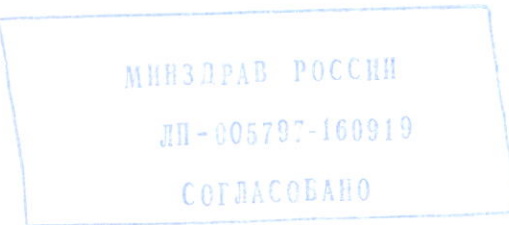


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭРЛЕАДА



МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005797-160919
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Эрлеада**Международное непатентованное наименование:** апалутамид**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

1 таблетка содержит:

Ядро*Действующее вещество:* апалутамид 60 мг.*Вспомогательные вещества:* гипромеллозы ацетата сукцинат, кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая тип 101, целлюлоза микрокристаллическая (силанизированная), магния стеарат.Пленочная оболочка

Опадрай® П 85F210036 зеленый (поливиниловый спирт, частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный).

Описание

Продолговатые слегка двояковыпуклые таблетки от слегка желтовато-зеленого до зеленовато-серого цвета, с гравировкой «AR 60» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген.**Код АТХ:** L02BB05**Фармакологические свойства***Механизм действия*

Апалутамид – это принимаемый перорально селективный ингибитор андрогенового рецептора, который напрямую связывается с лиганд-связывающим доменом андрогенового

рецептора. Апалутамид препятствует ядерной транслокации андрогенового рецептора, ингибирует связывание с ДНК, нарушает опосредованную андрогеновым рецептором транскрипцию и не обладает активностью в качестве агониста андрогеновых рецепторов – отмечено в доклинических исследованиях. В мышинных моделях рака предстательной железы введение апалутамида приводило к снижению пролиферации опухолевых клеток и увеличению апоптоза, что сопровождалось значительной противоопухолевой активностью. Активность основного метаболита, N-дезметилапалутамида, составляла одну треть от *in vitro* активности апалутамида.

Фармакодинамика

Электрофизиология сердца

В исследовании, посвященном изучению изменений интервала QT, у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы проводилась оценка эффекта апалутамида в дозе 240 мг 1 раз в сутки в отношении интервала QT. Для всех временных точек при равновесном состоянии с использованием поправки по методу Fridericia не было получено разницы в изменении интервала QT от исходного, превышающей 20 мс.

Фармакокинетика

На фоне многократного применения 1 раз в сутки было отмечено пропорциональное дозе увеличение системных уровней апалутамида (C_{max} и площади под кривой «концентрация – время» [AUC]) в пределах доз от 30 до 480 мг. После применения препарата в дозе 240 мг 1 раз в сутки достижение равновесных уровней апалутамида было отмечено через 4 недели, а среднее отношение кумуляции в сравнении с однократным применением равнялось 5. При равновесном состоянии средние значения (CV%) C_{max} и AUC для апалутамида составили 6 мкг/мл (28%) и 100 мкг×ч/мл (32%) соответственно. Суточные колебания плазменных концентраций апалутамида были небольшими со средним отношением между пиковой и минимальной концентрациями, равным 1,63. При повторном применении было отмечено увеличение видимого клиренса (CL/F), что, вероятно, связано с индукцией апалутамидом собственного метаболизма.

При равновесном состоянии средние значения (CV%) C_{max} и AUC для основного активного метаболита, N-дезметилапалутамида, составили 5,9 мкг/мл (18%) и 124 мкг×ч/мл (19%), соответственно. Для N-дезметилапалутамида характерен горизонтальный профиль зависимости концентрации от времени при равновесном состоянии со средним отношением пиковой и минимальной концентраций, равным 1,27. Среднее (CV%) соотношение AUC метаболита/исходного препарата для N-дезметилапалутамида после многократного применения составило примерно 1,3 (21%). Исходя из системных уровней, относительной

активности и фармакокинетических свойств, вероятно, что N-дезметилапалутамид вносит вклад в клиническую активность апалутамида.

Всасывание

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

Прием апалутамида здоровыми добровольцами натощак и после приема пищи с высоким содержанием жиров не сопровождался имеющими клиническое значение изменениями C_{max} и AUC. После приема препарата с пищей было отмечено увеличение медианы времени до достижения t_{max} примерно на 2 часа.

