянні з плацебо або були явищами, що становлять особливий інтерес. Медіана тривалості лікування ZYTIGA з преднізоном становила 8 місяців.

Таблиця 1

Побічні реакції внаслідок застосування ZYTIGA в дослідженні COU-AA-301

Система/органный клас Побічна реакція	ZYTIGA з преднізоном (N=791)		Плацебо з преднізоном (N=394)	
	Усі ступені ¹ %	Ступінь 3-4 %	Усі ступені %	Ступінь 3-4 %
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				
Набрякання/дискомфорт у суглобі ²	30	4,2	23	4,1
Дискомфорт у м'язах ³	26	3,0	23	2,3
Загальні порушення				
Набряк ⁴	27	1,9	18	0,8
Порушення з боку судин				
Приплив	19	0,3	17	0,3
Гіпертензія	8,5	1,3	6,9	0,3
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту				
Діарея	18	0,6	14	1,3
Диспепсія	6,1	0	3,3	0
Інфекційні й паразитарні захворювання				
Інфекція сечостатевої системи	12	2,1	7,1	0,5
Інфекція верхніх дихальних шляхів	5,4	0	2,5	0
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки й середостіння				

Кашель	11	0	7,6	0
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів				
Часте сечовипускання	7,2	0,3	5,1	0,3
Ноктурія	6,2	0	4,1	0
Травми, отруєння й ускладнення, спричинені процедурами				
Переломи ⁵	5,9	1,4	2,3	0
Порушення з боку серця				
Аритмія ⁶	7,2	1,1	4,6	1,0
Біль у грудній клітці або дискомфорт у грудній клітці ⁷	3,8	0,5	2,8	0
Серцева недостатність ⁸	2,3	1,9	1,0	0,3

1 Побічні явища класифіковані відповідно до СТСАЕ, версія 3.0.

2 Включає терміни "артрит", "артралгія", "набрякання суглобів" і "скутість у суглобах".

3 Включає терміни "м'язові спазми", "скелетно-м'язовий біль", "міалгія", "скелетно-м'язовий дискомфорт" і "скелетно-м'язова скутість".

4 Включає терміни "набряк", "периферійний набряк", "пастозний набряк" і "генералізований набряк".

5 Включає всі переломи за винятком патологічного перелому.

6 Включає терміни "аритмія", "тахікардія", "фібриляція передсердь", "надшлуночкова тахікардія", "передсердна тахікардія", "шлуночкова тахікардія", "тріпотіння передсердь", "брадикардія", "повна передсердно-шлуночкова блокада", "порушення провідності серця" та "брадіаритмія".

7 Включає терміни "стенокардія", "біль у грудній клітці" та "нестабільна стенокардія". Інфаркт міокарда або ішемія відбувалися частіше в групі плацебо, ніж у групі ZYTIGA (1,3 % проти 1,1 % відповідно).

8 Включає терміни "серцева недостатність", "застійна серцева недостатність", "дисфункція лівого шлуночка", "кардіогенний шок", "кардіомегалія", "кардіоміопатія" та "знижена фракція викиду".

У таблиці 2 показані відхилення лабораторних показників від норми, що становлять інтерес, з дослідження COU-AA-301.

Таблиця 2

Відхилення лабораторних показників від норми, що становлять інтерес,
у дослідженні COU-AA-301

Відхилення лабораторних показників від норми	ZYTIGA з преднізоном (N=791)		Плацебо з преднізоном (N=394)	
	Усі ступені (%)	Ступінь 3-4 (%)	Усі ступені (%)	Ступінь 3-4 (%)
Гіпертригліцеридемія	63	0,4	53	0
Високий рівень АСТ	31	2,1	36	1,5
Гіпокаліємія	28	5,3	20	1,0
Гіпофосфатемія	24	7,2	16	5,8
Високий рівень АЛТ	11	1,4	10	0,8
Високий рівень загального білірубину	6,6	0,1	4,6	0

COU-AA-302: Метастатичний CRPC до хіміотерапії

Дослідження COU-AA-302 включало 1088 пацієнтів із метастатичним CRPC, які раніше не отримували цитотоксичної хіміотерапії. Пацієнти були непридатними, якщо рівень АСТ та/або АЛТ становив $\geq 2,5$ -кратної ВМН, і пацієнтів виключали, якщо в них були метастази в печінці.

- 5 У таблиці 3 показані побічні реакції в групі ZYTIGA в дослідженні COU-AA-302, які відбувалися у ≥ 5 % пацієнтів з абсолютним збільшенням частоти ≥ 2 % у порівнянні з плацебо. Медіана тривалості лікування ZYTIGA з преднізоном становила 13,8 місяців.

Таблиця 3

Побічні реакції в ≥ 5 % пацієнтів групи ZYTIGA в дослідженні COU-AA-302

Система/органный клас Побічна реакція	ZYTIGA з (N=542)	преднізоном	Плацебо з преднізоном (N=540)	
	Усі ступені ¹ %	Ступінь 3-4 %	Усі ступені %	Ступінь 3-4 %
Загальні порушення				
Втома	39	2,2	34	1,7
Набряк ²	25	0,4	21	1,1
Пірексія	8,7	0,6	5,9	0,2
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини				
Набрякання/дискомфорт у суглобі ³	30	2,0	25	2,0
Біль у паху	6,6	0,4	4,1	0,7
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту				
Запор	23	0,4	19	0,6
Діарея	22	0,9	18	0,9
Диспепсія	11	0,0	5,0	0,2
Порушення з боку судин				
Приплив	22	0,2	18	0,0
Гіпертензія	22	3,9	13	3,0
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки й середостіння				
Кашель	17	0,0	14	0,2
Задишка	12	2,4	9,6	0,9
Порушення психіки				
Безсоння	14	0,2	11	0,0
Травми, отруєння й ускладнення, спричинені процедурами				
Контузія	13	0,0	9,1	0,0
Падіння	5,9	0,0	3,3	0,0
Інфекційні й паразитарні захворювання				
Інфекція верхніх дихальних шляхів	13	0,0	8,0	0,0
Назофарингіт	11	0,0	8,1	0,0
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів				
Гематурія	10	1,3	5,6	0,6
Порушення з боку шкіри й підшкірних тканин				
Висип	8,1	0,0	3,7	0,0

1 Побічні явища класифіковані відповідно до СТСАЕ, версія 3.0.

2 Включає терміни "периферійний набряк", "пастозний набряк" і "генералізований набряк".

3 Включає терміни "артрит", "артралгія", "набрякання суглобів" і "скутість у суглобах".

У таблиці 4 показані відхилення лабораторних показників від норми, які відбувалися в понад 15 % пацієнтів і частіше (> 5 %) у групі ZYTIGA в порівнянні з групою плацебо в дослідженні COU-AA-302.

Таблиця 4

Відхилення лабораторних показників від норми в >15 % пацієнтів групи ZYTIGA в дослідженні COU-AA-302

Відхилення лабораторних показників від норми	ZYTIGA з преднізоном (N=542)		Плацебо з преднізоном (N=540)	
	Ступінь 1-4	Ступінь 3-4	Ступінь 1-4	Ступінь 3-4
	%	%	%	%
Загальний аналіз крові				
Лімфопенія	38	8,7	32	7,4
Біохімічний показник				
Гіперглікемія ¹	57	6,5	51	5,2
Високий рівень АЛТ	42	6,1	29	0,7
Високий рівень АСТ	37	3,1	29	1,1
Гіпернатріємія	33	0,4	25	0,2
Гіпокаліємія	17	2,8	10	1,7

¹На основі забору крові не натщесерце

5 LATITUDE: Пацієнти з метастатичним CSPC високого ризику

Дослідження LATITUDE включало 1199 пацієнтів, яким вперше встановлено діагноз метастатичний CSPC високого ризику та які раніше не отримували цитотоксичної хіміотерапії. Пацієнти були непридатними, якщо рівень АСТ та/або АЛТ становив $\geq 2,5$ -кратної ВМН або якщо вони мали метастази в печінці. Усі пацієнти приймали аналоги GnRH або попередньо пройшли двобічну орхіектомію під час цього дослідження. Медіана тривалості лікування ZYTIGA та преднізоном становила 24 місяці.

10 У таблиці 5 показані побічні реакції в групі ZYTIGA, які відбувались у ≥ 5 % пацієнтів з абсолютним збільшенням частоти ≥ 2 % у порівнянні з пацієнтами групи плацебо.

Таблиця 5

Побічні реакції в ≥ 5 % пацієнтів групи ZYTIGA в дослідженні LATITUDE¹

Система/органный клас Побічна реакція	ZYTIGA з преднізоном (N=597)		Плацебо (N=602)	
	Усі ступені ²	Ступінь 3-4	Усі ступені	Ступінь 3-4
	%	%	%	%
Порушення з боку судин				
Гіпертензія	37	20	13	10
Приплив	15	0,0	13	0,2
Порушення з боку обміну речовин і засвоєння їжі				
Гіпокаліємія	20	10	3,7	1,3
Дослідження				
Підвищений рівень аланінамінотрансферази ³	16	5,5	13	1,3
Підвищений рівень аспартатамінотрансферази ³	15	4,4	11	1,5
Інфекційні й паразитарні захворювання				
Інфекція сечостатевої системи	7,0	1,0	3,7	0,8
Інфекція верхніх дихальних шляхів	6,7	0,2	4,7	0,2
Порушення з боку нервової системи				
Головний біль	7,5	0,3	5,0	0,2
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки й середостіння				
Кашель ⁴	6,5	0,0	3,2	0

15

- 1 Усі пацієнти приймали агоніст GnRH або пройшли орхієктомію
 2 Побічні реакції оцінювали відповідно до СТСАЕ, версія 4.0
 3 Повідомлялось як про побічне явище або реакцію
 4 Зокрема кашель, продуктивний кашель, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
 5 У таблиці 6 показані відхилення лабораторних показників від норми, які відбулись у > 15 % пацієнтів і частіше (> 5 %) у групі ZYTIGA в порівнянні з групою плацебо.

Таблиця 6

Відхилення лабораторних показників від норми в >15 % пацієнтів групи
 ZYTIGA дослідження LATITUDE

	ZYTIGA з преднізоном (N=597)		Плацебо (N=602)	
	Ступінь 1-4	Ступінь 3-4	Ступінь 1-4	Ступінь 3-4
Відхилення лабораторних показників від норми	%	%	%	%
Загальний аналіз крові				
Лімфопенія	20	4,1	14	1,8
Біохімічний показник				
Гіпокаліємія	30	9,6	6,7	1,3
Підвищений рівень АЛТ	46	6,4	45	1,3
Підвищений рівень загального білірубину	16	0,2	6,2	0,2

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

- 10 За зведеними даними 5 рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних досліджень серцева недостатність розвивалася частіше в пацієнтів групи ZYTIGA в порівнянні з пацієнтами групи плацебо (2,6 % проти 0,9 %). Серцева недостатність 3–4 ступеня розвинулась у 1,3 % пацієнтів, які приймали ZYTIGA, і спричинила 5 випадків припинення лікування та 4 летальні випадки. Серцева недостатність 3-4 ступеня розвинулась у 0,2 % пацієнтів, які приймали плацебо. У групі плацебо не було випадків припинення лікування та сталося два летальні випадки внаслідок серцевої недостатності.

- 15 За тими самими зведеними даними більшість аритмій були 1 або 2 ступеня. У групі ZYTIGA був один летальний випадок, пов'язаний з аритмією, і три пацієнта з раптовою смертю, а в групі плацебо — п'ять летальних випадків. У групі ZYTIGA було 7 (0,3 %) летальних випадків внаслідок кардіореспіраторної зупинки, а в групі плацебо - 2 (0,1 %) летальні випадки. Ішемія міокарда або інфаркт міокарда спричинили смерть 3 пацієнтів у групі плацебо та 3 летальні випадки в групі ZYTIGA.

