

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «25» мая 2018 г.
№ N015255

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Зитига®

Торговое название

Зитига®

Международное непатентованное название

Абиратерон

Лекарственная форма

Таблетки 250 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - абиратерона ацетат 250 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон (К29/К32), натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью от белого до почти белого цвета, с гравировкой на одной стороне «AA250».

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые гормональные препараты. Гормонов антагонисты и их аналоги. Прочие антагонисты гормонов. Абиратерон.

АТХ L02BX03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика абиратерона ацетата и абиратерона была изучена у здоровых, у больных с поздними стадиями метастатического рака предстательной железы и у неонкологических пациентов, с почечной или печеночной недостаточностью. Абиратерона ацетат *in vivo* быстро

превращается в абиратерон, который является ингибитором биосинтеза андрогенов.

Всасывание

При пероральном приёме абиратерона ацетата натошак, время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 2 часа.

Приём абиратерона ацетата с пищей, по сравнению с приёмом данного препарата натошак, приводит к 10-кратному увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 17-кратному увеличению максимальной концентрации (C_{max}) абиратерона в зависимости от содержания жира в пище. Принимая во внимание нормальное разнообразие состава пищи, прием препарата Зитига® с пищей обладает способностью оказывать разнообразное системное воздействие. Поэтому, препарат Зитига® нельзя принимать во время еды.

Распределение

Связывание меченого ^{14}C -абиратерона с белками плазмы крови человека составляет 99.8%. Кажущийся объём распределения составляет 5.630 л, что свидетельствует о том, что абиратерон широко распределяется в периферических тканях.

Метаболизм

После перорального приёма ^{14}C -абиратерона ацетата в капсулах, абиратерона ацетат гидролизуется до абиратерона, который впоследствии метаболизируется, включая сульфатирование, гидроксилирование и окисление, главным образом, в печени. Большая часть циркулирующего ^{14}C -абиратерона ацетата (примерно 92%) обнаруживается в форме метаболитов абиратерона. Из 15 поддающихся обнаружению метаболитов, 2 основных метаболита, абиратерона сульфат и N-оксид абиратерона сульфат, дают 43% общей радиоактивности каждый.

Выведение

По данным исследований, проведенных с участием здоровых, средний период полувыведения абиратерона в плазме составляет приблизительно 15 часов. После перорального приёма меченого ^{14}C -абиратерона ацетата в дозе 1000 мг, около 88% радиоактивной дозы выводилось через кишечник и 5% почками. Основными веществами, представленными в кале, являются неизмененный абиратерона ацетат и абиратерон (приблизительно 55% и 22% принятой дозы соответственно).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика абиратерона ацетата изучалась у пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и умеренной степени (Чайлд-Пью Класс А и В, соответственно) и у здоровых. Системное воздействие абиратерона после однократного приёма в дозе 1000 мг увеличивалось на 11% у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности и на 260% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности. Средний период полувыведения абиратерона увеличивается до 18 часов у пациентов с лёгкой степенью печеночной недостаточности и до 19 часов у пациентов с умеренной степенью печёночной недостаточности. У

пациентов с ранее выявленной печеночной недостаточностью лёгкой степени, корректировка дозы не требуется. Применение препарата Зитига® следует тщательно оценивать у пациентов с умеренным нарушением функции печени, для которых польза должна однозначно превосходить возможный риск. Препарат Зитига® не должен использоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Пациентам, у которых в процессе терапии препаратом развилась гепатотоксичность, может потребоваться временная отмена препарата и коррекция дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Было проведено сравнение фармакокинетики абиратерона ацетата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе и у пациентов без нарушения функции почек. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе не было отмечено увеличения системного воздействия абиратерона после однократной пероральной дозы 1000 мг. Использование препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не требует снижения дозы. Однако, следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют.