Распределение

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

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

Метаболизм

После однократного приема меченного ^{14}C -апалутамида перорально в дозе 240 мг большая часть ^{14}C -радиоактивности в плазме была обусловлена апалутамидом, активным метаболитом N-дезметилапалутамидом и неактивным производным карбоксильной кислоты, с которыми было связано соответственно 45%, 44% и 3% от общего значения ^{14}C -AUC.

Метаболизм является основным путем элиминации апалутамида. Метаболизм преимущественно осуществляется изоферментами CYP2C8 и CYP3A4 с формированием N-дезметилапалутамида. В дальнейшем происходит метаболизм апалутамида и N-дезметилапалутамида с формированием неактивного производного карбоксильной кислоты под действием карбоксилэстеразы. Вклад изоферментов CYP2C8 и CYP3A4 в метаболизм апалутамида составляет 58% и 13% после однократного применения, а при многократном применении при равновесном состоянии он составляет соответственно 40% и 37%.

Выведение

Апалутамид выводится, преимущественно в виде метаболитов, в основном с мочой. После однократного применения меченного радиоактивной меткой апалутамида перорально выведение 89% дозы происходило на протяжении вплоть до 70 дней после приема

препарата. Выведение 65% дозы происходило с мочой (1,2% в виде исходного вещества, 2,7% в виде N-дезметилапалутамида), а 24% с фекалиями (1,5% в виде исходного вещества, 2% в виде N-дезметилапалутамида).

После однократного приема значение CL/F апалутамида составило 1,3 л/ч с увеличением этого значения до 2 л/ч при равновесном состоянии с приемом препарата 1 раз в сутки. Средний эффективный период полувыведения апалутамида при равновесном состоянии составляет около 3 дней.

Особые популяции пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Не было отмечено значимых различий фармакокинетики апалутамида и N-дезметилапалутамида у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60-89 мл/мин/1,73 м²) или нарушением функции почек средней степени (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²), нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлда – Пью) или нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлда – Пью), для возраста в диапазоне от 18 до 94 лет и для различных рас.

Потенциальное влияние нарушения функции почек тяжелой степени или последней стадии почечной недостаточности (рСКФ \leq 29 мл/мин/1,73 м²) не было установлено в связи с недостаточным объемом данных. Для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлда – Пью) клинические и фармакокинетические данные недоступны.

Показания к применению

Препарат Эрлеада показан для лечения взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском метастазов.

Противопоказания

- Женщины детородного возраста, беременные женщины
- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата
- Детский возраст до 18 лет
- Тяжелое нарушение функции почек и печени

С осторожностью

У пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол), CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (например, левотироксин, вальпроевая кислота), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (P-gp) (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1B1 (OATP1B1) (например, лапатиниб, метотрексат, розувастатин, репаглинид), с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол); у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлинённым интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT (см. *Особые указания*).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Эрлеада не должен применяться при беременности и в случае возможности ее возникновения. Информация о механизме действия позволяет предполагать, что прием препарата Эрлеада во время беременности может неблагоприятно отразиться на состоянии плода. Данных об использовании препарата Эрлеада в период беременности недостаточно. Исследований влияния препарата Эрлеада на репродуктивную функцию и развития плода у животных не проводилось.

Контрацепция

Препарат Эрлеада может оказывать повреждающее действие на развивающийся плод. Пациенты, имеющие половые контакты со способными к деторождению партнершами, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего лечения, а также в течение 3 месяцев после приема последней дозы препарата.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли апалутамид или его метаболиты в грудное молоко, оказывает ли он воздействие на здоровье детей при грудном вскармливании или на выработку молока матерью.

Фертильность

В исследовании на животных показано, что препарат Эрлеада может снизить фертильность у мужчин с активной репродуктивной функцией.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемая доза препарата Эрлеада составляет 240 мг (4 таблетки по 60 мг), препарат принимают внутрь один раз в день. Таблетки следует проглатывать целиком. Препарат Эрлеада можно принимать независимо от приема пищи.

Коррекция дозы

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

Пропуск дозы

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

Отдельные группы пациентов

Дети до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Эрлеада у детей не установлена.

Нет значимых данных об использовании препарата Эрлеада у пациентов в возрасте до 18 лет.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Из 803 пациентов, получавших препарат Эрлеада в Исследовании 1 (ARN-509-003), 88% были в возрасте 65 лет и старше и 26% – 80 лет и старше. Значимых различий по безопасности или эффективности между этими пациентами и пациентами более младшего возраста обнаружено не было.