6.2 Досвід постреєстраційного застосування

- 25 Під час післяреєстраційного застосування ZYTIGA з преднізоном були виявлені наступні додаткові побічні реакції. Оскільки про ці реакції повідомляє за бажанням популяція невизначеного розміру, не завжди можливо надійно оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з експозицією лікарського засобу.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки й середостіння: неінфекційна пневмонія.

- 30 Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міопатія, зокрема рабдоміоліз.

Порушення з боку печінки й жовчовивідних шляхів: фульмінантний гепатит, зокрема гостра печінкова недостатність і смерть.

7 ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

7.1 Лікарські засоби, які інгібують або індують ферменти CYP3A4

- 35 З огляду на дані *in vitro* ZYTIGA є субстратом CYP3A4.

- 40 Під час спеціального дослідження взаємодії лікарських засобів сумісне введення рифампіну, потужного індуктора CYP3A4, зменшило експозицію абіратерону на 55 %. Уникайте застосування супутніх потужних індукторів CYP3A4 під час лікування ZYTIGA. Якщо потужний індуктор CYP3A4 потрібно застосовувати одночасно, збільшіть частоту прийому ZYTIGA (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.5) і "Клінічна фармакологія" (12.3)).

Під час спеціального дослідження взаємодії лікарських засобів одночасне застосування кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику абіратерону (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.3)).

7.2 Вплив абіратерону на ферменти, які метаболізують лікарські засоби

ZYTIGA є інгібітором ферментів CYP2D6 і CYP2C8, які метаболізують лікарські засоби для лікування печінки. У дослідженні взаємодії лікарських засобів стосовно CYP2D6 Cmax і AUC декстрометорфану (субстрат CYP2D6) збільшились у 2,8 і 2,9 разу відповідно, коли декстрометорфан застосовували з абіратерону ацетатом 1000 мг щодобово та преднізоном 5 мг двічі на добу. Уникайте сумісного застосування абіратерону ацетату із субстратами CYP2D6 із вузьким терапевтичним індексом (наприклад, тіоридазин). Якщо не можна застосувати альтернативні способи лікування, розгляньте зменшення дози супутнього субстрату CYP2D6 (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.3)).

У дослідженні взаємодії лікарських засобів стосовно CYP2C8 у здорових суб'єктів AUC піоглітазону (субстрат CYP2C8) збільшилась на 46 %, коли піоглітазон застосовували одночасно з разовою дозою абіратерону ацетату 1000 мг. Таким чином, у пацієнтів необхідно пильно контролювати ознаки токсичності, пов'язаної із субстратом CYP2C8 із вузьким терапевтичним індексом, якщо він застосовується одночасно із ZYTIGA (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.3)).

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

8.1 Вагітність

Короткий огляд ризиків

З огляду на результати досліджень на тваринах і механізм дії лікарський засіб ZYTIGA протипоказаний для застосування у вагітних жінок, оскільки цей лікарський засіб може зашкодити плоду та спричинити потенційну втрату вагітності. Лікарський засіб ZYTIGA не показаний для застосування в жінок.

Дані досліджень на тваринах

У дослідженні розвитку ембріофетальної токсичності в щурів абіратерону ацетат спричинив ембріофетальну токсичність, коли його застосовували пероральними дозами 10, 30 або 100 мг/кг/добу протягом періоду органогенезу (гестаційні дні 6–17). Результати включали ембріофетальну летальність (підвищений рівень постімплантаційної втрати й резорбції плода та зменшена кількість живих плодів), затримку розвитку плода (явища з боку кісткової системи) та явища з боку сечостатевої системи (двобічне розширення сечоводу) при дозах ≥ 10 мг/кг/добу, зменшену аногенітальну відстань плода при ≥ 30 мг/кг/добу та зменшену масу тіла плода при 100 мг/кг/добу. Дози ≥ 10 мг/кг/добу спричиняли токсичну дію на материнський організм. Дози, тестовані в щурів, призвели до системних експозицій (AUC), які становили приблизно 0,03; 0,1 та 0,3 AUC у пацієнтів відповідно.

Лактація

Короткий огляд ризиків

Лікарський засіб ZYTIGA не показаний для застосування в жінок. Немає інформації щодо присутності абіратерону ацетату в грудному молоці або щодо дії на дитину грудного вигодовування або молоковиділення.

Жінки й чоловіки з репродуктивним потенціалом

Контрацепція

Чоловіки

З огляду на результати досліджень репродуктивної функції в тварин і механізм дії лікарського засобу рекомендується чоловікам із партнерами жіночої статі з репродуктивним потенціалом застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 3 тижнів після останньої дози ZYTIGA (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.1)).

Безплідність

З огляду на дослідження на тваринах ZYTIGA може зашкодити репродуктивній функції та фертильності чоловіків із репродуктивним потенціалом (дивіться розд. "Неклінічна токсикологія" (13.1)).

8.4 Діти

Безпечність й ефективність ZYTIGA в дітей не були встановлені.

8.5 Похилий вік

Серед загальної кількості пацієнтів, які отримували ZYTIGA в рандомізованих клінічних дослідженнях, 70 % пацієнтів мали 65 років і більше, а 27 % мали 75 років і більше. Між цими пацієнтами похилого віку та молодшими пацієнтами не спостерігалось загальних відмінностей у безпечності або ефективності. Інший описаний клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях між пацієнтами похилого віку та молодшими пацієнтами, але не можна виключати більшу чутливість деяких старших осіб.

8.6 Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетику абіратерону досліджували в суб'єктів із легкою (N=8) або помірною (N=8) печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас A й B за шкалою Чайльда-П'ю відповідно) та

у 8 здорових суб'єктів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Системна експозиція (AUC) абіратерону після разової пероральної дози 1000 мг ZYTIGA збільшилася приблизно в 1,1 та 3,6 рази в суб'єктів із легкою та помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні відповідно в порівнянні із суб'єктами з нормальною функцією печінки.

В іншому дослідженні фармакокінетику абіратерону вивчали в суб'єктів із тяжкою (N=8) печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайльда-П'ю) на вихідному рівні та у 8 здорових суб'єктів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Системна експозиція (AUC) абіратерону збільшилася приблизно в 7 разів, і частка вільної лікарської речовини в крові збільшилася в 2 рази в суб'єктів із тяжкою печінковою недостатністю на вихідному рівні в порівнянні із суб'єктами з нормальною функцією печінки.

Пацієнти з легкою печінковою недостатністю на вихідному рівні не потребують коригування дози. У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас В за шкалою Чайльда-П'ю) зменшіть рекомендовану дозу ZYTIGA до 250 мг один раз на добу. Не застосовуйте ZYTIGA в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас С за шкалою Чайльда-П'ю). Якщо підвищення рівня АЛТ або АСТ >5-кратної ВМН або загального білірубину >3-кратної ВМН відбувається в пацієнтів із помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні, припиніть лікування ZYTIGA (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.4) і "Клінічна фармакологія" (12.3)).

Пацієнти, у яких розвивається гепатотоксичність під час лікування, можуть потребувати припинення лікування та коригування дози (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.4), "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.3) і "Клінічна фармакологія" (12.3)).

8.7 Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнти з нирковою недостатністю не потребують коригування дози (дивіться розд. "Клінічна фармакологія" (12.3)).

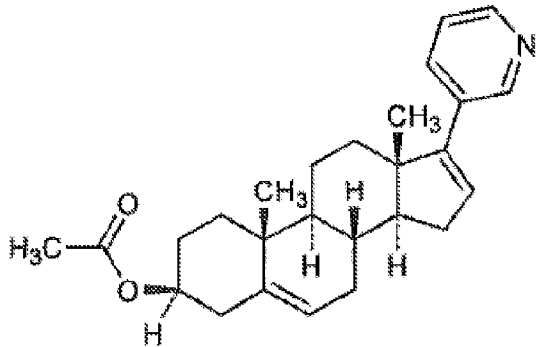
10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Досвід передозування ZYTIGA в людей обмежений.

Не існує специфічного антидота. У разі передозування припиніть застосування ZYTIGA, вживайте загальних підтримуючих заходів, зокрема контроль за аритмією та серцевою недостатністю й оцінку функції печінки.

ОПИС

Абіратерону ацетат, активний інгредієнт ZYTIGA, являє собою ацетиловий естер абіратерону. Абіратерон є інгібітором CYP17 (17 α -гидроксилаза/C17,20-ліаза). Одна таблетка ZYTIGA містить або 250 мг або 500 мг абіратерону ацетату. Абіратерону ацетат має хімічну назву (3 β)-17-(3-піридиніл) андроста-5,16-дієн-3-ілу ацетат і наступну структуру:



Абіратерону ацетат являє собою білий або майже білий негігроскопічний кристалічний порошок. Він має молекулярну формулу C₂₆H₃₃NO₂ й молекулярну масу 391,55. Абіратерону ацетат являє собою ліпофільну сполуку з коефіцієнтом розподілу октанол-вода 5,12 (LogP) і є практично нерозчинним у воді. рКа азоту ароматичного кільця дорівнює 5,19.

Таблетки ZYTIGA випускають у формі покритих оболонкою таблеток 500 мг, покритих оболонкою таблеток 250 мг і таблеток 250 мг без оболонки з наступними неактивними інгредієнтами:

Таблетки 500 мг, покриті оболонкою: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, гіпромелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, силікатизована мікрокристалічна целюлоза та лаурилсульфат натрію. Оболонка, Opadry® II Purple, містить оксид заліза чорний, оксид заліза червоний, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

Таблетки 250 мг, покриті оболонкою: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, лактози моногідрат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза, повідон і лаурилсульфат натрію. Оболонка, Opadry® II Beige, містить оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

Таблетки 250 мг без оболонки: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, лактози моногідрат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза, повідон і лаурилсульфат натрію.

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

5 12.1 Механізм дії

Абіратерону ацетат (ZYTIGA) перетворюється *in vivo* на абіратерон, інгібітор біосинтезу андрогенів, який інгібує 17 α -гідроксилазу/C17,20-ліазу (CYP17). Цей фермент експресується в тканинах тестикулярних, адренальних пухлин і пухлин передміхурової залози та потрібен для біосинтезу андрогенів.

10 CYP17 каталізує дві послідовні реакції: (1) перетворення прегненолону й прогестерону на їхні 17 α -гідроксипохідні завдяки активності 17 α -гідроксилази та (2) подальше утворення дегідроепіандростерону (ДГЕА) й андростендіону відповідно, завдяки активності C17,20-ліази. ДГЕА й андростендіон є андрогенами та попередниками тестостерону. Інгібування CYP17 абіратероном також може призводити до збільшеного утворення мінералокортикоїдів наднирниками (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.1)).

15 Чутлива до андрогенів карцинома передміхурової залози піддається лікуванню, яке зменшує рівні андрогенів. Антиандрогенні терапії, такі як лікування агоністами GnRH або орхієктомія, зменшують утворення андрогенів у яєчках, але не впливають на утворення андрогенів наднирниками або в пухлині.

20 ZYTIGA зменшувала рівень тестостерону й інших андрогенів у сироватці крові пацієнтів у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. Необов'язково контролювати вплив ZYTIGA на рівні тестостерону в сироватці крові.

Зміни рівнів простатоспецифічного антигену (ПСА) в сироватці крові можуть бути помітні, але не було доведено, що вони пов'язані з клінічною користю в окремих пацієнтів.