Фармакодинамика

Механизм действия

Абиратерона ацетат в условиях *in vivo* превращается в абиратерон, ингибитор биосинтеза андрогенов. Абиратерон селективно ингибирует фермент 17 α -гидроксилазу/C17,20-лиазу (CYP17). Данный фермент экспрессируется и необходим для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17 α -гидроксилирования и разрыва связи C17,20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион, соответственно. Торможение активности CYP17 также сопровождается усилением синтеза минералокортикоидов в надпочечниках.

Андроген-чувствительный рак предстательной железы реагирует на лечение, снижающее уровень андрогенов. Антиандрогенная терапия, например, применени агонистов ЛГРГ (лютеинизирующего гормона релизинг-гормон) или орхиэктомия, ослабляют синтез андрогенов в яичках, но не влияет на синтез андрогенов надпочечниками и в опухоли. Использование препарата Зитига® в сочетании с агонистами ЛГРГ (или орхиэктомией) снижает уровень тестостерона в сыворотке крови до уровня ниже порога определения.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Зитига® снижает концентрацию тестостерона и других андрогенов в сыворотке крови до уровней, которые ниже достигнутых при использовании агонистов ЛГРГ или после орхиэктомии. Это является

результатом селективного ингибирования фермента CYP17, который необходим для биосинтеза андрогенов. Простатспецифический антиген (ПСА) служит биомаркером у пациентов с раком предстательной железы.

Показания к применению

Препарат Зитига® в комбинации с преднизоном или преднизолоном показан:

- для лечения впервые диагностированного метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) с высоким риском, у взрослых мужчин, в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ);
- для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) у взрослых мужчин с отсутствием симптомов или с легкой симптоматикой после неудачной антиандрогенной терапии, которым клинически пока не показана химиотерапия;
- для лечения мКРРПЖ у взрослых мужчин, прогрессирующего во время или после применения химиотерапии на основе доцетаксела.

Способ применения и дозы

Данный лекарственный препарат должен назначаться соответствующим медицинским работником.

Способ применения

Препарат Зитига® предназначен для приема внутрь.

Препарат Зитига® следует принимать, как минимум, через два часа после приема пищи и нельзя принимать пищу, как минимум, в течение одного часа после приёма таблеток. Таблетку следует глотать целиком, запивая водой.

Дозы

Рекомендуемая доза составляет 1000 мг (четыре таблетки по 250 мг) в виде однократной суточной дозы, которая не должна приниматься совместно с пищей. Прием таблеток с пищей увеличивает системные концентрации абиратерона.

Дозировка преднизона или преднизолона

При лечении мГЧРПЖ, препарат Зитига® применяется совместно с 5 мг/день преднизона или преднизолонона.

При лечении мКРРПЖ, препарат Зитига® применяется совместно с 10 мг/день преднизона или преднизолонона.

Во время лечения пациентов, которым не была проведена хирургическая кастрация, должна быть продолжена лекарственная кастрация с помощью аналога лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ).

Рекомендуемый мониторинг

До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать

ежемесячно. Однако у пациентов со значимым риском застойной сердечной недостаточности мониторинг следует проводить каждые 2 недели на протяжении первых трех месяцев лечения и затем – ежемесячно.

У пациентов с уже существующей гипокалиемией или у тех, у кого гипокалиемия развивается во время лечения препаратом Зитига[®], необходимо поддержание уровня калия ≥ 4.0 мМ.

У пациентов, у которых развиваются проявления токсичности ≥ 3 степени, включая гипертензию, гипокалиемию, отек и другие неминералокортикоидные проявления токсичности, лечение следует приостановить и назначить надлежащее медикаментозное лечение. Лечение препаратом Зитига[®] не следует возобновлять до тех пор, пока симптомы токсичности не снизятся до 1 степени или до исходного уровня. В случае пропуска приема суточной дозы препарата Зитига[®], преднизона или преднизолона лечение должно быть продолжено на следующий день с обычной суточной дозой.