Нарушение функции почек

Специального исследования препарата Эрлеада у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Основываясь на данных фармакокинетического анализа в клинических исследованиях у субъектов с кастрационно-резистентным РПЖ и здоровых субъектов, можно утверждать, что не наблюдалось значимых различий в отношении системных уровней у субъектов с изначально наблюдаемым нарушением функции почек легкой или умеренной степени (СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Для пациентов с нарушением

функции почек легкой и умеренной степени коррекция дозы не требуется. Нет данных для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной почечной недостаточностью ($СКФ \leq 29$ мл/мин/1,73 м²).

Нарушение функции печени

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

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость (30%), кожная сыпь (24% любой степени и 5% степени 3 или 4), снижение веса (16%), артралгия (16%), падения (16%). Другими важными нежелательными реакциями являются переломы (12%) и гипотиреоз (8%).

Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических исследований, приведены в таблице ниже и разделены на группы по частоте. По частоте реакции классифицируются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечастые ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$) и с неизвестной частотой (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

| Класс системы органов | Нежелательная реакция и частота |
|---|---|
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Частые: гипотиреоз* |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Частые: гиперхолестеринемия Частые: гипертриглицеридемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Нечастые: судороги (см. <i>Особые указания</i>) |

| | |
|---|---|
| Нарушения со стороны сердца | Неизвестные: удлинение интервала QT (см. <i>Особые указания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами</i>) |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Очень частые: кожная сыпь** Частые: зуд |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень частые: перелом ⁺ Очень частые: артралгия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень частые: утомляемость |
| Лабораторные и инструментальные данные | Очень частые: снижение веса |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Очень частые: случаи падения |

* Включает гипотиреоз, повышение тиреотропного гормона в крови, снижение тироксина, аутоиммунный тиреодит, снижение уровня свободного тироксина, снижение уровня трийодтиронина.

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

+ Включает перелом ребра, поясничный перелом позвоночника, компрессионный перелом позвоночника, перелом позвоночника, перелом стопы, перелом тазобедренного сустава, перелом плечевой кости, перелом грудного отдела позвоночника, перелом верхней конечности, перелом крестца, перелом руки, перелом лонной кости, перелом вертлужной впадины, перелом лодыжки, компрессионный перелом, перелом хрящевой части ребра, перелом лицевой кости черепа, перелом нижней конечности, остеопоротический перелом, перелом костей запястья, отрывной перелом, перелом малоберцовой кости, перелом копчиковой кости, перелом костей таза, перелом лучевой кости, перелом грудины, стресс перелом, травматический перелом, перелом шейного отдела позвоночника, перелом шейки бедра, перелом большеберцовой кости.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кожная сыпь

Кожная сыпь, связанная с применением Эрлеады, чаще всего описывалась, как макулярная или макулопапулезная сыпь. Кожная сыпь включает сыпь, макуло-папулезную сыпь, генерализованную сыпь, крапивницу, зудящую сыпь, макулезную сыпь, конъюнктивит, мультиформную эритему, папулезную сыпь, шелушение кожи, сыпь на половых органах, эритематозную сыпь, стоматит, лекарственную сыпь, язвенный стоматит, пустулезную сыпь, волдыри, папулы, пемфигоид, эрозию кожи и везикулярную сыпь. Нежелательные реакции в виде кожной сыпи отмечались у 24% пациентов, получавших Эрлеаду. Сыпь 3

степени тяжести (определенная как покрывающая > 30% всей площади поверхности тела) была отмечена у 5,2% пациентов.

Медиана дней до появления кожной сыпи составила 82 дня с интервалом от 1 до 994 дней. У 81% пациентов сыпь разрешалась в среднем за 60 дней. Лекарственные средства для коррекции сыпи включали местные формы кортикостероидов, системные кортикостероиды и пероральные антигистаминные препараты. Среди пациентов с кожной сыпью временно прекратили прием препарата 28% и снизили дозы препарата – 12% (см. *Способ применения и дозы – Коррекция дозы*). Кожная сыпь рецидивировала у половины пациентов, у которых препарат был применен повторно. Прием препарата Эрлеада из-за кожной сыпи был прекращен у 9% пациентов.

