

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы «25» Мамыр
№ N015255 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Зитига®

Саудалық атауы

Зитига®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Абиратерон

Дәрілік түрі

250 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 250 мг абиратерон ацетаты,

қосымша заттар: лактоза моногидраты, микрокристалды целлюлоза,
натрий кроскармеллозасы, повидон (К29/К32), натрий лаурилсульфаты,
сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты.

Сипаттамасы

Сопақша пішінді, екі беті дөңес, бір жағында «АА250» өрнегі бар
ақтан ақ дерлік түске дейінгі таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы гормональді препараттар. Гормондар антагонистері және
олардың аналогтары. Басқа да гормондардың антагонистері. Абиратерон.
АТХ коды L02BX03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Абиратерон ацетаты мен абиратерон фармакокинетикасы дені сау
еріктілерде, кешеуілді сатыдағы қуық асты безінің метастазды обырымен
науқастарда және бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар онкологиялық
емес пациенттерде зерттелген. Абиратерон ацетаты *in vivo* андрогендер
биосинтезінің тежегіші болып табылатын абиратеронға тез айналады.

Сіңірілуі

Абиратерон ацетатын аш қарынға ішу арқылы қабылдағанда қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына жету уақыты 2 сағатты құрайды.

Абиратерон ацетатын тамақпен бірге қабылдау осы препаратты аш қарынға қабылдаумен салыстырғанда, тағамдағы май мөлшеріне қарай, абиратеронның «концентрация-уақыт» (AUC) қисығы астындағы ауданының 10 есе ұлғаюына және ең жоғары концентрациясының (C_{max}) 17 есе артуына алып келеді. Тамақ құрамының қалыпты алуан түрлілігін ескеріп, Зитига® препаратын ас ішумен қабылдағанда әртүрлі жүйелік әсер ету қабілеті болады. Сондықтан, Зитига® препаратын тамақтану кезінде қабылдауға болмайды.

Таралуы

Адамның қан плазмасы ақуыздарымен таңбаланған ^{14}C -абиратерон байланысуы 99.8% құрайды. Болжамды таралу көлемі - 5.630 л, бұл абиратеронның шеткері тіндерде кеңінен таралуын айғақтайды.

Метаболизмі

Капсулалардағы ^{14}C -абиратерон ацетатын ішу арқылы қабылдаудан кейін абиратерон ацетаты ең алдымен бауырда сульфаттану, гидроксилдену және тотығуды қоса, кейіннен метаболизденетін абиратеронға дейін гидролизденеді. Айналымдағы ^{14}C -абиратерон ацетатының көп бөлігі (шамамен 92%) абиратерон метаболиттері түрінде табылады. Анықталатын 15 метаболиттен 2 негізгі метаболиттің - абиратерон сульфатының және абиратерон сульфаты N-оксидінің әрқайсысы 43% жалпы радиоактивтілік береді.

Шығарылуы

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеулер деректері бойынша, плазмадағы абиратеронның орташа жартылай шығарылу кезеңі шамамен 15 сағатты құрайды. Таңбаланған ^{14}C -абиратерон ацетатын 1000 мг дозада ішу арқылы қабылдаудан кейін радиобелсенді дозаның 88% жуығы ішек арқылы және 5% бүйрекпен шығарылды. Нәжісте анықталған негізгі заттары өзгермеген абиратерон ацетаты мен абиратерон (қабылданған дозаның, тиісінше, 55% және 22% жуығы) болып табылады.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Абиратерон ацетатының фармакокинетикасы бауыр жеткіліксіздігі жеңіл және орташа дәрежедегі (Чайлд-Пью, тиісінше, А және В класы) пациенттерде және дені сау еріктілерде зерттелген. Абиратеронның 1000 мг дозада бір рет ішу арқылы қабылдаудан кейінгі жүйелі әсері бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі пациенттерде 11% және бауыр жеткіліксіздігі орташа дәрежедегі пациенттерде 260% жоғарылаған. Абиратеронның орташа жартылай шығарылу кезеңі бауыр жеткіліксіздігі жеңіл дәрежедегі пациенттерде 18 сағатқа дейін және бауыр жеткіліксіздігі орташа дәрежедегі пациенттерде 19 сағатқа дейін ұзарады. Бұрын анықталған жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Пайдасы ықтимал қаупінен анық артық болуы тиісті бауыр функциясының бұзылуы орташа пациенттерде Зитига®

препаратын пайдалану мұқият бағалану керек. Зитига® препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде пайдаланылмауы тиіс. Препаратпен емделу үдерісінде гепатоуыттылық дамыған пациенттерге препаратты уақытша тоқтату және дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Тұрақты гемодиализде жүрген бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы пациенттерде және бүйрек функциясы бұзылмаған пациенттерде абиратерон ацетатының фармакокинетикасы салыстырылды. Гемодиализде жүрген бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысындағы пациенттерде ішуге арналған бір реттік 1000 мг дозасынан соң абиратерон жүйелі әсерінің артуы білінбеген. Препаратты бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіндегі пациенттерде пайдалану дозаны азайтуды талап етпейді. Алайда, Зитига® препаратын бүйрек функциясы ауыр дәрежеде бұзылған қуық асты безінің обырымен науқас пациенттерге сақтықпен тағайындау керек, өйткені Зитига® препаратын ондай пациенттерде қолдану туралы клиникалық деректер жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Абиратерон ацетаты *in vivo* жағдайларында андрогендер биосинтезінің тежегіші - абиратеронға айналады. Абиратерон 17 α -гидроксилаза / C17,20-лиаза (CYP17) ферментін іріктеп тежейді. Осы фермент экспрессияланады және аталық бездердегі, бүйрек үсті бездеріндегі және қуық асты безінің ісік жасушаларындағы андрогендер биосинтезі үшін қажет. CYP17 прегненолон мен прогестеронның 17 α -гидроксилдену және C17, 20 байланысын үзу арқылы тестостерон ізашарларына: тиісінше, дегидроэпиандростерон мен андростендионға айналуын катализдейді. CYP17 белсенділігінің тежелісі де бүйрек үсті бездеріндегі минералокортикоидтар синтезінің күшеюімен қатар жүреді.