Гепатотоксичность

Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы), терапию следует прекратить немедленно. Повторную терапию у пациентов с нормализовавшимися показателями функции печени можно начать со сниженной дозой, составляющей 500 мг (две таблетки по 250 мг) один раз в день. В этом случае, контроль активности сывороточных трансаминаз должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме в дозе 500 мг, терапию препаратом Зитига[®] следует прекратить.

Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (уровень аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига[®] следует отменить, и не подвергать данного пациента терапии повторно.

Нарушение функции печени

У пациентов с ранее выявленной печеночной недостаточностью лёгкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) корректировка дозы не требуется. Было показано, что умеренное нарушение функции печени (класс В согласно классификации по Чайлд-Пью) увеличивает системное воздействие абиратерона приблизительно в четыре раза после перорального приема однократных доз абиратерона ацетата, равных 1000 мг. Отсутствуют данные о клинической безопасности и эффективности многократных доз абиратерона ацетата при их назначении пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (класс В или С согласно классификации по Чайлд-Пью). Какая-либо коррекция дозы не может быть спрогнозирована. Следует тщательно оценивать использование препарата Зитига[®] у пациентов с умеренным нарушением

функции печени, для которых польза должна однозначно превосходить возможный риск. Препарат Зитига® не должен применяться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Не требуется какой-либо коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек. Однако, отсутствует клинический опыт применения у пациентов с раком предстательной железы и тяжелым нарушением функции почек. При применении у данной группы пациентов рекомендуется соблюдать осторожность.

Дети

Соответствующий опыт применения препарата Зитига® в детской популяции отсутствует.

Побочные действия

При анализе побочных реакций комбинированных исследований 3 фазы с препаратом Зитига® у 10% пациентов отмечались следующие побочные реакции: периферический отек, гипокалиемия, гипертензия, инфекция мочеполовых органов, повышение уровней аланинаминотрансферазы и/или аспаратаминотрансферазы. Другие важные побочные действия включают нарушения со стороны сердца, гепатотоксичность, переломы и аллергический альвеолит.

Зитига® может стать причиной гипертензии, гипокалиемии и задержки жидкости как фармакодинамического следствия его механизма действия. В исследованиях 3 фазы, ожидаемые минералокортикоидные побочные реакции чаще встречались у пациентов, получавших абиратерона ацетат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: гипокалиемия 18% против 8%, гипертензия 22% против 16%, задержка жидкости (периферические отеки) 23% против 17%, соответственно. У пациентов, получавших абиратерона ацетат, случаи гипокалиемии 3 и 4 степени наблюдались у 6% и 2% пациентов, случаи гипертензии 3 и 4 степени наблюдались у 8% и 5% пациентов и случаи задержки жидкости (периферического отека) 3 и 4 степени наблюдались у 1% и 1% пациентов, соответственно. Минералокортикоидные реакции, как правило, легко разрешались при соответствующем лечении. Одновременное применение с кортикостероидами уменьшает частоту и тяжесть этих побочных реакций. В исследованиях у пациентов с прогрессирующим метастатическим раком предстательной железы, которые применяли аналог лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон (ЛГРГ), или с ранее проведенной орхиэктомией, препарат Зитига® применялся в дозе 1000 мг в день в сочетании с низкой дозой преднизона или преднизолона (5 или 10 мг в день, в зависимости от показания).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время клинических исследований и при пост-маркетинговом применении, систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто от

($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$) и неизвестной частоты (частоту невозможно оценить из доступных данных).

В пределах каждой категории частоты побочные действия представлены в порядке снижения степени тяжести.