Падения и переломы

В клиническом исследовании ARN-509-003 переломы отмечались у 11,7% пациентов, получавших препарат Эрлеада, и у 6,5% пациентов, получавших плацебо. У половины пациентов были зарегистрированы случаи падения в течение 7 дней до перелома в обеих группах лечения. Случаи падения наблюдались у 15,6% пациентов, получавших препарат Эрлеада, и у 9,0% пациентов, получавших плацебо (см. *Особые указания*).

Гипотиреоз

Гипотиреоз, по результатам исследования тиреотропного гормона (ТТГ) через каждые 4 месяца, был зарегистрирован у 8,1% пациентов, получавших препарат Эрлеада, и у 2,0% пациентов, получавших плацебо. Отсутствовали нежелательные явления 3 или 4 степени тяжести. Развитие гипотиреоза наблюдалось у 28% пациентов, уже получавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы, в группе препарата Эрлеада и у 5,9% пациентов в группе плацебо. У пациентов без заместительной гормональной терапии гипотиреоз развивался у 5,7% пациентов, получавших препарат Эрлеада, и у 0,8% пациентов, получавших плацебо. Заместительную терапию гормонами щитовидной железы или коррекцию дозы препарата необходимо начать при наличии клинических показаний (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Передозировка

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

Терапия

При развитии передозировки необходимо прекратить прием препарата Эрлеада и начать общее поддерживающее лечение до уменьшения явлений клинической токсичности или ее разрешения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Влияние других лекарственных средств на экспозицию апалутамида

Ингибиторы изофермента CYP2C8

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Изофермент CYP3A4 играет роль в выведении апалутамида и в образовании его активного метаболита. В исследовании лекарственного взаимодействия наблюдалось снижение C_{\max} апалутамида на 22% с сохранением AUC на прежних уровнях при совместном приеме однократной дозы 240 мг препарата Эрлеада с итраконазолом (мощным ингибитором CYP3A4). Для активного вещества (суммарного показателя для апалутамида и скорректированного с учетом мощности активного метаболита) C_{\max} снизилась на 22% с сохранением AUC на прежнем уровне. Нет необходимости в коррекции начальной дозы в случае совместного применения Эрлеады с мощным ингибитором изофермента CYP3A4

(например, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), однако следует рассматривать возможность снижения дозы препарата Эрлеада исходя из его переносимости (см. *Способ применения и дозы – Коррекция дозы*). Предполагается, что слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 не оказывают влияния на фармакокинетику апалутамида.

Индукторы изофермента CYP3A4 или CYP2C8

Эффекты индукторов изоферментов CYP3A4 или CYP2C8 на фармакокинетику апалутамида в исследованиях *in vivo* не оценивались. Основываясь на результатах исследования по взаимодействию с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и CYP2C8, индукторы CYP3A4 или с CYP2C8, как ожидается, не будут иметь клинически значимых эффектов на фармакокинетику апалутамида и действующего вещества, поэтому при совместном применении Эрлеады с индукторами CYP3A4 или CYP2C8 не требуется коррекция дозы.

Влияние апалутамида на экспозицию других лекарственных средств

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

Влияние апалутамида на ферменты, метаболизирующие лекарственные средства

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

У человека препарат Эрлеада является мощным индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C19 и слабым индуктором изофермента CYP2C9. В исследовании лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода совместный прием препарата

Эрлеада с однократным пероральным приемом чувствительных субстратов CYP приводил к снижению AUC мидазолама (субстрата CYP3A4) на 92%, снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19) на 85% и снижению AUC S-варфарина (субстрата CYP2C9) на 46%. Препарат Эрлеада не вызывал клинически значимого воздействия на субстрат CYP2C8. Совместный прием препарата Эрлеада с лекарственными препаратами, которые метаболизируются в основном изоферментами CYP3A4 (например, дарунавир, фелодипин, мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (например, диазепам, омепразол) или CYP2C9 (например, варфарин, фенитоин), может привести к ослаблению действия этих препаратов. По возможности рекомендуется заменить эти препараты, либо осуществлять контроль на предмет снижения их эффективности, если терапия решено продолжать. При совместном приеме препарата Эрлеада с варфарином следует контролировать уровень международного нормализованного отношения (МНО).