25 12.3 Фармакокінетика

Після введення абіратерону ацетату фармакокінетику абіратерону й абіратерону ацетату досліджували в здорових суб'єктів і в пацієнтів із метастатичним CRPC. Абіратерону ацетат перетворюється *in vivo* на абіратерон. У клінічних дослідженнях концентрації абіратерону ацетату в плазмі були нижче за рівні, що виявляються ($<0,2$ нг/мл), у >99 % проаналізованих зразків.

Абсорбція

Після прийому всередину абіратерону ацетату пацієнтами з метастатичним CRPC медіана часу досягнення максимальних концентрацій абіратерону в плазмі становить 2 години. Накопичення абіратерону спостерігається в рівноважному стані з 2-кратно більшою експозицією (AUC у рівноважному стані) в порівнянні з разовою дозою абіратерону ацетату 1000 мг.

35 При дозі 1000 мг щодобово в пацієнтів із метастатичним CRPC значення C_{max} у рівноважному стані (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (СВ)) становили 226 ± 178 нг/мл, а значення AUC — 993 ± 639 нг·год./мл. У діапазоні доз від 250 мг до 1000 мг не спостерігалось значного відхилення від пропорційності дози. Але коли дозу подвоювали з 1000 до 2000 мг (8 % збільшення середнього значення AUC), експозиція значуще не збільшувалась.

40 Системна експозиція абіратерону збільшується, коли абіратерону ацетат застосовують із їжею. У здорових суб'єктів значення C_{max} і AUC $_{0-\infty}$ абіратерону були у відповідно приблизно 7 і 5 разів більші, коли разову дозу абіратерону ацетату застосовували з їжею з низьким вмістом жирів (7 % жиру, 300 калорій), й у відповідно приблизно в 17 і 10 разів більші, коли разову дозу абіратерону ацетату застосовували з їжею з високим вмістом жирів (57 % жиру, 825 калорій), у порівнянні із застосуванням вранці натщесерце. Значення AUC $_{0-\infty}$ абіратерону було у відповідно приблизно 7 разів або 1,6 разу більшим, коли разову дозу абіратерону ацетату застосовували через 2 години після або за 1 годину до прийому їжі із середнім вмістом жирів (25 % жиру, 491 калорія), у порівнянні із застосуванням вранці натщесерце.

50 Систематичні експозиції абіратерону в пацієнтів із метастатичним CRPC після прийому повторних доз абіратерону ацетату були схожі, коли абіратерону ацетат застосовували з їжею з низьким вмістом жирів протягом 7 днів, і збільшені приблизно в 2 рази, коли застосовували з їжею з високим вмістом жирів протягом 7 днів, у порівнянні із застосуванням через щонайменше 2 години після прийому їжі та за щонайменше 1 годину до прийому їжі протягом 7 днів.

55 З огляду на нормальне варіювання вмісту та складу їжі застосування ZYTIGA з їжею потенційно може призводити до збільшених високоваріабельних експозицій. Таким чином, не слід споживати їжу протягом щонайменше двох годин до прийому дози ZYTIGA та протягом щонайменше однієї години після прийому дози ZYTIGA. Таблетки слід ковтати цілими й запивати водою (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.3)).

60 Розподіл і зв'язування з білками

Абіраторон має високий ступінь зв'язування (>99 %) з білками плазми крові людини, альбуміном і альфа-1 кислим глікопротеїном. Позірний обсяг розподілу в рівноважному стані (середнє значення $\pm$ СВ) становить $19,669 \pm 13,358$ л. Дослідження *in vitro* показують, що при клінічно значущих концентраціях абіраторону ацетат і абіраторон не є субстратами Р-глікопротеїну (Р-gp) і що абіраторону ацетат є інгібітором Р-gp.

Метаболізм

Після прийому всередину 14С-абіраторону ацетату у вигляді капсул, абіраторону ацетат гідролізується до абіраторону (активний метаболіт). Перетворення ймовірно відбувається завдяки активності естераз (естерази не були визначені) і не є СYP-опосередкованим. Двома основними циркулюючими метаболітами абіраторону в плазмі крові людини є абіраторону сульфат (неактивний) і N-оксид абіраторону сульфат (неактивний), кожен з яких відповідає за 43 % експозиції. СYP3A4 і SULT2A1 є ферментами, які приймають участь в утворенні N-оксиду абіраторону сульфату, і SULT2A1 приймає участь в утворенні абіраторону сульфату.

Виведення

У пацієнтів із метастатичним CRPC середній кінцевий період напіввиведення абіраторону з плазми крові (середнє значення $\pm$ СВ) становить 12 ± 5 годин. Після прийому всередину 14С-абіраторону ацетату приблизно 88 % радіоактивно міченої дози виділяється з калом і приблизно 5 % — із сечею. Головними сполуками, присутніми в калі, є незмінений абіраторону ацетат і абіраторон (приблизно 55 % і 22 % введеної дози відповідно).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетику абіраторону досліджували в суб'єктів із легкою (N=8) або помірною (N=8) печінковою недостатністю на вихідному рівні (клас А й В за шкалою Чайльда-П'ю відповідно) та у 8 здорових суб'єктів із нормальною функцією печінки. Системна експозиція абіраторону після разової пероральної дози 1000 мг, прийнятої натщесерце, збільшилася приблизно 1,1-кратно та 3,6-кратно в суб'єктів із легкою та помірною печінковою недостатністю на вихідному рівні відповідно. Середній період напіввиведення збільшився до приблизно 18 годин у суб'єктів із легкою печінковою недостатністю та до приблизно 19 годин у суб'єктів із помірною печінковою недостатністю.

В іншому дослідженні фармакокінетику абіраторону вивчали в суб'єктів із тяжкою (N=8) печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайльда-П'ю) на вихідному рівні та у 8 здорових суб'єктів контрольної групи з нормальною функцією печінки. Системна експозиція (AUC) абіраторону збільшилась у приблизно 7 разів у суб'єктів із тяжкою печінковою недостатністю на вихідному рівні в порівнянні із суб'єктами з нормальною функцією печінки. Додатково було виявлено, що середнє значення зв'язування з білками плазми нижче в групі з тяжкою печінковою недостатністю в порівнянні з групою з нормальною функцією печінки, що призвело до двократного збільшення частки вільного лікарського засобу в пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.4) і "Застосування в окремих популяціях" (8.6)).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Фармакокінетику абіраторону досліджували в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) на постійному гемодіалізі (N=8) й у відповідних контрольних суб'єктів з нормальною функцією нирок (N=8). У ТСНН когорті дослідження разову дозу 1000 мг ZYTIGA застосовували натщесерце через 1 годину після діалізу, і зразки для фармакокінетичного аналізу збирали протягом не більше 96 годин після прийому дози. Системна експозиція абіраторону після разової пероральної дози 1000 мг не збільшувалась у суб'єктів із термінальною стадією ниркової недостатності на діалізі в порівнянні із суб'єктами з нормальною функцією нирок (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.7)).

Взаємодія лікарських засобів

Дослідження мікросом печінки людини *in vitro* показали, що абіраторон має потенціал інгібування СYP1A2, СYP2D6, СYP2C8 і меншою мірою СYP2C9, СYP2C19 і СYP3A4/5.

У дослідженні взаємодії лікарських засобів *in vivo* значення St_{max} і AUC декстрометорфану (субстрат СYP2D6) збільшились у 2,8 і 2,9 разу відповідно, коли декстрометорфан 30 мг застосовували з абіраторону ацетатом 1000 мг щодобово (у комбінації з преднізоном 5 мг двічі на добу). Значення AUC декстрофану, активного метаболіту декстрометорфану, збільшилось у приблизно 1,3 разу (дивіться розд. "Взаємодія лікарських засобів" (7.2)).

У клінічному дослідженні для визначення впливу абіраторону ацетату 1000 мг щодобово (у комбінації з преднізоном 5 мг двічі на добу) на разову дозу 100 мг теофіліну, субстрату СYP1A2, збільшення системної експозиції теофіліну не спостерігалось.

Абіраторон є субстратом СYP3A4 *in vitro*. У клінічному дослідженні фармакокінетичної взаємодії на здорових суб'єктах, які раніше проходили лікування потужним індуктором СYP3A4

(рифампін, 600 мг щодобово протягом 6 днів) і після того отримали разову дозу абіратерону ацетату 1000 мг, середнє значення AUC_{∞} абіратерону в плазмі крові зменшилося на 55 % (дивіться розд. "Взаємодія лікарських засобів" (7.1)).

В окремому клінічному дослідженні фармакокінетичної взаємодії на здорових суб'єктах одночасне застосування кетоназолу, потужного інгібітору CYP3A4, не мало значущого впливу на фармакокінетику абіратерону (дивіться розд. "Взаємодія лікарських засобів" (7.1)).

У дослідженні взаємодії лікарських засобів CYP2C8 на здорових суб'єктах значення AUC піоглітазону збільшувалося на 46 %, коли піоглітазон застосовували разом із разовою дозою абіратерону ацетату 1000 мг (дивіться розд. "Взаємодія лікарських засобів" (7.2)).

У дослідженні *in vitro* було показано, що абіратерон і його головні метаболіти інгібують транспортер печінкового захоплення OATP1B1. Немає клінічних даних для підтвердження взаємодії на основі транспортера.

12.6 Подовження інтервалу QT

У багаторівневому, відкритому, неконтрольованому дослідженні 33 пацієнти з метастатичним CRPC приймали ZYTIGA перорально в дозі 1000 мг один раз на добу щонайменше за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі в комбінації з преднізоном 5 мг перорально двічі на добу. Спостереження до дня 2 циклу 2 не показували великих змін коригованого інтервалу (QTc) (тобто > 20 мс) відносно вихідного рівня. Але у зв'язку з обмеженнями дизайну дослідження не можна виключати невеликі збільшення інтервалу QTc (тобто < 10 мс) завдяки абіратерону ацетату.

НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

10.1 Канцерогенез, мутагенез і зниження фертильності

Дворічне дослідження канцерогенності було проведено в щурів при пероральних дозах абіратерону ацетату 5, 15 і 50 мг/кг/добу для самців і 15, 50 і 150 мг/кг/добу для самиць. Абіратерону ацетат збільшував загальну захворюваність на інтерстиціально-клітинні аденоми та карциноми яєчок при всіх протестованих рівнях дози. Цей результат вважається пов'язаним із фармакологічною активністю абіратерону. Щури вважаються більш чутливими, ніж люди, до розвитку інтерстиціально-клітинних пухлин яєчок. Абіратерону ацетат не був канцерогенним у самиць щурів при рівні експозиції не більше, ніж 0,8 клінічної експозиції на основі AUC у людей. Абіратерону ацетат не був канцерогенним у 6-місячному дослідженні на трансгенній (Tg.rasH2) миші.

Абіратерону ацетат і абіратерон не були мутагенними в аналізі мікробіологічного мутагенезу *in vitro* (Ames) або кластогенними в цитогенетичному аналізі *in vitro* з використанням первинних лімфоцитів людини або в аналізі мікроядер щурів *in vivo*.

У дослідженнях токсичності при повторних введеннях у самців щурів (13 і 26 тижнів) і мавп (39 тижнів) атрофія, аспермія/гіпоспермія та гіперплазія спостерігались у репродуктивній системі при дозах ≥ 50 мг/кг/добу в щурів і ≥ 250 мг/кг/добу в мавп і вказували на антиандрогенну фармакологічну дію абіратерону. Цей вплив спостерігали в щурів при систематичних експозиціях, схожих з експозицією в людей, і в мавп при експозиціях, які становили приблизно 0,6 AUC у людей.