Класс системы органов	Частота
Инфекции и инфектации	<i>очень часто</i> : инфекции мочевыводящих путей <i>часто</i> : сепсис
Эндокринные нарушения	<i>нечасто</i> : недостаточность функции надпочечников
Нарушения со стороны метаболизма и обмена веществ	<i>очень часто</i> : гипокалиемия <i>часто</i> : гипертриглицеридемия
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i> : сердечная недостаточность*, стенокардия, фибрилляция предсердий, тахикардия <i>нечасто</i> : другие аритмии <i>неизвестно</i> : инфаркт миокарда, удлинение интервала QT
Сосудистые нарушения	<i>очень часто</i> : гипертензия
Нарушения со стороны дыхательных путей, грудной клетки и средостения	<i>редко</i> : аллергический альвеолит ^a
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>очень часто</i> : диарея <i>часто</i> : диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>очень часто</i> : повышение уровня аланинаминотрансферазы и/или повышение ^b уровня аспартатаминотрансферазы <i>редко</i> : фульминантный гепатит, острая печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>часто</i> : сыпь
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>нечасто</i> : миопатия, рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>часто</i> : гематурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>очень часто</i> : периферический отек
Травмы, отравления и процедурные осложнения	<i>часто</i> : переломы**

* Сердечная недостаточность, также включает застойную сердечную недостаточность, дисфункцию левого желудочка и снижение фракции выброса.

** Переломы включают остеонекроз и все переломы за исключением патологического перелома.

^a Спонтанные отчеты из пост-маркетингового опыта.

^b Повышение уровня аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы включает: повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ и нарушение функции печени.

Следующие побочные действия 3 степени отмечались у пациентов принимавших абиратерона ацетат: гипокалиемия 5%; инфекции

мочевыводящих путей 2%, повышение уровня аланинаминотрансферазы и/или повышение уровня аспартатаминотрансферазы 4%; гипертензия 6%, переломы 2%; периферические отеки, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий – по 1% каждый. Гипертриглицеридемия и стенокардия 3 степени наблюдались у <1% пациентов. Следующие побочные реакции 4 степени наблюдались у <1% пациентов: инфекции мочевыводящих путей, повышение уровня аланинаминотрансферазы и/или повышение уровня аспартатаминотрансферазы, гипокалиемия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и переломы.

Большая частота случаев гипертензии и гипокалиемии наблюдалась в гормоночувствительной группе (исследование 3011). Гипертензия отмечалась у 36.7% пациентов в гормоночувствительной группе (исследование 3011), по сравнению с 11.8% и 20.2% в исследованиях 301 и 302, соответственно.

Гипокалиемия наблюдалась у 20.4% пациентов в гормоночувствительной группе (исследование 3011) по сравнению с 19.2% и 14.9% в исследованиях 301 и 302, соответственно).

Частота и тяжесть побочных реакций была выше в подгруппе пациентов с базовым показателем состояния по шкале ECOG 2 балла, а также у пожилых пациентов (≥ 75 лет).

Описание отдельных побочных реакций

Сердечно-сосудистые реакции

Из трех исследований 3 фазы были исключены пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, клинически значимым заболеванием сердца, сопровождавшимся инфарктом миокарда или артериальными тромботическими осложнениями в течение последних 6 месяцев, тяжелой или нестабильной стенокардией, или сердечной недостаточностью функционального класса III или IV по классификации NYHA (исследование 301) или сердечной недостаточностью функционального класса II-IV (исследование 3011 и 302) или фракцией сердечного выброса <50%. Все пациенты, включенные в исследование (как принимавшие активное вещество, так и принимавшие плацебо) принимали совместную андроген депривационную терапию, преимущественно с использованием аналогов ЛГРГ, который ассоциировался с диабетом, инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения и внезапной остановкой сердца. Частота сердечно-сосудистых побочных реакций в исследовании 3 фазы у пациентов, принимавших абиратерона ацетат в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо составляла следующее: фибрилляция предсердий 2.6% против 2.0%, тахикардия 1.9% против 1.0%, стенокардия 1.7% против 0.8%, сердечная недостаточность 0.7% против 0.2% и аритмии 0.7% против 0.5%.