Қуық асты безінің андрогенге сезімтал обыры андрогендер деңгейін төмендететін емге реакция береді. Андрогенге қарсы ем, мысалы, ЛГРГ (лютеиндеуші гормон рилизинг гормоны) агонистерін қолдану немесе орхиэктомия аталық бездердегі андрогендер синтезін әлсіретеді, бірақ бүйрек үсті бездеріндегі және ісіктегі андрогендер синтезіне әсер етпейді. Зитига® препаратын ЛГРГ агонистерімен (немесе орхиэктомиямен) біріктіріп пайдалану қан сарысуындағы тестостерон деңгейін анықталу шегінен төмен деңгейге дейін азайтады.

Фармакодинамикалық әсерлері

Зитига® препараты қан сарысуындағы тестостерон мен басқа андрогендер концентрациясын ЛГРГ агонистерін пайдалану кезінде немесе орхиэктомиядан кейін қол жеткізілуінен төмен деңгейлерге дейін төмендетеді. Бұл андрогендер биосинтезі үшін қажетті CYP17 ферментінің іріктеліп тежелу нәтижесі болып табылады. Простата спецификалық антиген (ПСА) қуық асты безінің обырына шалдыққан пациенттерде биомаркер қызметін атқарады.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Тиімділігі қуық асты безінің кастрацияға төзімді метастазды обырына шалдыққан пациенттердің қатысуымен 3 фазаның рандомизацияланған плацебо-бақыланатын көп орталықтық екі клиникалық зерттеуі (301 және 302 зерттеулері) барысында анықталған. 302 зерттеуінде бұрын доцетаксел алмаған пациенттер қамтылған; ал 301 зерттеуінде бұрын доцетаксел қабылдаған пациенттер қамтылған. Пациенттер ЛГРГ аналогын бұрын қолданған немесе оларға бұрын орхиэктомия жасалған. Белсенді емделу тобында Зитига® препараты тәулігіне 1000 мг дозада тәулігіне 2 рет 5 мг дозаланған преднизонның немесе преднизолонның төмен дозасымен біріктіріліп тағайындалды. Бақылау тобының пациенттері плацебо мен тәулігіне 2 рет 5 мг дозаланған преднизонның немесе преднизолонның төмен дозасын қабылдаған.

ПСА сарысулық концентрациясының өзгерістері барлық кезде өздігінен клиникалық тиімділігін айқындай алмайды. Сондықтан, пациенттерге екі зерттеуде де тиісті зерттеу үшін көрсетілген емдеуді тоқтату критерийлеріне жеткенше тағайындалған емді жалғастыру ұсынылады.

Екі зерттеуде де спиронолактон қолдануға рұқсат етілмейді, өйткені спиронолактон андроген рецепторларымен байланысады және ПСА деңгейлерін арттыра алады.

Қолданылуы

Зитига® препараты преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімде көрсетілімді:

- ересек ерлерде қауіптілігі жоғары, диагнозы алғаш қойылған қуықасты безінің гормонсезімтал метастазды обырын (ҚБГСМО) емдеу үшін андрогендепривациялық еммен (АДЕ) біріктірілімде

- ересек ерлерде симптомдары болмайтын немесе андрогенге қарсы сәтсіз емнен кейін жеңіл симптоматикасы бар, клиникалық тұрғыдан әзірге химиялық ем қолдануға болмайтын қуықасты безінің кастрацияға резистентті метастазды обырын (ҚБКРМО) емдеу үшін

- ересек ерлердегі доцетаксел негізіндегі химиялық емді қолдану кезінде немесе қолданудан кейін үдейтін ҚБКРМО емдеу үшін

Қолдану тәсілі және дозалары

Бұл дәрілік препаратты тиісті медицина қызметкері тағайындауы қажет.

Қолдану тәсілі

Зитига® препараты ішке қабылдауға арналған. Зитига® препаратын кем дегенде, тамақ ішкеннен кейін екі сағат өткен соң қабылдау керек және таблетканы қабылдағаннан кейін кемінде бір сағат бойы тамақ ішуге болмайды. Таблетканы сумен ішіп бүтіндей жұтқан жөн.

Дозалары

Ұсынылатын дозасы бір реттік тәуліктік доза түрінде 1000 мг (250 мг төрт таблетка) құрайды, ол тамақпен бірге қабылданбауы тиіс. Таблеткаларды тамақпен бірге қабылдау абиратеронның жүйелі концентрацияларын ұлғайтады.

Преднизон немесе преднизолонның дозасы

ҚБГСМО емдеуде, Зитига® препараты күніне 5 мг преднизон немесе преднизолонмен бірге қолданылады.

ҚБКРМО емдеуде, Зитига® препараты күніне 10 мг преднизон немесе преднизолонмен бірге қолданылады.