У дослідженні фертильності самців щурів зменшену масу органів репродуктивної системи, кількість сперматозоїдів, рухливість сперматозоїдів, змінену морфологію сперматозоїдів і знижену фертильність спостерігали в тварин, яким протягом 4 тижнів давали дозу ≥ 30 мг/кг/добу перорально. Спарювання самиць, які не проходили лікування, із самцями, які отримували 30 мг/кг/добу перорального абіратерону ацетату, призвело до зменшеної кількості жовтих тіл, імплантацій і живих ембріонів і більшої частоти передімплантаційних втрат. Вплив на самців щурів виявився оборотним через 16 тижнів з останнього введення абіратерону ацетату.

У дослідженні фертильності самиць щурів у тварин, яким давали пероральну дозу протягом 2 тижнів до 7 дня вагітності, при дозі ≥ 30 мг/кг/добу була збільшена частота нерегулярних або подовжених естральних циклів і передімплантаційних втрат (300 мг/кг/добу). У самиць щурів, які отримували абіратерону ацетат, не було відмінностей у спарюванні, фертильності й параметрах приплода. Вплив на самиць щурів виявився оборотним через 4 тижні з останнього введення абіратерону ацетату.

Доза 30 мг/кг/добу в щурів становить приблизно 0,3 рекомендованої дози 1000 мг/добу з огляду на площу поверхні тіла.

У 13- і 26-тижневих дослідженнях щурів і 13- і 39-тижневих дослідженнях мавп знижений рівень циркулюючого тестостерону виявився при приблизно половині клінічної експозиції абіратерону ацетату на основі AUC у людей. Внаслідок цього в репродуктивних системах самців і самиць, наднирниках, печінці, гіпофізі (тільки у щурів) і молочних залозах самців

спостерігались зменшення маси органів і токсичності. Зміни в репродуктивних органах узгоджені з антиандрогенною фармакологічною дією абіратерону ацетату.

Ветеринарна токсикологія та/або фармакологія

Збільшення катаракт, залежне від дози, спостерігалось у щурів після щодобового перорального введення абіратерону ацетату протягом 26 тижнів, починаючи з дози ≥ 50 мг/кг/добу (схоже з клінічною експозицією на основі AUC у людей). У 39-тижневому дослідженні мавп із щодобовим пероральним введенням абіратерону ацетату при вищих дозах (у 2 рази більших за клінічну експозицію на основі AUC) катаракти не спостерігались.

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність і безпечність ZYTIGA з преднізоном була встановлена у трьох рандомізованих, плацебо-контрольованих міжнародних клінічних дослідженнях. Усі пацієнти в цих дослідженнях отримували аналог GnRH або попередньо проходили двобічну орхіектомію. Пацієнтів із попереднім лікуванням раку передміхурової залози кетоконазолом і порушенням роботи наднирників або гіпофізу в анамнезі виключали з цих досліджень. Протягом періоду дослідження одночасне застосування спіронолактону не дозволялось.

COU-AA-301 (NCT00638690): Пацієнти з метастатичним CRPC, які раніше проходили хіміотерапію доцетакселом

Загалом 1195 пацієнтів рандомізували в співвідношенні 2: 1 для прийому або ZYTIGA перорально в дозі 1000 мг один раз на добу в комбінації з преднізоном 5 мг перорально двічі на добу (N=797), або плацебо один раз на добу в комбінації з преднізоном 5 мг перорально двічі на добу (N=398). Пацієнти, рандомізовані в одну з груп, мали продовжувати лікування до прогресування захворювання (визначалось як 25 % підвищення рівня ПСА в порівнянні з вихідним рівнем пацієнта/найнижчим рівнем разом із визначеним за протоколом рентгенологічно підтвердженим прогресуванням і симптоматичним або клінічним прогресуванням), початку нового лікування, неприйнятної токсичності або відміни.

Наступні персональні дані пацієнтів і характеристики вихідного рівня захворювання були збалансовані між групами лікування. Медіанний вік становив 69 років (діапазон 39–95), а расовий розподіл був таким: 93 % осіб європейської раси, 3,6 % осіб негроїдної раси, 1,7 % осіб азійської раси та 1,6 % осіб інших рас. Вісімдесят дев'ять відсотків включених пацієнтів мали 0–1 бал оцінки загального стану за шкалою ECOG, і 45 % мали бал ≥ 4 за Коротким опитувальником оцінки болю, коротка форма (найгірший біль у пацієнта за останні 24 години, про який було повідомлено). Дев'яносто відсотків пацієнтів мали метастази в кістки, 30 % мали метастази у внутрішні органи. Сімдесят відсотків пацієнтів мали рентгенологічне підтвердження прогресування захворювання, і 30 % мали прогресування тільки рівня ПСА. Сімдесят відсотків пацієнтів раніше пройшли один курс цитотоксичної хіміотерапії, і 30 % пройшли два курси.

Протокол попередньо визначеного проміжного аналізу реалізували після 552 летальних випадків, і в ньому показане статистичне значуще покращення загальної виживаності (OS) у пацієнтів, яких лікували ZYTIGA з преднізоном, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо з преднізоном (таблиця 9 і Фіг. 1). Оновлений аналіз виживаності був проведений, коли спостерігалось 775 летальних випадків (97 % запланованої кількості летальних випадків для остаточного аналізу). Результати цього аналізу узгоджувалися з результатами проміжного аналізу (таблиця 7).

Таблиця 7

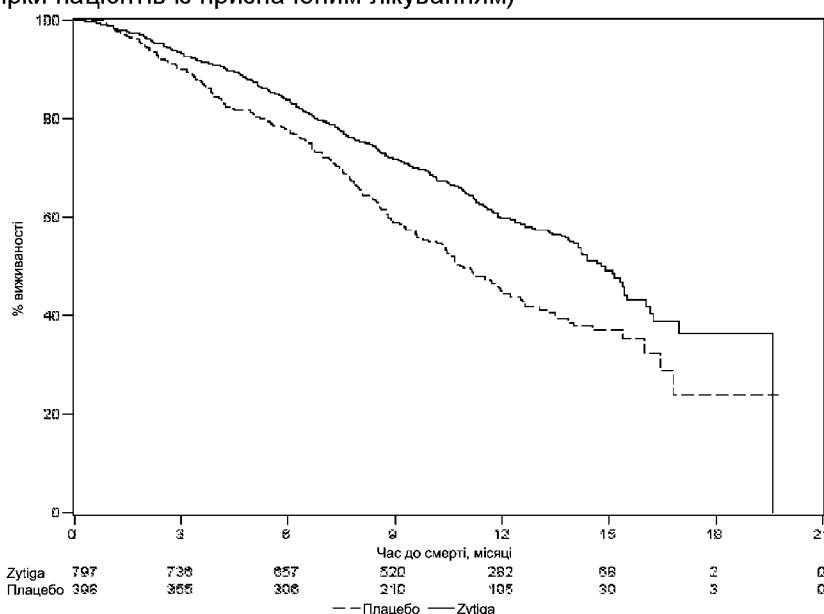
Загальна виживаність пацієнтів, яких лікували або ZYTIGA, або плацебо в комбінації з преднізоном у дослідженні COU-AA-301 (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)

	ZYTIGA з преднізоном (N=797)	Плацебо з преднізоном (N=398)
Первинний аналіз виживаності		
Летальні випадки (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Медіанна виживаність (місяці) (95 % ДІ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-значення ¹	<0,0001	
Співвідношення ризиків (95 % ДІ) ²	0,646 (0,543; 0,768)	
Оновлений аналіз виживаності		
Летальні випадки (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Медіанна виживаність (місяці) (95 % ДІ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ) ²	0,740 (0,638; 0,859)	

¹p-значення походить із логарифмічного рангового критерію, стратифікованого за балом оцінки загального стану за шкалою ECOG (0–1 проти 2), оцінкою болю в балах (відсутній проти присутній), кількістю попередніх курсів хіміотерапії (1 проти 2) і типом прогресування захворювання (тільки рівня ПСА проти рентгенологічно підтвердженого).

²Співвідношення ризиків походить зі стратифікованої моделі пропорційних ризиків. Співвідношення ризиків <1 сприятливе для застосування ZYTIGA з преднізоном.

Фіг. 1. Криві загальної виживаності за Капланом-Мейєром у дослідженні COU-AA-301 (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)



5

COU-AA-302 (NCT00887198): Пацієнти з метастатичним CRPC, які не отримували попередньої цитотоксичної хіміотерапії

У дослідженні COU-AA-302 рандомізували 1088 пацієнтів у пропорції 1:1 для отримання або ZYTIGA перорально в дозі 1000 мг один раз на добу (N=546), або плацебо перорально один раз на добу (N=542). В обох групах застосовували одночасно преднізон 5 мг двічі на добу. Пацієнти продовжували лікування до рентгенологічно або клінічно (цитотоксична хіміотерапія, опромінення або хірургічне втручання з приводу раку, болю, що вимагає хронічного застосування опіоїдів, або зниження балу оцінки загального стану ECOG до 3 або більше) підтвердженого прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або відміни. Пацієнти з помірним або сильним болем, із застосуванням опіатів для лікування ракового болю, або з метастазами у внутрішні органи були виключені.

Особисті дані пацієнтів збалансовували між групами лікування. Медіанний вік становив 70 років. Расовий розподіл пацієнтів, яких лікували ZYTIGA, був таким: 95 % осіб європеїдної раси, 2,8 % осіб негроїдної раси, 0,7 % осіб азійської раси та 1,1 % осіб іншої раси. Бал оцінки загального стану за шкалою ECOG становив 0 для 76 % пацієнтів і 1 для 24 % пацієнтів.

5 Комбінованими первинними кінцевими точками ефективності були загальна виживаність і виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування (rPFS). Оцінка болю на вихідному рівні становила 0–1 (безсимптомний) у 66 % пацієнтів і 2–3 (з помірно вираженими симптомами) у 26 % пацієнтів, як визначено за допомогою Короткого опитувальника оцінки болю, коротка форма (найгірший біль за останні 24 години).

10 Виживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання оцінювали з використанням послідовних візуалізуючих досліджень і визначали шляхом ідентифікації на остеосцинтиграмі 2 або більше нових пошкоджень кісток із підтвердженням (критерії Робочої групи 2 з лікування раку передміхурової залози) та/або за переглянутими критеріями оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах (RECIST) для прогресування пошкоджень м'яких

15 тканин. Для аналізу rPFS використовували рентгенологічну оцінку прогресування із централізованою перевіркою.

Плановий остаточний аналіз OS, проведений після 741 летального випадку (медіанна тривалість подальшого нагляду 49 місяців), показав статистично значуще покращення OS у пацієнтів, яких лікували ZYTIGA з преднізоном, у порівнянні з пацієнтами, яких лікували плацебо з преднізоном (таблиця 8 і Фіг. 2). Шістьдесят п'ять відсотків пацієнтів групи ZYTIGA й 78 % пацієнтів групи плацебо застосовували подальші терапії, які можуть збільшити OS при метастатичному CRPC. ZYTIGA застосовували як подальшу терапію в 13 % пацієнтів групи ZYTIGA й 44 % пацієнтів групи плацебо.