Гепатотоксичность

Сообщалось о случаях гепатотоксичности с повышением уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина у пациентов, принимавших лечение абиратерона ацетатом. В клинических исследованиях 3 фазы примерно у 6% пациентов,

получавших абиратерона ацетат, как правило, в течение первых 3 месяцев после начала лечения, отмечалась гепатотоксичность 3 и 4 степени (например, повышение АЛТ или АСТ >5 x ВГН или повышение билирубина >1.5 x ВГН). В исследовании 3011, гепатотоксичность 3 или 4 наблюдалась у 8.4% пациентов, получавших лечение препаратом Зитига[®]. Десять пациентов прекратили прием препарата Зитига[®] по причине гепатотоксичности; у двоих отмечалась гепатотоксичность 2 степени, у шести отмечалась гепатотоксичность 3 степени и у двоих – гепатотоксичность 4 степени. Смертность по причине гепатотоксичности в исследовании 3011 не отмечалась. В клинических исследованиях 3 фазы, пациенты, которые имели повышенный исходный уровень АЛТ или АСТ, были более склонны к повышению показателей функции печени, по сравнению с теми, которые имели нормальные значения функции печени в начале терапии. При наблюдении повышения уровня АЛТ или АСТ >5 x ВГН, или повышении билирубина >3 x ВГН, прием абиратерона ацетата приостанавливался или прекращался. Было отмечено два случая увеличения функциональных тестов печени. У этих двух пациентов с нормальной исходной функцией печени наблюдалось повышение АЛТ или АСТ от 15 до 40 x ВГН и повышение уровня билирубина от 2 до 6 x ВГН. После прекращения лечения, у данных пациентов нормализовались показатели функции печени и один из пациентов был подвергнут повторной терапии без повышения функциональных показателей печени. В исследовании 302, повышение уровней АЛТ и АСТ 3 или 4 степени наблюдалось у 35 (6.5%) пациентов, получавших лечение абиратерона ацетатом. Повышение уровня аминотрансферазы было устранено у всех пациентов, за исключением 3 больных (двое с новыми множественными метастазами печени и один с повышением уровня АСТ примерно через 3 недели после последней дозы абиратерона ацетата). В клинических исследованиях 3 фазы, прекращение лечения в связи с повышением уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 1.1% пациентов, получавших абиратерона ацетат и 0.6% пациентов, получавших плацебо; сообщений о смерти по причине гепатотоксичности не отмечалось.

В клинических испытаниях, риск гепатотоксичности минимизировался путем исключения пациентов с исходным гепатитом или значительными нарушениями функции печени. В исследовании 301 были исключены пациенты с исходными значениями АЛТ и АСТ ≥ 2.5 x ВГН при отсутствии метастазов в печени и >5 x ВГН при наличии метастазов печени. Из исследования 3011 были исключены пациенты с исходными значениями АЛТ и АСТ >2.5 X ВГН, билирубина >1.5 X ВГН или пациенты с активным или симптоматическим вирусным гепатитом или хроническим заболеванием печени; асцитом или вторичными по отношению к дисфункции печени нарушениями свертываемости крови. Из исследования 302 были исключены пациенты с метастазами в печени и пациенты с исходной АЛТ и АСТ ≥ 2.5 x ВГН. Пациентам, у которых развивались отклонения показателей функции печени во время проведения

клинических испытаний рекомендовалось прерывание лечения и повторное лечение разрешалось только после нормализации функции печени до исходных значений пациента. Пациенты с показателями АЛТ или АСТ >20 x ВГН не допускались к повторной терапии. Безопасность повторного лечения у таких пациентов неизвестна. Механизм гепатотоксичности до конца не понятен.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ;
- беременность и репродуктивный возраст у женщин;
- тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Ларр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Влияние пищи на абиратерона ацетат

Прием препарата Зитига® одновременно с пищей значительно увеличивает всасывание абиратерона ацетата. Эффективность и безопасность препарата Зитига®, принятого с пищей, не установлена. Препарат Зитига® не следует принимать во время еды.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Способность других лекарственных средств оказывать влияние на действие абиратерона

В клиническом исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых, получавших предварительную терапию сильным индуктором CYP3A4, рифампицином, дозировкой 600 мг в день в течение 6 дней, с последующим приемом однократной дозы абиратерона ацетата 1 000 мг, среднее плазменное значение абиратерона AUC_{∞} было снижено на 55%. Во время лечения абиратероном следует избегать применения сильных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, зверобой [*Hypericum perforatum*]), их применение допустимо только в случае отсутствия терапевтической альтернативы.