Хирургиялық кастрация жасалмаған пациенттерді емдеу кезінде лютеиндеуші гормон рилизинг гормоны (ЛГРГ) аналогының көмегімен дәрілік кастрация жалғастырылуы тиіс.

Ұсынылатын мониторинг

Зитига® препаратымен емделу басталғанша, емдеудің алғашқы үш айы бойына әр 2 апта сайын, ал артынан ай сайын сарысулық трансаминазалар белсенділігін өлшеп отыру керек. Артериялық қысымды, қандағы калий концентрациясын және организмдегі сұйықтықтың іркілу дәрежесін ай сайын бағалау керек. Алайда іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің елеулі қаупі бар пациенттерде емдеудің алғашқы үш айы бойына әр 2 апта сайын, ал артынан ай сайын мониторинг жасаған жөн.

Гипокалиемиясы бұрыннан бар пациенттерде немесе гипокалиемия Зитига® препаратымен емделу кезінде дамыған пациенттерде ≥ 4.0 мМ калий деңгейін сақтау қажет.

Гипертензия, гипокалиемия, ісіну мен басқа минералокортикоидты емес уыттану көріністерін қоса, ≥ 3 дәрежелі уыттылық деңгейі дамытын пациенттерде емдеуді тоқтата тұру және тиісті дәрі-дәрмектік ем тағайындау керек. Зитига® препаратымен емдеуді уыттану симптомдары 1 дәрежеге дейін немесе бастапқы деңгейге дейін төмендемейінше қайта жаңғыртуға болмайды.

Зитига® препаратын, преднизон немесе преднизолонның тәуліктік дозасын қабылдауды өткізіп алған жағдайда, емдеу келесі күні әдеттегі тәуліктік дозамен бастап жалғастырылуы тиіс.

Гепатоуыттылық

Егер препаратпен емделу барысында пациенттерде гепатоуыттану белгілері (аланинаминотрансфераза (АЛТ) немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асып кететін жоғарылауы) дамыса, емді тоқтату керек.

Бауыр функциясының көрсеткіштері қалыпқа түскен пациенттерде қайта емдеуді күніне бір рет азайтылған 500 мг дозасынан (250 мг екі таблетка) бастауға болады. Бұл жағдайда сарысулық трансаминазалар белсенділігін бақылау үш ай бойы кемінде әр екі апта сайын, ал артынан ай сайын жүргізілуі тиіс. Егер гепатоуыттану белгілері 500 мг дозада қабылдау кезінде туындаса, Зитига® препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Егер пациенттерде емнің кез келген кезеңінде гепатоуыттылықтың ауыр түрі (аланинаминотрансфераза немесе аспартатаминотрансфераза белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен 20 есе асып кетеді) дамыса, Зитига® препаратын тоқтатып, осы пациентті емдеуді қайталап жүргізбеген жөн.

Бауыр функциясының бұзылуы

Жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша А класы) бұрын анықталған пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Бауыр функциясының орташа бұзылуының (Чайлд-Пью жіктемесіне сай В класы) абиратерон ацетатының 1000 мг тең бір реттік дозаларын ішу арқылы қабылдаудан кейін абиратерон жүйелі әсерін шамамен төрт есе арттыруы көрсетілген. Абиратерон ацетатының көп реттік дозаларының оларды бауыр функциясының бұзылуы орташа немесе ауыр (Чайлд-Пью жіктеуіне сай В немесе С класы) пациенттерге тағайындау кезіндегі клиникалық қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ. Қандай да бір дозасын түзету болжанбайды. Зитига® препаратының пайдасы ықтимал қаупінен анық басым болуы тиісті бауыр функциясының бұзылуы орташа пациенттерде пайдаланылуын мұқият бағалау керек. Зитига® препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде пайдаланылмауы тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда дозасын ешқандай түзетудің қажеті жоқ. Алайда, қуық асты безінің обыры және бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге қолданудың клиникалық тәжірибесі жоқ. Пациенттердің бұл тобына қолданған кезде сақ болған жөн.

Балалар

Зитига® препаратын балалар популяциясында қолданудың тиісті тәжірибесі жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Зитига® препаратымен жүргізілген 3 фазадағы біріктірілген зерттеулердің жағымсыз реакцияларын талдауда 10% пациентте келесі жағымсыз реакциялар: шеткері ісіну, гипокалиемия, гипертензия, несеп-жыныс ағзаларының инфекциясы, аланинаминотрансфераза және/немесе аспаратаминотрансфераза деңгейлерінің жоғарылауы байқалған. Басқа да маңызды жағымсыз реакцияларға жүрек тарапынан болатын бұзылулар, гепатоуыттану, сынулар және аллергиялық альвеолит жатады.

Өзінің әсер ету механизмінің фармакодинамикалық салдары ретінде Зитига® гипертензия, гипокалиемия және сұйықтық іркілісіне себеп болуы мүмкін. 3 фазадағы зерттеулерде күтілетін минералокортикоидты жағымсыз реакциялар, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттерде жиірек кездескен: тиісінше, гипокалиемия 8%-ға қарама-қарсы 18%, гипертензия 16%-ға қарама-қарсы 22%, сұйықтық іркілісі (шеткері ісінулер) 17% қарама-қарсы 23%. Абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттерде 3 және 4 дәрежедегі гипокалиемия жағдайлары 6% және 2% пациентте және 3 және 4 дәрежедегі гипертензия жағдайлары 8% және 5% пациентте және 3 және 4 дәрежедегі сұйықтық іркілу (шеткері ісіну) жағдайлары сәйкесінше 1% және 1% пациентте байқалған. Минералокортикоидты реакциялар, әдетте, тиісінше емдегенде оңай басылды. Кортикостероидтармен бір мезгілде қолдану осы жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлығын азайтады.