Таблиця 8

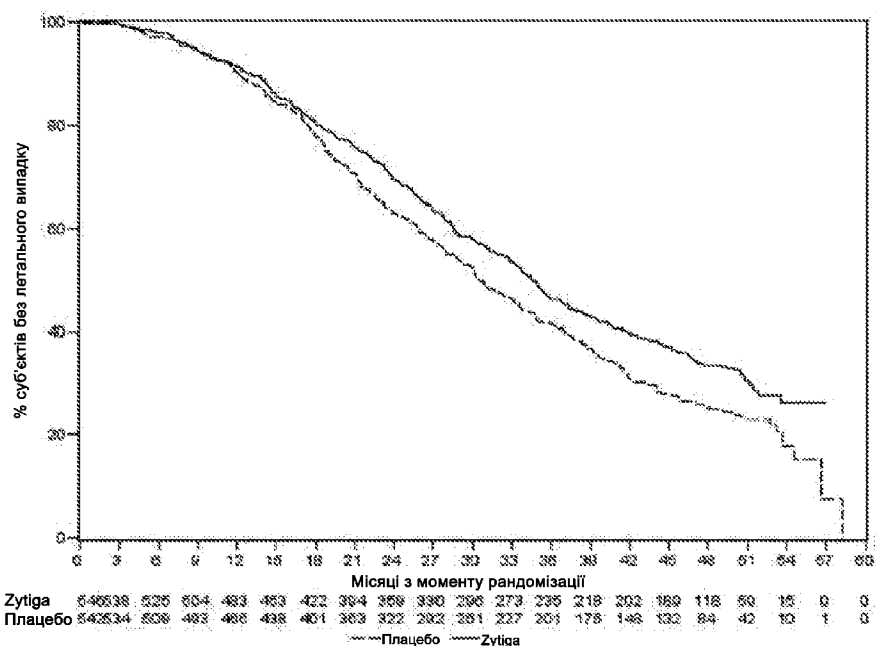
Загальна виживаність пацієнтів, яких лікували або ZYTIGA, або плацебо в комбінації з преднізоном у дослідженні COU-AA-302 (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)

Загальна виживаність	ZYTIGA з преднізоном (N=546)	Плацебо з преднізоном (N=542)
Летальні випадки	354 (65 %)	387 (71 %)
Медіанна виживаність (місяці) (95 % ДІ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-значення ¹	0,0033	
Співвідношення ризиків ² (95 % ДІ)	0,81 (0,70; 0,93)	

¹p-значення походить із логарифмічного рангового критерію, стратифікованого за балом оцінки загального стану за шкалою ECOG (0 проти 1).

²Співвідношення ризиків походить зі стратифікованої моделі пропорційних ризиків. Співвідношення ризиків <1 сприятливе для застосування ZYTIGA з преднізоном.

Фіг. 2. Криві загальної виживаності за Капланом-Мейєром у дослідженні COU-AA-302



У попередньо визначеному аналізі rPFS 150 (28 %) пацієнтів, яких лікували ZYTIGA з преднізоном, і 251 (46 %) пацієнтів, яких лікували плацебо з преднізоном, мали рентгенологічно підтверджене прогресування захворювання. Спостерігалася значна відмінність rPFS у групах лікування (таблиця 9 і Фіг. 3).

Таблиця 9

Вживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання пацієнтів, яких лікували або ZYTIGA, або плацебо в комбінації з преднізоном, в дослідженні COU-AA-302 (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)

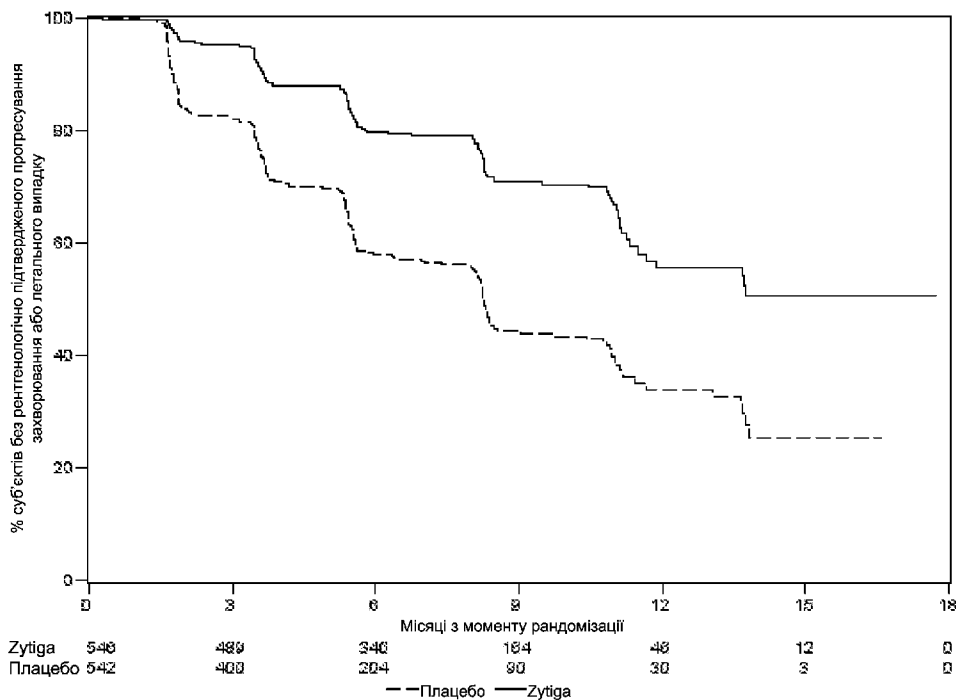
Вживаність без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання	ZYTIGA з преднізоном (N=546)	Плацебо з преднізоном (N=542)
Прогресування або смерть	150 (28 %)	251 (46 %)
Медіанна rPFS (місяці) (95 % ДІ)	НД (11,66, НД)	8,28 (8,12; 8,54)
p-значення ¹	< 0,0001	
Співвідношення ризиків ² (95 % ДІ)	0,425 (0,347; 0,522)	

НД=не досягнуто.

¹p-значення походить із логарифмічного рангового критерію, стратифікованого за балом оцінки загального стану за шкалою ECOG (0 проти 1).

²Співвідношення ризиків походить зі стратифікованої моделі пропорційних ризиків. Співвідношення ризиків <1 сприятливе для застосування ZYTIGA з преднізоном.

Фіг. 3. Криві виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання за Капланом-Мейєром у дослідженні COU-AA-302 (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)



Первинні аналізи ефективності підкріплюються наступними проспективно визначеними кінцевими точками. Медіанний час до початку цитотоксичної хіміотерапії становив 25,2 місяця для пацієнтів групи ZYTIGA та 16,8 місяця для пацієнтів групи плацебо (HR=0,580; 95 % ДІ: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Медіанний час до застосування опіатів для лікування ракового болю не був досягнутий пацієнтами, які отримували ZYTIGA, і становив 23,7 місяця в пацієнтів, які отримували плацебо (HR=0,686; 95 % ДІ: [0,566; 0,833], $p=0,0001$). Значення часу до застосування опіатів підкріплюється затримкою прогресування болю, про яку повідомляють пацієнти, переважно з групи ZYTIGA.

LATITUDE (NCT01715285): Пацієнти з метастатичним CSPC високого ризику

У дослідженні LATITUDE 1199 пацієнтів із метастатичним CSPC високого ризику рандомізували в співвідношенні 1: 1 для прийому або ZYTIGA перорально в дозі 1000 мг один раз на добу з преднізоном 5 мг один раз на добу (N=597), або плацебо перорально один раз на добу (N=602). Захворювання високого ризику визначалось як захворювання зі щонайменше двома з трьох факторів ризику на вихідному рівні: загальний індекс Глісона ≥ 8 , присутність ≥ 3 пошкоджень на остеосцинтиграмі та відомості про метастази, що піддаються вимірюванню, у внутрішніх органах. Пацієнти зі значною дисфункцією серця, наднирників або печінки були виключені. Пацієнти продовжували лікування до рентгенологічно або клінічно підтвердженого прогресування захворювання, неприйнятної токсичності, відміни або смерті. Клінічне прогресування визначалось як потреба в цитотоксичній хіміотерапії, опромінюванні або хірургічному втручанні з приводу раку, болю, що вимагає хронічного застосування опіоїдів, або зниження оцінки загального стану за шкалою ECOG ≥ 3 .

Особисті дані пацієнтів збалансовували між групами лікування. Медіанний вік становив 67 років. Расовий розподіл пацієнтів, яких лікували ZYTIGA, був таким: 69 % осіб європеоїдної раси, 2,5 % осіб негроїдної раси, 21 % осіб азіатської раси та 8,1 % осіб іншої раси. Оцінка загального стану за шкалою ECOG становила 0 для 55 %, 1 для 42 % і 2 для 3,5 % пацієнтів. Оцінка болю на вихідному рівні становила 0–1 (безсимптомний) у 50 % пацієнтів, 2–3 (з помірно вираженими симптомами) у 23 % пацієнтів і ≥ 4 у 28 % пацієнтів, як визначено за допомогою Короткого опитувальника оцінки болю, коротка форма (найгірший біль за останні 24 години).

Основним наслідком ефективності була загальна виживаність. Попередньо визначений проміжний аналіз проводили після 406 летальних випадків, і в ньому показане статистично значуще покращення OS у пацієнтів групи ZYTIGA з преднізоном у порівнянні з пацієнтами групи плацебо (таблиця 10 і Фіг. 4). Двадцять один відсоток пацієнтів групи ZYTIGA та 41 % пацієнтів групи плацебо застосовували подальші терапії, які можуть збільшити OS при метастатичному CRPC, зокрема цитотоксичну хіміотерапію, абіратерону ацетат, ензалутамід і системну променеву терапію.

Таблиця 10

Загальна виживаність пацієнтів, яких лікували або ZYTIGA в комбінації з преднізоном, або плацебо в дослідженні LATITUDE (аналіз вибірки пацієнтів із призначеним лікуванням)

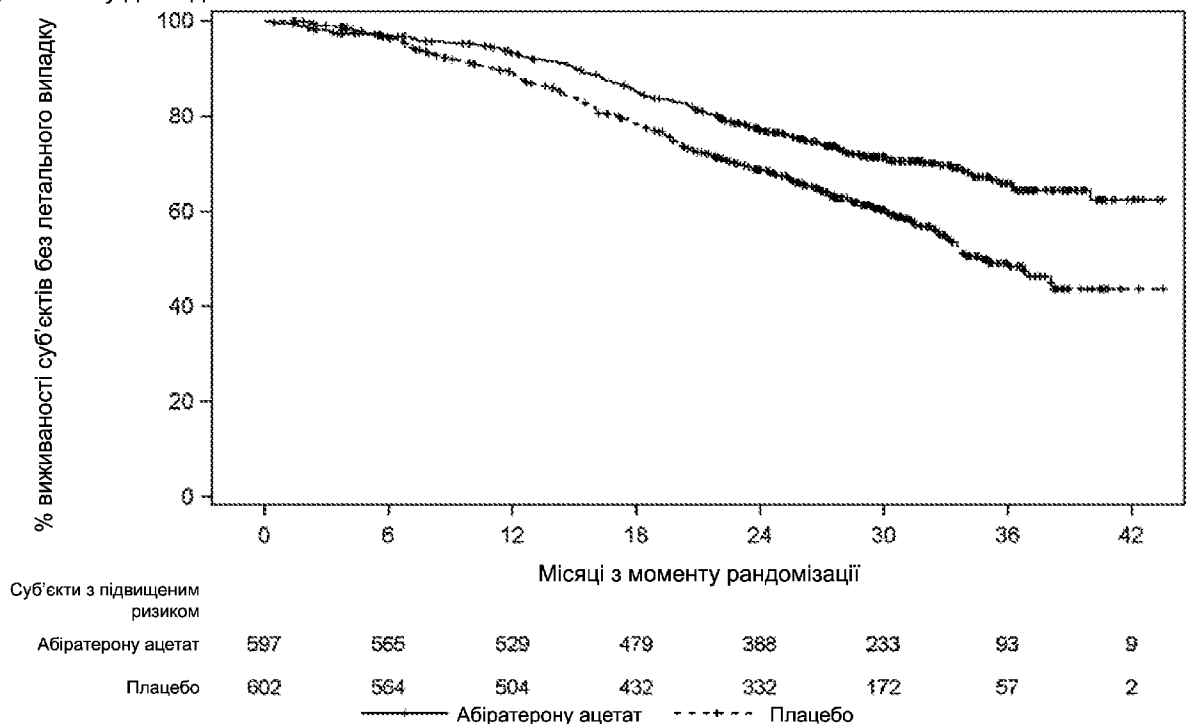
Загальна виживаність	ZYTIGA з преднізоном (N=597)	Плацебо (N=602)
Летальні випадки	169 (28 %)	237 (39 %)
Медіанна виживаність (місяці) (95 % ДІ)	N/O	34,7 (33,1; N/O)
p-значення ¹	< 0,0001	
Співвідношення ризиків ² (95 % ДІ)	0,621 (0,509; 0,756)	

N/O=Не піддається оцінці.