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

Влияние апалутамида на транспортеры лекарственных средств

Показано, что апалутамид является слабым индуктором Р-гликопротеина (Р-gp), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) и полипептида, транспортирующего органический анион 1В1 (ОАТР1В1). Исследование лекарственного взаимодействия с использованием «коктейльного» подхода показало, что совместный прием препарата Эрлеада с однократными пероральными дозами чувствительных субстратов транспортеров привел к снижению AUC фексофенадина (субстрата Р-gp) на 30% и снижению AUC розувастатина (субстрата BCRP / ОАТР1В1) на 41%, но не повлиял на C_{max} . Совместный прием препарата Эрлеада с препаратами, которые являются субстратами Р-gp, BCRP или ОАТР1В1, может привести к ослаблению действия этих препаратов. При совместном приеме препарата Эрлеада с субстратами Р-gp, BCRP или ОАТР1В1 необходимо оценивать потерю эффективности субстрата, а также может быть необходима корректировка дозы субстрата для поддержания оптимальных концентраций в плазме.

Исходя из данных *in vitro*, нельзя исключить ингибирование апалутамидом и его N-дезметиловым метаболитом органического катионного транспортера 2 (ОСТ2),

транспортера органического аниона 3 (OAT3) и белков экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE). Ингибирования *in vitro* органического анионного транспортера 1 (OAT1) не наблюдалось.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Поскольку антиандрогенная терапия может способствовать удлинению интервала QT, одновременное применение препарата Эрлеада с другими лекарственными препаратами, в отношении которых известно, что они удлиняют интервал QT или способны вызывать возникновение пируэтной тахикардии, такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики (например, галоперидол) и так далее, должно быть тщательно оценено (см. *Особые указания*).

Дети

Исследования по лекарственному взаимодействию проводились только среди взрослых.

Особые указания

Судороги

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

В клинических исследованиях судороги наблюдались у 0,2% пациентов, получавших Эрлеаду. В этих исследованиях исключались пациенты с судорогами в анамнезе или предрасполагающими факторами к ним.

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

Падения и переломы

У пациентов, получавших Эрлеаду, были отмечены случаи падений и переломов (см. *Побочное действие*). Необходимо оценивать риск падений и переломов перед началом применения препарата Эрлеада, контролировать состояние пациентов во время лечения, а также необходимо рассмотреть возможность использования специализированных препаратов для костной ткани.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Апалутамид является мощным индуктором ферментов и может являться причиной снижения эффективности многих широко используемых лекарственных препаратов (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). Поэтому до начала лечения апалутамидом следует проанализировать применение сопутствующих лекарственных препаратов. Следует избегать одновременного применения апалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или переносчиков, если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента, и если коррекция дозы не может быть легко выполнена на основе контроля за эффективностью или концентрацией в плазме.

Следует избегать совместного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Эрлеада назначается совместно с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9 (таким как варфарин или аценокумарол), следует проводить дополнительный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО) (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания

Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев, включая тяжелую/нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, симптоматическую застойную сердечную недостаточность, артериальные или венозные тромбозы/тромбозы (например, тромбоз легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки), или клинически значимые желудочковые аритмии, были исключены из клинических исследований. Поэтому безопасность применения апалутамида у этих пациентов не установлена. При назначении Эрлеады необходимо проверять пациентов на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия или другие сердечно-метаболические нарушения (см. *Побочное действие*). Данные патологические состояния следует лечить по необходимости, после начала применения препарата Эрлеада, согласно установленному протоколу лечения.

Антиандрогенная терапия может увеличивать интервал QT

У пациентов с удлиненным интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*), необходимо оценивать отношение пользы и риска, включая вероятность возникновения пируэтной тахикардии, до начала терапии Эрлеадой.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Эрлеада на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. Нет сведений, что препарат Эрлеада влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая профиль побочных эффектов, в том числе возникновение судорог, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг

По 120 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности, запечатанном контролем первого вскрытия и укупоренном полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми. Флакон также содержит осушитель.

По 1 флакону с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель, фасовщик (первичная упаковка)

Янссен Орто ЛЛС

Стейт Роуд 933, км 0,1, Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико (ПР), 00778, Соединенные Штаты (США)

Janssen Ortho LLC

State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico (PR), 00778, United States (USA)

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

Янссен-Силаг С.п.А.

ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen, 04100 Borgo S. Michele, Latina, Italy

Владелец регистрационного удостоверения / организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эксперт по регистрации

лекарственных средств



Иванова М.А.

ФИО