Лютеиндеуші гормон рилизинг-гормонының (ЛГРГ) аналогы қолданылған немесе бұрын орхиэктомия жасалған қуық асты безінің метастазды обырына шалдыққан пациенттерді зерттеулерде Зитига® препараты күніне 1000 мг дозада преднизонның немесе преднизолонның төмен дозасымен (көрсетілімдеріне байланысты, күніне 5 немесе 10 мг) біріктіріліп қолданылды.

Клиникалық зерттеулер және постмаркетингтік қолдану кезінде байқалған жағымсыз реакциялар келесі кездесу жиілігінің жіктеуін пайдаланып, ағза жүйелерінің әрқайсысына қатысты жүйеленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) және өте сирек ($< 1/10000$), бірлі-жарым жағдайларды қоса.

Ағзалар жүйесінің класы	Жиілігі
Инфекциялар және инфектациялар	<i>өте жиі:</i> несеп шығару жолдарының инфекциялары <i>жиі:</i> сепсис
Эндокриндік бұзылыстар	<i>жиі емес:</i> бүйрекүсті бездері функциясының жеткіліксіздігі
Метаболизм және зат алмасу тарапынан бұзылыстар	<i>өте жиі:</i> гипокалиемиа <i>жиі:</i> гипертриглицеридемиа
Жүрек тарапынан бұзылыстар	<i>жиі:</i> жүрек жеткіліксіздігі*, стенокардия, жүрекшелердің фибрилляциясы, тахикардия <i>жиі емес:</i> басқа аритмиялар <i>белгісіз:</i> миокард инфарктісі, QT аралығының ұзаруы
Тамырлық бұзылыстар	<i>өте жиі:</i> гипертензия
Тыныс жолдары, кеуде және көкірек қуысы тарапынан бұзылыстар	<i>сирек:</i> аллергиялық альвеолит ^a
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар	<i>өте жиі:</i> диарея <i>жиі:</i> диспепсия
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылыстар	<i>өте жиі:</i> аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы ^b <i>сирек:</i> фульминантты гепатит, жедел бүйрек жеткіліксіздігі
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылыстар	<i>жиі:</i> бөртпе
Қаңқа-бұлшық ет және дәнекер тіні тарапынан бұзылыстар	<i>жиі емес:</i> миопатия, рабдомиолиз
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылыстар	<i>жиі:</i> гематурия
Енгізілген жердегі жалпы бұзылулар мен бұзылыстар	<i>өте жиі:</i> шеткері ісіну
Жарақаттар, улану және ем-шаралық асқынулар	<i>жиі:</i> сынулар**

* Жүрек жеткіліксіздігі, сондай-ақ іркілген жүрек жеткіліксіздігін, сол жақ қарыншаның дисфункциясын және лықсыту фракциясының төмендеуін қамтиды.

** Сынулар остеонекрозды және патологиялық сынудан басқа барлық сынуларды қамтиды.

^a Постмаркетингтік тәжірибеден өздігінен келіп түскен хабарламалар.

^b Аланинаминотрансфераза және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауына мыналар кіреді: АЛТ деңгейінің жоғарылауы, АСТ деңгейінің жоғарылауы және бауыр функциясының бұзылуы.

Абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттерде мынадай 3 дәрежедегі жағымсыз әсерлер білінді: гипокалиемия 5%; несеп шығару жолдарының инфекциялары 2%, аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы 4%; гипертензия 6%, сынулар 2%; шеткері ісінулер, жүрек жеткіліксіздігі, жүрекшелер фибрилляциясы – әрқайсысы, 1%-дан. Гипертриглицеридемия және 3 дәрежедегі стенокардия пациенттердің <1%-да байқалды. 4 дәрежедегі келесі жағымсыз реакциялар пациенттердің <1%-да байқалды: несеп шығару жолдарының инфекциялары, аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, гипокалиемия, жүрек жеткіліксіздігі, жүрекшелердің фибрилляциясы және сынулар.

Гипертензия және гипокалиемия жағдайлары жиілігінің артқаны гормонға сезімтал топта (3011 зерттеуі) байқалды. Гипертензия 301 және 302 зерттеулеріндегі сәйкесінше 11.8%-бен және 20.2%-бен салыстырғанда, гормонға сезімтал топтағы (3011 зерттеуі) 36.7% пациентте байқалды.

Гипокалиемия 301 және 302 зерттеулеріндегі сәйкесінше 19.2% және 14.9%-бен салыстырғанда, гормонға сезімтал топта (3011 зерттеуі) 20.4% пациентте байқалды.