¹p-значення походить із логарифмічного рангового критерію, стратифікованого за балом оцінки загального стану (PS) за шкалою ECOG (0/1 або 2) і метастазів у внутрішні органи (відсутніх або присутніх)

²Співвідношення ризиків походить зі стратифікованої моделі пропорційних ризиків. Співвідношення ризиків < 1 сприятливе для застосування ZYTIGA з преднізоном.

Фіг. 4. Графік загальної виживаності за Капланом-Мейєром; популяція з призначеним лікуванням у дослідженні LATITUDE



Основний наслідок ефективності підкріплювався статистично значущою затримкою часу початку хіміотерапії в пацієнтів групи ZYTIGA в порівнянні з пацієнтами групи плацебо. Медіанний час до застосування хіміотерапії не був досягнутий пацієнтами групи ZYTIGA з преднізоном і становив 38,9 місяця в пацієнтів групи плацебо (HR=0,44; 95 % ДІ: [0,35; 0,56], < 0,0001).

16 ФОРМА ВИПУСКУ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВЕДЖЕННЯ

Таблетки ZYTIGA® (абіратерону ацетат) продаються в нижче наведених дозах і пакуванні:

ZYTIGA® таблетки, покриті оболонкою, 500 мг

Лілові овальні таблетки з тисненням "AA" з одного боку та "500" з іншого боку.

NDC 57894-195-06 60 таблеток у флаконах із поліетилену високої щільності

ZYTIGA® таблетки, покриті оболонкою, 250 мг

Рожеві овальні таблетки з тисненням "AA250" з одного боку.

NDC 57894-184-12 120 таблеток у флаконах із поліетилену високої щільності
ZYTIGA® таблетки без оболонки, 250 мг
Білі або майже білі овальні таблетки з тисненням "AA250" з одного боку.

NDC 57894-150-12 120 таблеток у флаконах із поліетилену високої щільності

5 Зберігання та поводження

Зберігайте при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); коливання температури дозволені в діапазоні від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F) (дивіться Фармакопею США, "Регульована кімнатна температура").

Зберігайте в недоступних для дітей місцях.

10 З огляду на механізм дії ZYTIGA може зашкодити плоду, що розвивається. Вагітні жінки та жінки, які можуть завагітніти, не повинні доторкатися до таблеток без оболонки ZYTIGA 250 мг або до інших таблеток ZYTIGA, якщо вони розламані, подрібнені або пошкоджені, без захисту, наприклад рукавичок (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.1)).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА

15 Порекомендуйте пацієнту ознайомитися з інформацією про лікарський засіб, схваленою FDA (листок-вкладиш з інформацією для пацієнта)

Гіпертензія, гіпокаліємія та затримання рідини

Повідомте пацієнтам, що застосування ZYTIGA пов'язано з гіпертензією, гіпокаліємією та периферійним набряком. Порекомендуйте пацієнтам повідомляти про симптоми гіпертензії, гіпокаліємії або набряку своєму лікарю (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.1)).

Адренокортикальна недостатність

25 Повідомте пацієнтам, що застосування ZYTIGA з преднізоном пов'язано з адренокортикальною недостатністю. Порекомендуйте пацієнтам повідомляти про симптоми адренокортикальної недостатності своєму лікарю (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.2)).

Гепатотоксичність

30 Повідомте пацієнтам, що застосування ZYTIGA пов'язано з тяжкою гепатотоксичністю. Повідомте пацієнтам, що функцію їхньої печінки будуть перевіряти з використанням аналізів крові. Порекомендуйте пацієнтам відразу повідомляти про симптоми гепатотоксичності своєму лікарю (дивіться розд. "Особливі застереження та запобіжні заходи" (5.3)).

Спосіб застосування та дози

35 Повідомте пацієнтам, що ZYTIGA приймають один раз на добу з преднізоном (один або два рази на добу відповідно до вказівок лікаря) і що не слід призупиняти або припиняти застосування жодного з цих лікарських засобів, не проконсультувавшись зі своїм лікарем.

Повідомте пацієнтам, які отримують терапію GnRH, що їм потрібно продовжувати це лікування протягом курсу лікування ZYTIGA.

40 Говоріть пацієнтам приймати ZYTIGA натщесерце, або за одну годину до, або через дві години після прийому їжі. Прийом ZYTIGA з їжею спричиняє підвищену експозицію й може призвести до побічних реакцій. Говоріть пацієнтам ковтати таблетки цілими й запивати водою, а не подрібнювати або жувати таблетки (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.3)).

45 Повідомте пацієнтам, що якщо вони пропустять дозу ZYTIGA або преднізону, наступного дня їм слід прийняти свою звичайну дозу. Якщо пропущено більше однієї добової дози, повідомте пацієнтам, що їм слід звернутися до свого лікаря (дивіться розд. "Спосіб застосування та дози" (2.3)).

Фетальна токсичність

50 Повідомте пацієнтам, що ZYTIGA може зашкодити плоду, що розвивається. Порекомендуйте чоловікам із партнерами жіночої статі з репродуктивним потенціалом використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування та протягом 3 тижнів після останньої дози ZYTIGA (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.1)).

Вагітні жінки та жінки, які можуть завагітніти, не повинні доторкатися до таблеток без оболонки ZYTIGA 250 мг або до інших таблеток ZYTIGA, якщо вони розламані, подрібнені або пошкоджені, без захисту, наприклад рукавичок (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.1) і "Форма випуску/зберігання та поводження" (16)).

55 Безплідність

Повідомте пацієнтам-чоловікам, що ZYTIGA може зашкодити фертильності (дивіться розд. "Застосування в окремих популяціях" (8.3)).

Таблетки 500 мг

Виробник:

60 Patheon France S.A.S.

м. Бургуен-Жальє, Франція

Таблетки 250 мг

Виробник:

Patheon Inc.

5 м. Міссіссага, Канада

Виготовлено для:

Janssen Biotech, Inc.

м. Горшем, штат Пенсільванія 19044, США

© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

10 Переглянуто: 02.2018

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА ZYTIGA® (Зай-ти-га)
(абіратерону ацетат)
Таблетки

Ознайомтеся з цим листком-вкладишем з інформацією для пацієнта, який надається разом із ZYTIGA, перед початком застосування й після кожного повторного отримання за рецептом. Він може містити нову інформацію. Ця інформація не замінює консультації з лікарем щодо Вашого патологічного стану або лікування.
Що таке ZYTIGA? ZYTIGA — це ліки за рецептом, які застосовують разом із преднізоном. ZYTIGA застосовується для лікування чоловіків із раком передміхурової залози, який поширився на інші частини тіла. ZYTIGA не застосовується для жінок. Невідомо, чи ліки ZYTIGA є безпечними або ефективними для дітей.
Кому не слід приймати ZYTIGA? ZYTIGA не застосовується для жінок. Не приймайте ZYTIGA, якщо Ви вагітні або можете завагітніти. ZYTIGA може зашкодити вашій ненародженій дитині. Вагітні жінки та жінки, які можуть завагітніти, не повинні доторкатися до таблеток без оболонки ZYTIGA 250 мг або до інших таблеток ZYTIGA, якщо вони розламані, подрібнені або пошкоджені, без захисту, наприклад рукавичок.
Що мені слід повідомити своєму лікарю перед тим, як приймати ZYTIGA? Перед тим, як приймати ZYTIGA, повідомте своєму лікарю, що Ви: • маєте проблеми із серцем • маєте проблеми з печінкою • маєте в анамнезі проблеми з наднирниками • маєте в анамнезі проблеми з гіпофізом • маєте будь-які інші патологічні стани • плануєте завагітніти. Дивіться розд. "Кому не слід приймати ZYTIGA?" • годуєте груддю або плануєте годувати груддю. Невідомо, чи ZYTIGA переходить у грудне молоко. Ваш лікар і Ви маєте вирішити, чи Ви будете приймати ZYTIGA, чи годувати груддю. Не слід робити й те, й інше. Дивіться розд. "Кому не слід приймати ZYTIGA?" Розкажіть своєму лікарю про всі ліки, які Ви приймаєте, зокрема про ліки за рецептом і без рецепта, вітаміни та біодобавки. ZYTIGA може взаємодіяти з багатьма ліками. Не слід починати або припиняти прийом будь-яких ліків до того, як Ви поговорите з лікарем, який призначив ZYTIGA. Дізнайтеся про ліки, які Ви приймаєте. Беріть із собою список цих ліків, щоб показати своєму лікарю та фармацевту, коли Ви отримуєте нові ліки.
Як мені слід приймати ZYTIGA? • Приймайте ZYTIGA та преднізон саме так, як Вам говорить Ваш лікар. • Приймайте призначену Вам дозу ZYTIGA 1 раз на добу. • У разі потреби Ваш лікар може змінити дозу. • Не припиняйте приймати призначену Вам дозу ZYTIGA або преднізону, не поговоривши спочатку про це зі своїм лікарем. • Приймайте ZYTIGA натщесерце. Не приймайте ZYTIGA з їжею. Прийом ZYTIGA з їжею може призвести до того, що організм буде абсорбувати більше ліків, ніж потрібно, і це може спричинити побічні явища. • Не слід їсти протягом 2 годин до та 1 години після прийому ZYTIGA. • Ковтайте таблетки ZYTIGA цілими. Не подрібнюйте й не розжовуйте таблетки.