Жағымсыз реакциялардың жиілігі мен ауырлығы ECOG шкаласы бойынша жағдайының базалық көрсеткіші 2 балл құрайтын пациенттердің қосалқы тобында, сондай-ақ, егде жастағы пациенттерде (≥ 75 жас) жоғары болды.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жүрек-қантамыр реакциялары

3 фазадағы үш зерттеуден бақыланбайтын артериялық гипертензиясы, соңғы 6 ай бойы миокард инфарктісімен немесе артериялық тромбоз асқынуларымен қатар жүрген клиникалық мәнді жүрек ауруы, ауыр немесе тұрақсыз стенокардиясы немесе НҮНА жіктеуі бойынша III немесе IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (301 зерттеуі) немесе II-IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (3011 және 302 зерттеуі) немесе <50% жүрек лықсыту фракциясы бар пациенттер шығарылған. Зерттеуге қосылған барлық пациенттер (белсенді зат қабылдағандар да, плацебо қабылдағандар да) көбінесе диабетпен, миокард инфарктісімен, ми қан айналымының бұзылуымен және жүректің кенеттен тоқтауымен астасқан ЛГРГ аналогтарын пайдаланумен бірге андроген депривациялық ем қабылдаған. 3 фаза зерттеуінде абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттерде, плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, жүрек-қантамырлық жағымсыз реакциялар жиілігі: жүрекшелер фибрилляциясы 2.0%-ға қарама-қарсы 2.6%, тахикардия 1.0%-ға қарама-қарсы 1.9%,

стенокардия 0.8%-ға қарама-қарсы 1.7%, жүрек жеткіліксіздігі 0.2%-ға қарама-қарсы 0.7% және аритмиялар 0.5%-ға қарама-қарсы 0.7% құрады.

Гепатоуыттылық

Абиратерон ацетатымен ем қабылдаған пациенттерде АЛТ, АСТ және жалпы билирубин деңгейінің жоғарылауымен гепатоуыттану жағдайлары хабарланған. 3 фазадағы клиникалық зерттеулерде абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттердің шамамен 6%-ында, әдетте, емнің басталуынан кейінгі алғашқы 3 ай ішінде 3 және 4 дәрежедегі гепатоуыттылық (мысалы, АЛТ немесе АСТ >5 х ҚЖШ жоғарылауы немесе билирубиннің >1.5 х ҚЖШ жоғарылауы) білінді. 3011 зерттеуінде, 3 немесе 4 дәрежедегі гепатоуыттылық Зитига[®] препаратымен ем қабылдаған 8.4% пациентте байқалды. Он пациент гепатоуыттылық себебінен, Зитига[®] препаратын қабылдауды тоқтатты; олардың екеуінде 2 дәрежедегі гепатоуыттылық байқалды, алтауында 3 дәрежедегі гепатоуыттылық және екеуінде – 4 дәрежедегі гепатоуыттылық байқалды. Гепатоуыттылық салдарынан болатын өлім жағдайы 3011 зерттеуінде байқалған жоқ. 3 фазадағы клиникалық зерттеулерде АЛТ немесе АСТ деңгейі бастапқыда жоғары болған пациенттерде, емнің басында бауыр функциясының мәндері қалыпты болғандармен салыстырғанда, бауыр функциясы көрсеткіштерінің жоғарылауына бейімділік болды.

АЛТ немесе АСТ >5 х ҚЖШ жоғарылау немесе билирубиннің >3 х ҚЖШ жоғарылау деңгейі байқалғанда абиратерон ацетатын қабылдау уақытша тоқтады немесе тоқтатылды. Бауырдың функционалдық тестілері жоғарылаған екі жағдай болған. Бастапқы бауыр функциясы қалыпты осы екі пациентте АЛТ немесе АСТ 15-тен 40 дейін х ҚЖШ жоғарылауы және билирубин деңгейінің 2-ден 6 дейін х ҚЖШ жоғарылауы байқалған. Емді тоқтатудан кейін, аталған пациенттерде бауыр функциясының көрсеткіштері қалыпқа түскен және пациенттердің біреуіне бауырдың функционалдық көрсеткіштерінің жоғарылауынсыз қайталап ем жүргізілген. 302 зерттеуінде, 3 немесе 4 дәрежедегі АЛТ және АСТ деңгейлерінің жоғарылауы абиратерон ацетатымен ем алған 35 пациентте (6.5%) байқалды. Аминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, 3 науқасты (абиратерон ацетатының соңғы дозасынан кейін шамамен 3 апта өткенде бауырдың жаңа көп түрлі метастаздары бар екеуін және АСТ деңгейі жоғарылаған біреуін) қоспағанда, барлық пациенттерде жойылған. 3 фазадағы клиникалық зерттеулерде, АЛТ және АСТ деңгейінің жоғарылауы себепті емделуді тоқтату, абиратерон ацетатын қабылдаған 1.1% пациентте және плацебо қабылдаған 0.6% пациентте байқалған. Гепатоуыттылықтың себебінен өлімге ұшырау хабарламалары болмаған.

Клиникалық сынақтарда гепатоуыттылық қаупі бастапқы гепатиті немесе бауыр функциясының елеулі бұзылулары бар пациенттерді шығарып тастау арқылы жоққа тән азайды. 301 зерттеуінен АЛТ және АСТ бастапқы мәндері бауыр метастаздары болмағанда ≥ 2.5 х ҚЖШ және метастаздар болғанда >5 х ҚЖШ болатын пациенттер шығарылды. 3011 зерттеуінен АЛТ және АСТ бастапқы мәндері >2.5 Х ҚЖШ, билирубин >1.5 Х ҚЖШ