• Запивайте таблетки ZYTIGA водою. • Чоловіки, які мають статеві відносини з вагітною жінкою, повинні використовувати презерватив протягом лікування ZYTIGA та протягом 1 тижня після цього. Якщо їхній партнер жіночої статі може завагітніти, необхідно використовувати презерватив та іншу форму запобігання вагітності протягом лікування ZYTIGA та протягом 1 тижня після цього. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у Вас є питання щодо запобігання вагітності. • Якщо Ви пропустили дозу ZYTIGA або преднізону, наступного дня прийміть призначену Вам дозу. Якщо Ви пропустили більше ніж 1 дозу, відразу повідомте свого лікаря. • Ваш лікар зробить аналізи крові, щоб перевірити на наявність побічних явищ.
Які є можливі побічні явища ZYTIGA? ZYTIGA може спричинити серйозні побічні явища, зокрема: • Високий артеріальний тиск (гіпертензія), низькі рівні калію в крові (гіпокаліємія) та затримання рідини (набряк). Повідомте своєму лікарю, якщо у Вас з'явилися будь-які з наступних симптомів: ○ запаморочення ○ прискорене серцебиття ○ слабкість або запаморочення ○ головний біль ○ сплутаність свідомості ○ слабкість м'язів ○ біль у ногах ○ набряклість ніг або стоп
• Проблеми з наднирниками можуть з'явитися, якщо Ви припиняєте приймати преднізон, у Вас інфекція або стрес. Проблеми з печінкою. У Вас можуть виявитися зміни в печінкових функціональних пробах. Ваш лікар буде робити аналізи крові, щоб перевірити Вашу печінку перед лікуванням ZYTIGA та протягом лікування ZYTIGA. Може розвинути печінкова недостатність, яка може призвести до смерті. Повідомте своєму лікарю, якщо Ви помітили будь-які з наступних змін: ○ пожовтіння шкіри або очей ○ потемніння сечі ○ сильна нудота або блювання Найчастіші побічні явища ZYTIGA включають: ○ почуття сильної втоми ○ біль у суглобах ○ високий артеріальний тиск ○ нудота ○ набряклість ніг або стоп ○ низькі рівні калію в крові ○ припливи ○ діарея ○ блювання ○ інфекції носа, синусів або горла (застиуда) ○ кашель ○ головний біль ○ низький рівень еритроцитів (анемія) ○ високий рівень холестерину та тригліцеридів у крові ○ високі рівні цукру в крові ○ деякі інші відхилення в аналізах крові
Повідомте своєму лікарю, якщо у Вас є будь-яке побічне явище, яке турбує Вас або не проходить. Це не всі можливі побічні явища ZYTIGA. Більше інформації дізнайтесь у свого лікаря або фармацевта. Зверніться до свого лікаря по консультацію щодо побічних явищ. Ви можете повідомити FDA про побічні явища за номером 1-800-FDA-1088.
Як слід зберігати ZYTIGA? • Зберігайте ZYTIGA при кімнатній температурі від 68 °F до 77 °F (від 20 °C до 25 °C). Зберігайте ZYTIGA й інші ліки в недоступних для дітей місцях.
Загальна інформація про ZYTIGA. Ліки інколи призначають із метою, яка відрізняється від того, що перелічено в Листку-вкладиші з інформацією для пацієнта. Не застосовуйте ZYTIGA для лікування стану, від якого ці ліки не були призначені. Не давайте ZYTIGA іншим людям, навіть якщо вони мають такі самі симптоми, як у Вас. Це може зашкодити їм. У цьому листку-вкладиші підсумована найважливіша інформація про ZYTIGA. Якщо Ви бажаєте отримати більше інформації, поговоріть із своїм лікарем. Ви можете спитати у свого лікаря або фармацевта інформацію про ZYTIGA, наведену для медичних працівників. Щоб отримати більше інформації, зверніться до Janssen Biotech, Inc. за номером 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) або відвідайте сайт www.Zytiga.com.
Які інгредієнти має ZYTIGA? Активний інгредієнт: абіратерону ацетат Допоміжні речовини:

Таблетки 500 мг, покриті оболонкою: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, гіпромелоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, силікатизована мікрокристалічна целюлоза та лаурилсульфат натрію. Плівкова оболонка містить оксид заліза чорний, оксид заліза червоний, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

Таблетки 250 мг, покриті оболонкою: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, лактози моногідрат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза, повідон і лаурилсульфат натрію. Плівкова оболонка містить оксид заліза червоний, оксид заліза жовтий, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

Таблетки 250 мг без оболонки: колоїдний оксид кремнію, кроскармелози натрієва сіль, лактози моногідрат, магнію стеарат, мікрокристалічна целюлоза, повідон і лаурилсульфат натрію.

Таблетки 500 мг
Виробник: Patheon France S.A.S., м. Бургуен-Жальє, Франція
Таблетки 250 мг
Виробник: Patheon Inc., м. Miccicaga, Канада
Виготовлено для: Janssen Biotech, Inc., м. Горшем, штат Пенсільванія 19044, США
© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

Цей Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта був схвалений Управлінням США з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами.

Переглянуто: Лют. 2018 р.

- 5 Хоча наведений опис розкриває принципи цього винаходу, разом із прикладами, наданими з метою ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації й/або модифікації, які підпадають під обсяг наведених нижче пунктів формули винаходу та їхніх еквівалентів.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає додавання ацетату абіратерону та преднізону до андроген-деприваційної терапії у такої людини, де ацетат абіратерону і преднізон додають у кількості, вказаній на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону.
2. Спосіб за п. 1, який включає введення людині приблизно 1000 мг/добу ацетату абіратерону та приблизно 5 мг/добу преднізону.
3. Спосіб за п. 1, в якому андроген-деприваційна терапія включає орхіектомію.
- 20 4. Спосіб за п. 1, в якому андроген-деприваційна терапія включає гормонально-абляційний агент, який вибраний із групи, що складається з ацетату гістреліну, ацетату лейпроліду, ацетату гозереліну та пальмоату триптореліну.
5. Спосіб лікування вперше діагностованого метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає застосування до такої людини комбінованої терапії, для якої показане підвищення загальної виживаності чоловіків із вперше діагностованим метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози, причому таке лікування включає кількості ацетату абіратерону і преднізону, вказані на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону, і андроген-деприваційну терапію.
- 25 6. Спосіб лікування вперше діагностованого метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає застосування до такої людини комбінованої терапії, для якої показане підвищення виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози, причому таке лікування включає кількості ацетату абіратерону і преднізону, вказані на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону, і андроген-деприваційну терапію.
- 30 7. Спосіб лікування вперше діагностованого метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає застосування до такої людини комбінованої терапії, для якої показане збільшення часу до прогресування болю в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози, причому таке лікування включає кількості ацетату абіратерону і преднізону, вказані на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону, і андроген-деприваційну терапію.
- 35 40

8. Спосіб лікування вперше діагностованого метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає застосування до такої людини комбінованої терапії, для якої показане збільшення часу до наступної симптоматичної скелетної події в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози, причому таке лікування включає кількості ацетату абіратерону і преднізону, вказані на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону, і андроген-деприваційну терапію.

9. Спосіб лікування вперше діагностованого метастатичного кастраційно-чутливого раку передміхурової залози раку передміхурової залози з високим ризиком у чоловіка, який включає застосування до такої людини комбінованої терапії, для якої показане збільшення часу до часу до прогресування по простатоспецифічному антигену (ПСА) в чоловіків із вперше діагностованим метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози, причому таке лікування містить кількості ацетату абіратерону і преднізону, вказані на етикетці дозволеного лікарського препарату, що включає ацетат абіратерону, і андроген-деприваційну терапію.

10. Спосіб покращення загальної виживаності чоловіка з метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози з високим ризиком, який включає надання вказаному чоловіку схваленого лікарського препарату, який містить ацетат абіратерону і преднізон, у комбінації з андроген-деприваційною терапією.

11. Спосіб за п. 10, в якому загальна виживаність не піддається оцінці за допомогою довірчого інтервалу 95 %.

12. Спосіб за п. 10 або 11, в якому схвалений лікарський препарат являє собою лікарський препарат зі скороченою заявкою на реєстрацію (ANDA) або лікарський препарат із додатковою заявкою на реєстрацію.

13. Спосіб за будь-яким одним із пп. 10-12, в якому етикетка лікарського препарату для облікового препарату порівняння для такого лікарського препарату включає показання для пацієнтів із метастатичним кастраційно-чутливим раком передміхурової залози з високим ризиком з використанням ацетату абіратерону та преднізону.

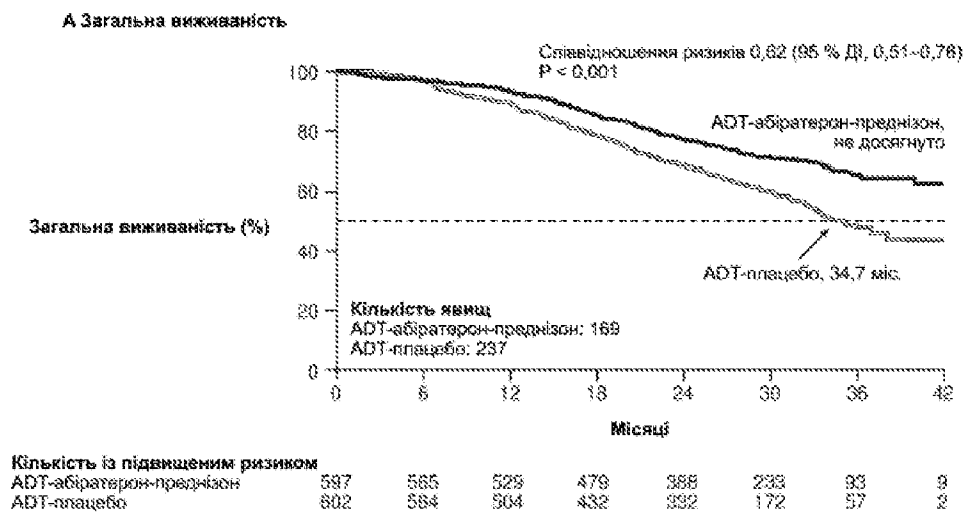
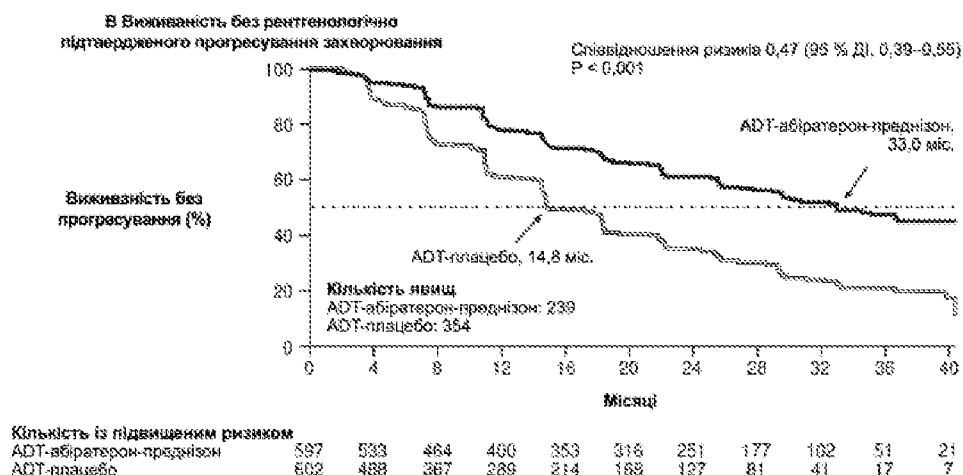


Fig. 1A



Фіг. 1В

С Підгрупа загальної виживаності

Підгрупа	ADT-абіратерон- преднізон	ADT- плацебо	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)
	Медіана (міс.)		
Усі пацієнти	НД	34,7	0,53 (0,51–0,76)
Вік			
< 65 років	НД	33,7	0,62 (0,45–0,84)
≥ 65 років	НД	35,1	0,54 (0,49–0,82)
≥ 75 років	НД	НД	0,82 (0,53–1,27)
ECOG			
0	НД	36,2	0,54 (0,48–0,86)
1–2	НД	31,3	0,51 (0,46–0,79)
Метастазування у внутрішні органи			
Так	НД	32,3	0,51 (0,33–0,79)
Ні	НД	35,1	0,56 (0,53–0,83)
Індекс Глісона			
< 8	НД	НД	0,82 (0,18–2,11)
≥ 8	НД	34,7	0,53 (0,51–0,77)
Пошкодження кісток			
≤ 10	НД	НД	0,55 (0,45–0,96)
> 10	НД	31,3	0,50 (0,47–0,75)
Рівень ПСА вищий за медіанний			
Так	НД	36	0,58 (0,51–0,83)
Ні	НД	33,9	0,58 (0,44–0,77)
Рівень ЛДГ вищий за медіанний			
Так	НД	33,9	0,74 (0,56–0,96)
Ні	НД	36,7	0,51 (0,38–0,69)
Усі пацієнти			
Азія	НД	НД	0,73 (0,42–1,27)
Східна Європа	НД	30,5	0,50 (0,36–0,69)
Західна Європа	НД	36,1	0,75 (0,51–1,09)
Інші регіони	НД	31	0,70 (0,45–1,09)