пациенттер немесе белсенді немесе симптоматикалық вирустық гепатиті немесе бауырдың созылмалы ауруы бар пациенттер; асциті немесе бауыр дисфункциясына қатысты қан ұюының салдарлы бұзылулары бар пациенттер шығарылды. 302 зерттеуінен бауыр метастаздары бар пациенттер және бастапқы АЛТ және АСТ ≥ 2.5 х ҚЖШ болатын пациенттер шығарылды. Клиникалық сынақтар өткізу кезінде бауыр функциясы көрсеткіштерінің ауытқулары дамыған пациенттерге емді тоқтатуға кеңес берілді және пациентте бауыр функциясының бастапқы мәндерге дейін қалыпқа түсуінен кейін ғана қайта емдеуге рұқсат етілді. АЛТ немесе АСТ >20 х ҚЖШ көрсеткіштері бар пациенттерді қайта емдеуге рұқсат етілмеген. Ондай пациенттерде қайта емдеу қауіпсіздігі белгісіз. Гепатоуыттану механизмі нақты түсініксіз.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- әйелдердегі жүктілік немесе ұрпақ өрбіту жасы;
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы (Чайлд-Пью жіктеуіне сай С класы)
- фруктоза тұқым қуалайтын жақпаушылығы, Ларр-лактаза ферментінің тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Абиратерон ацетатына ас ішудің ықпалы

Зитига[®] препаратын ас ішумен бір мезгілде қабылдау абиратерон ацетатының сіңуін едәуір арттырады. Тамақпен қабылданған Зитига[®] препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Зитига[®] препаратын тамақтану кезінде қабылдауға болмайды.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Абиратерон әсеріне басқа дәрілік заттардың ықпал ету қабілеті

СҮР3А4 күшті индукторы рифампицинмен 6 күн бойы күніне 600 мг алдын ала ем алып, соңынан абиратерон ацетатының 1 000 мг бір реттік дозасын қабылдаған дені сау пациенттердегі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуінің клиникалық зерттеуінде абиратерон АUC_∞ орташа плазмалық мәні 55% төмендеген. Абиратеронмен емделу кезінде СҮР3А4 күшті индукторларын (мысалы, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, шайқурай [*Hypericum perforatum*]) қолданбау керек, оларды емдік баламасы болмаған жағдайда ғана қолдануға болады.

Дені сау еріктілердегі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуінің жекелеген клиникалық зерттеуінде СҮР3А4 күшті тежегіші – кетоконазолмен бірге қолданғанда абиратерон фармакокинетикасына клиникалық мәнді ықпал етуі болмаған.

Басқа дәрілік заттар белсенділігіне ықпал ету қабілеті

Абиратерон дәрілік заттар метаболизміне қатысатын СҮР2D6 және СҮР2С8 бауыр ферменттерінің тежегіші болып табылады.

Бір мезгілде абиратерон ацетаты (преднизонды қоса) мен декстрометорфан (CYP2D6 субстратын) қолданғанда декстрометорфан AUC 2.9 есе, белсенді метаболит AUC 33% ұлғайған.

Зитига® препаратын CYP2D6 арқылы белсенділенетін немесе метаболизденетін дәрілік заттармен, атап айтқанда, емдік индексі тар дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау кезінде сақ болу керек. CYP2D6 арқылы метаболизденетін емдік индексі тар дәрілік препараттар дозасын азайту нұсқасын қарастыру қажет. CYP2D6 арқылы метаболизденетін дәрілік заттар мысалдарында метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, галоперидол, рисперидон, пропафенон, флекаинид, кодеин, оксикодон және трамадол қамтылады (соңғы үш препаратқа олардың ауыруды басуы белсенді метаболиттерін түзу үшін CYP2D6 қажет болады).

Дені сау тұлғаларда CYP2C8 ферментінің қатысуымен жүргізілген дәрілік өзара әрекеттесу зерттеуінде пиоглитазон мен абиратерон ацетатын бір реттік 1000 мг дозада қолдану пиоглитазон AUC 46% жоғарылауына және пиоглитазон M-III және M-IV әрбір белсенді метаболиті AUC мәнінің 10% төмендеуіне әкелді.

Алынған зерттеулер экспозициясының клиникалық мәнді ұлғаюының күтілмейтінін көрсетсе де, Зитига® препаратын көбінесе CYP2C8 арқылы шығарылатын препараттармен бірге қолданғанда емдік индексі тар CYP2C8 субстраттарымен байланысты уыттану белгілерінің бар-жоғын қадағалау қажет.

In vitro, негізгі метаболиттер - абиратерон сульфаты және абиратерон сульфатының N-оксиді бауырлық қармау OATP1B1 тасымалдағышын тежейді, соның салдарынан, OATP1B1 арқылы шығарылатын дәрілік заттар концентрациясының ұлғаюына әкелуі мүмкін. Тасымалдауға негізделген өзара әрекеттесуін растайтын клиникалық деректер жоқ.

QT аралығын ұзартатын препараттармен бірге қолдану

Андрогендікке қарсы ем QT аралығының ұзаруына әкелуі мүмкін болғандықтан, Зитига® препаратын QT аралығын ұзартатын дәрілік заттармен немесе аритмияға қарсы IA класты (мысалы, хинидин, дизопирамид) немесе III класты (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) дәрілік заттармен, метадон, моксифлоксацин, психозға қарсы препараттар сияқты және басқа «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны тудыруға қабілетті дәрілік заттармен бірге қолданған кезде сақ болу керек.

Спиринолактонмен бірге қолдану

Спиринолактон андрогендердің рецепторларымен байланысады және простат-спецификалық антигеннің (ПСА) деңгейлерін арттыруы мүмкін. Спиринолактонды Зитига® препаратымен бірге қолдану ұсынылмайды.

Айрықша нұсқаулар

Минералокортикоидтардың артық мөлшері салдарынан болатын артериялық гипертензия, гипокалиемия, сұйықтық іркілісі және жүрек жеткіліксіздігі

Зитига® препараты гипертензия, гипокалиемия және сұйықтық іркілісін туындатуы мүмкін, бұл симптомдар СҮР17 тежелісі нәтижесінде минералокортикоидтар деңгейінің өсу салдарынан болады. Бір мезгілде кортикостероидтар қабылдау адренокортикотропты гормонның (АКТГ) көтермелеуші әсерін азайтады, бұл осы қолайсыз құбылыстар жиілігі мен ауырлығының азаюына алып келеді.

Ауыр немесе тұрақсыз стенокардияға шалдыққан, миокард инфарктісін немесе қарыншалық аритмияны бастан өткерген, сондай-ақ бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде, артериялық қысым көтерілгенде, гипокалиемия дамығанда (мысалы, жүрек гликозидтерін қабылдайтын пациенттер) немесе сұйықтық іркілісінде жағдайы нашарлап кетуі мүмкін (мысалы, жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, ауыр немесе тұрақсыз стенокардиясы бар, миокард инфарктісін бастан өткерген немесе қарыншалық аритмиясы бар, сондай-ақ, бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде) науқастарды емдегенде сақтық таныту керек.

Зитига® препаратын анамнезінде жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек. Зитига® препаратымен жүргізілген 3 фазадағы зерттеулерден бақыланбайтын артериялық гипертензиясы, соңғы 6 ай ішінде миокард инфарктісімен немесе артериялық тромбоз асқынуларымен қатар жүрген клиникалық мәнді жүрек ауруы, ауыр немесе тұрақсыз стенокардиясы немесе NYHA жіктеуі бойынша III немесе IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (301 зерттеуі) немесе II - IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (3011 және 302 зерттеулері) немесе <50% жүрек лықсыту фракциясы бар пациенттер шығарылды. 3011 және 302 зерттеулерінен жүрекшелер фибрилляциясы немесе дәрі-дәрмектік емді талап ететін басқа жүрек аритмиясы бар пациенттер шығарылды. Сол жақ қарыншаның <50% жүрек лықсыту фракциясы немесе NYHA жіктеуі бойынша III немесе IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (301 зерттеуінде) немесе NYHA жіктеуі бойынша II-IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі (3011 және 302 зерттеулерінде) бар пациенттер үшін қауіпсіздігі анықталмаған.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің елеулі қаупі бар (мысалы, анамнезінде жүрек жеткіліксіздігі, бақыланбайтын гипертензиясы немесе ишемиялық жүрек ауруы бар) пациенттерді емдеуге дейін жүрек функциясын бағалау (мысалы, эхокардиография) қажет. Зитига® препаратымен емделуге дейін жүрек жеткіліксіздігіне ем жүргізіліп, жүрек функциясы оңтайландырылуы тиіс.

Гипертензия, гипокалиемия және сұйықтық іркілісі әріқарай бақылаумен түзетілуі тиіс. Емделу кезінде артериялық қысымға, қан сарысуындағы калий деңгейіне, сұйықтық іркілісіне (дене салмағын қосу, шеткері ісінулер) және іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің басқа белгілері мен симптомдарына үш ай бойы әр екі апта сайын, артынан ай сайын мониторинг өткізу керек, ал қалып шегінен ауытқулар түзетілуі тиіс. QT аралығының ұзаруы Зитига® препаратымен емдеу гипокалиемиямен қатар

жүрген пациенттерде байқалды. Клиникалық көрсетілімдерге сәйкес жүрек функциясын бағалап, тиісті ем тағайындау, ал егер жүрек функциясының клиникалық елеулі нашарлауы болса, Зитига® препаратымен емдеуді тоқтатуды қарастыру қажет.

Гепатоуыттылық және бауыр функциясының бұзылулары

Бақыланатын клиникалық зерттеу жүргізілгенде емді тоқтатуға немесе дозаны түзетуге әкелген бауыр ферменттері деңгейінің елеулі жоғарылауы білінді. Емдеуді бастар алдында қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейін бағалау керек, бұл талдау емнің бастапқы үш айында әр екі апта сайын және ары қарай ай сайын орындалу керек. Гепатоуыттылықтың клиникалық симптомдары немесе белгілері пайда болса, кідірмей, қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейлерін өлшеу керек. Егер емдеудің кез келген сатысында АЛТ немесе АСТ деңгейлері қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе артық мәндерге дейін жоғарыласа, тез арада емдеуді тоқтату және бауыр функциясын мұқият бақылау керек. Емдеуді тек, бауырдың функционалдық сынамалары пациенттегі бастапқы мәндеріне дейін қалпына келгеннен кейін және төмендетілген дозасын қолданумен ғана қайта бастауға жол беріледі.

Егер пациентте емдеудің кез келген сатысында ауыр гепатоуыттылық (АЛТ немесе АСТ деңгейлері қалыптың жоғарғы шегінен 20 есе асып артық) дамыса, емдеуді тоқтату және ол пациентке қайталап ем жүргізбеу керек.

Зитига® препаратын белсенді немесе симптоматикалық вирусты гепатиті бар пациенттерде пайдалану деректері жоқ.

Абиратерон ацетатының көп реттік дозаларының бауыр функциясының бұзылуы орташа немесе ауыр пациенттерге (Чайлд-Пью жіктеуіне сай В немесе С класы) тағайындалу кезіндегі клиникалық қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ. Зитига® препаратын пайдасы ықтимал қауіптен анық басым болатын бауыр функциясының бұзылуы орташа пациенттерде пайдалану мұқият бағалануы тиіс. Зитига® препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде пайдаланылмауы тиіс.