0,10 1,00 10,00

Терапія ADT-абіратерон-преднізон краща Терапія ADT-плацебо краща

Фіг. 1С

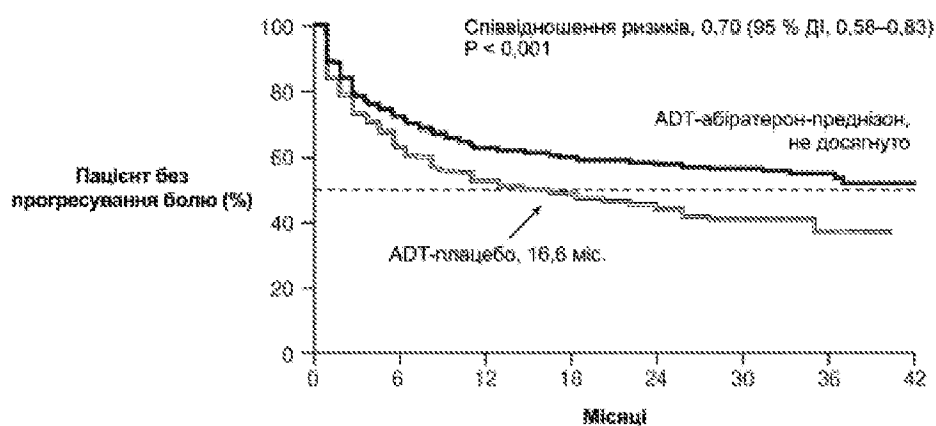
D Підгрупа виживаності без рентгенологічно підтвердженого прогресування захворювання

Підгрупа	ADT-абіратерон- преднізон	ADT- плацебо	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)
	<i>Медіана (міс.)</i>		
Усі пацієнти	33	14,8	0,47 (0,40–0,55)
Вік			
< 65 років	30,7	14,8	0,44 (0,34–0,58)
≥ 65 років	34,5	18,2	0,49 (0,39–0,60)
≥ 75 років	30,1	22	0,64 (0,44–0,95)
ECOG			
0	36,6	18,1	0,40 (0,32–0,50)
1–2	29,5	14,8	0,55 (0,44–0,70)
Метастазування у внутрішні органи			
Так	30,7	18,3	0,53 (0,37–0,76)
Ні	34,5	14,8	0,45 (0,38–0,55)
Індекс Глісона			
< 8	НД	19,4	0,47 (0,15–1,46)
≥ 8	33	14,8	0,47 (0,40–0,55)
Пошкодження кісток			
≤ 10	НД	21,9	0,44 (0,32–0,59)
> 10	29,6	14,7	0,47 (0,38–0,57)
Рівень ПСА вищий за медіанний			
Так	30,7	18,1	0,52 (0,41–0,66)
Ні	33,1	14,8	0,43 (0,34–0,55)
Рівень ПДГ вищий за медіанний			
Так	29,6	15	0,58 (0,46–0,73)
Ні	НД	14,9	0,36 (0,28–0,47)
Усі пацієнти			
Азія	НД	22,1	0,32 (0,20–0,50)
Східна Європа	29,2	12,9	0,43 (0,33–0,56)
Західна Європа	27	14,6	0,49 (0,36–0,66)
Інші регіони	27,9	21,9	0,73 (0,49–1,08)

0,10 1,00 10,00

Терапія ADT-абіратерон-преднізон краща Терапія ADT-плацебо краща

Фіг. 1D

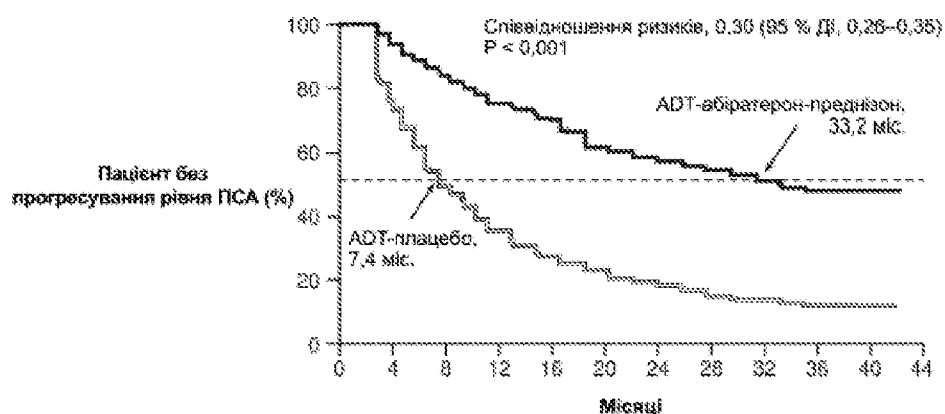
A Прогресування болю

Кількість із підвищеним ризиком

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

Фіг. 2A

В Прогресування рівня ПСА

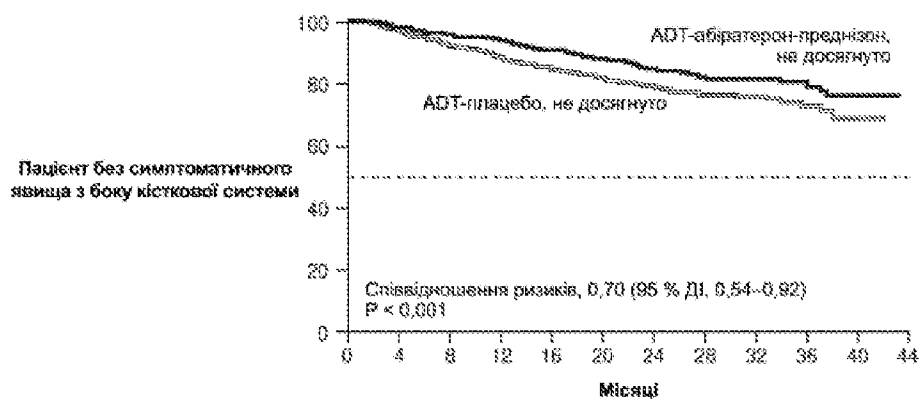


Кількість із підвищеним ризиком

ADT-абіратерон-преднізон	597	520	447	379	340	285	227	162	95	48	16	0
ADT-плацебо	602	393	250	172	128	102	65	33	19	8	5	0

Фіг. 2В

С Симптоматичне явище з боку кісткової системи

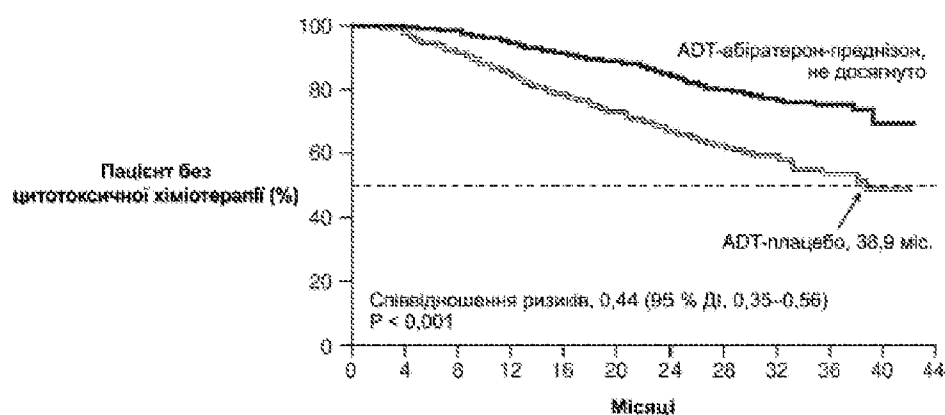


Кількість із підвищеним ризиком

ADT-абіратерон-преднізон	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

Фіг. 2С

D Початок цитотоксичної хіміотерапії

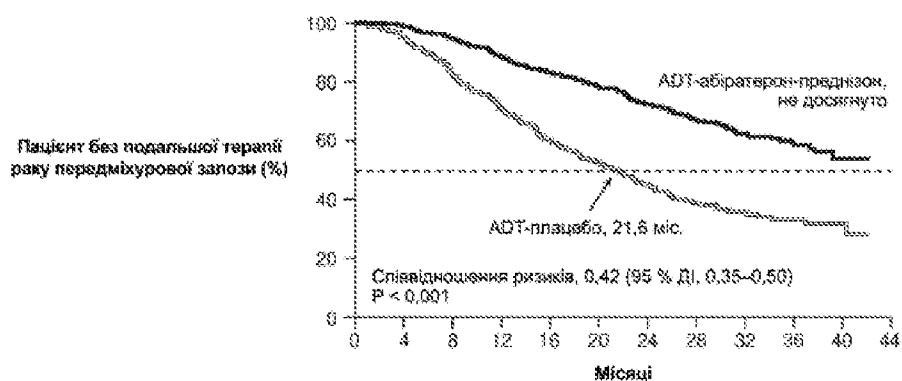


Кількість із підвищеним ризиком

ADT-абіратерон-преднізон	597	571	547	508	473	432	355	252	159	78	27	0
ADT-плацебо	602	573	497	437	369	308	244	163	90	36	13	0

Фіг. 2D

D Подальша терапія раку передміхурової залози



Кількість із підвищеним ризиком

ADT-абіратерон-преднізон	597	569	531	483	442	399	327	236	141	72	25	0
ADT-плацебо	602	558	452	379	299	238	180	116	67	27	10	0

Фіг. 2E

	ADT- абіратерон- преднізон (n = 597)	ADT-плацебо (n = 602)
Вік (років), 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)
Медіана	68,0	67,0
Діапазон	38-99	33-92
Індекс Глісона при первинному діагнозі, n (%)		
n	597	602
< 7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (2)	15 (2)
≥ 8	584 (98)	586 (97)
Шкала оцінки болю на вихідному рівні (BPI-SF, п. 3), n (%)		
n	570	579
0-1	284 (50)	288 (50)
2-3	123 (22)	137 (24)
≥ 4	163 (29)	154 (27)
Пацієнти з підвищеним ризиком на скринінгу, n (%)		
n	597	601
Індекс Глісона ≥ 8 + ≥ 3 пошкодження кісток	573 (96)	569 (95)
Індекс Глісона ≥ 8 + метастазування, що піддається вимірюванню, у внутрішні органи	82 (14)	87 (14)
≥ 3 пошкодження кісток + метастазування, що піддається вимірюванню, у внутрішні органи	84 (14)	85 (14)
Індекс Глісона ≥ 8 + ≥ 3 пошкодження кісток + метастазування, що піддається вимірюванню, у внутрішні органи	71 (12)	70 (12)
Ступінь захворювання, n (%)		

Фіг. 3

n	596	600
Кістка	580 (97)	585 (98)
Печінка	32 (5)	30 (5)
Легені	73 (12)	72 (12)
Лімфовузол	283 (47)	287 (48)
Передміхурова залоза	151 (25)	154 (26)
Внутрішні органи	18 (3)	13 (2)
М'яка тканина	9 (2)	15 (3)
Інше	2 (0,3)	0
Пацієнти з попередньою терапією раку передміхурової залози, n (%)	560	560
Хірургічне втручання*	22 (4)	23 (4)
Променева терапія†	19 (3)	26 (4)
Гормональна терапія	501 (84)	501 (83)
Агоністи/антагоністи GnRH	449 (75)	450 (75)
Орхіектомія	73 (12)	71 (12)
Антагоністи андрогенних рецепторів першого покоління	373 (62)	371 (62)
Інше	7 (1)	10 (2)
Час від терапії агоністом/антагоністом GnRH до першої дози (міс.)	445	449
Медіана	1,08	1,08
Діапазон	0,1-3,0	0,1-3,5

*Паліативна хірургія (наприклад, трансуретральна резекція передміхурової залози, операції на кістках).

†Паліативна променева терапія (наприклад, у разі болісних кісткових метастазів, лікування компресії спинного мозку).

GnRH означає гонадотропін-релізінг гормон, а BPI-SF — Короткий опитувальник оцінки болю, коротка форма.

Фіг. 3 Продовження