Препаратты постмаркетингтік қолдану кезінде кейбіреуі өліммен аяқталған жедел бауыр жеткіліксіздігі мен фульминантты гепатиттің сирек жағдайлары білінді.

Глюкокортикостероидтарды тоқтату және стресс жағдайларын басу

Преднизонды немесе преднизолонды тоқтату кезінде сақтық танытып, бүйрекүсті бездері қыртысы функциясының жеткіліксіздік белгілерін бақылап отыру керек. Егер глюкокортикостероидтарды тоқтатқаннан кейін Зитига® препаратын қолдану жалғаса берсе, пациенттер минералокортикоидтар мөлшерінің шамадан артуы симптомдарының болуына қатысты қадағалануы тиіс. Преднизон немесе преднизолонды қабылдап жүрген, әдеттен тыс стресс жағдайларының әсеріне ұшыраған пациенттерге, стресс оқиғасының алдында, кезінде және одан кейін глюкокортикостероидтардың жоғары дозасы қажет болуы мүмкін.

Тері тінінің тығыздығы

Сүйек тіні тығыздығының төмендеуі қуықасты безінің үдемелі метастазды обыры бар ерлерде орын алуы мүмкін. Бұл әсері Зитига® препаратын глюкокортикоидтармен біріктіріп пайдаланғанда күшеюі мүмкін.

Анамнездегі кетоконазол пайдаланылуы

Бұрын қуықасты безінің обырын емдеу аясында кетоконазолды қабылдаған пациенттерде клиникалық жауап деңгейінің төмендігі байқалуы мүмкін.

Гипергликемия

Глюкокортикоидтарды пайдалану гипергликемияны күшейтуі мүмкін, осы себепті, қант диабеті бар пациенттерде қандағы глюкоза деңгейін жиірек өлшеп отыру керек.

Химиялық еммен бірге пайдалану

Зитига® препаратын цитоуытты химиялық еммен біріктіріп қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қосымша заттарды көтере алмаушылық

Аталған дәрілік зат құрамында лактоза бар. Галактозаны көтере алмаушылықпен, лактаза жеткіліксіздігімен немесе глюкоза және галактозаның мальабсорбция синдромымен байланысты сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар пациенттер бұл препаратты қабылдамауы тиіс. Сондай-ақ бұл дәрілік зат құрамында төрт таблеткадан тұратын дозасына 1 ммольден көп (немесе 27.2 мг) натрий бар. Ол натрий мөлшері төмен диета ұстанатын пациенттерде ескерілу керек.

Ықтимал қауіптер

Зитига® препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерді қоса, қуықасты безінің метастазды обыры бар ерлерде анемия және сексуалдық дисфункция дамуы мүмкін.

Жүкті әйелдер немесе жүкті болуға қабілетті әйелдер препаратпен қолғапсыз жұмыс істемеуі тиіс.

Қаңқа-бұлшықет жүйесіне әсерлері

Зитига® препаратын қабылдаған пациенттерде миопатия жағдайлары байқалған. Кейбір пациенттерде бүйрек жеткіліксіздігімен болатын рабдомиолиз байқалған. Аталған әсерлер көптеген жағдайларда емделудің бірінші айында дамыған және Зитига® препаратын қолдануды тоқтатудан кейін басылған. Миопатия/рабдомиолиз туғызуға қабілетті дәрілік препараттармен бірге ем қабылдап жүрген пациенттерде сақтық танытуға кеңес беріледі.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Емдік әсерінің төмендеу қаупі себепті, Зитига® препаратымен емделу кезінде СҮР3А4 күшті индукторларының қолданылуын болдырмау керек, оларды емдік баламасы болмаған жағдайда ғана қолдануға жол беріледі.

Бала туатын жастағы әйелдер

Зитига® препараты әйелдерде қолдануға арналмаған.

Ерлер мен әйелдердегі контрацепция

Абиратерон немесе оның метаболиттерінің шәуһетте болуы белгісіз. Егер жүкті әйелмен жыныстық қатынас жоспарланса, мүшеқап пайдалану

қажет. Егер ұрпақ өрбітетін жастағы әйелмен жыныстық қатынас жоспарланса, контрацепцияның басқа тиімді әдістерімен қатар мүшеқап пайдалану қажет.

Жүктілік

Зитига® препараты әйелдерге қолдануға арналмаған. Абиратерон ацетатын жүкті әйелдерге немесе жүкті болуы ықтимал әйелдерге қолдануға болмайды.

Лактация

Зитига® препараты әйелдерге қолдануға арналмаған.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Зитига® препараты көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне қолайсыз ықпалын тигізбейді.

Артық дозалануы

Адамдардың Зитига® препаратымен артық дозалану жағдайлары туралы ақпарат шектеулі. Арнайы антидоты жоқ. Артық дозаланған жағдайда қабылдауды тоқтату, сондай-ақ аритмия, гипокалиемия және сұйықтық іркілісінің белгілері мен симптомдарына мониторинг жасауды қоса, жалпы демеу шараларын қабылдау керек. Бауыр функциясын да бақылап отыру керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың ашып алуынан қорғайтын жүйесі бар полипропилен қақпақпен тығындалған тығыздығы жоғары полиэтилен құтыда 120 таблеткадан.

Бір құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Патеон Инк., Миссиссага, Канада

2100 Синтекс Корт, Миссиссага, Онтарио, L5N 7K9, Канада

Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com