В отдельном клиническом исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых, совместное применение с кетоконазолом, сильным ингибитором CYP3A4, не обнаружено клинически значимого влияния на фармакокинетику абиратерона.

Способность оказывать влияние на активность других лекарственных средств

Абиратерон является ингибитором печеночных ферментов CYP2D6 и CYP2C8, участвующих в метаболизме лекарственных средств.

При одновременном применении абиратерона ацетата (плюс преднизон) и декстрометорфана (субстрата CYP2D6) AUC декстрометорфана

увеличивалась в 2.9 раза, AUC₂₄ декстрорфана активного метаболита декстрометорфана, увеличивалась на 33%.

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Зитига® одновременно с лекарственными средствами, которые активируются или метаболизируются CYP2D6, в частности, с лекарственными средствами, которые имеют узкий терапевтический индекс. Необходимо рассмотреть вариант снижения дозы лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются CYP2D6. Примеры лекарственных средств, которые метаболизируются CYP2D6, включают метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, галоперидол, рисперидон, пропafenон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол (последним трем препаратам требуется CYP2D6 для образования их активных анальгезирующих метаболитов).

В исследовании лекарственного взаимодействия, с участием фермента CYP2C8 у здоровых, совместное применение пиоглитазона и абиратерона ацетата в разовой дозе 1000 мг, приводило к повышению AUC пиоглитазона на 46%, и снижению AUC каждого активного метаболита пиоглитазона M-III и M-IV на 10%.

Хотя полученные результаты показывают, что клинически значимого увеличения в экспозиции не ожидается, при совместном применении препарата Зитига® с препаратами, преимущественно выводимыми CYP2C8, необходимо наблюдение на наличие признаков токсичности, связанных с субстратами CYP2C8, имеющих узкий терапевтический индекс.

In vitro, основные метаболиты абиратерона сульфата и N-оксид абиратерона сульфата ингибируют переносчик печеночного захвата OATP1B1 и, как следствие, могут привести к увеличению концентрации лекарственных средств, которые выводятся OATP1B1. Клинические данные, подтверждающие взаимодействия, основанные на переносе, отсутствуют.

Применение с препаратами, удлиняющими интервал QT

Поскольку антиандрогенная терапия может привести к удлинению интервала QT, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата Зитига® с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT или лекарственными средствами способными вызывать желудочковую тахикардию по типу «пируэт», таких как, антиаритмические лекарственные средства класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты и др.

Применение со спиронолактоном

Спиронолактон связывается с рецепторами андрогенов и может увеличить уровни простат-специфического антигена (ПСА). Применение спиронолактона с препаратом Зитига® не рекомендуется.

Особые указания

Артериальная гипертензия, гипокалиемия, задержка жидкости и сердечная недостаточность вследствие избытка минералокортикоидов

Препарат Зитига® может вызывать гипертензию, гипокалиемию и задержку жидкости, эти симптомы являются следствием роста уровня минералокортикоидов в результате ингибирования СYP17. Одновременный приём кортикостероидов уменьшает стимулирующее действие адренкортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к снижению частоты и тяжести этих неблагоприятных явлений. Следует соблюдать осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления, развитии гипокалиемии (например, пациенты, принимающие сердечные гликозиды) или при задержке жидкости (например, у пациентов с сердечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой или нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией, а также с тяжелой почечной недостаточностью).

Препарат Зитига® следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Из исследований 3 фазы, проведенных с препаратом Зитига®, были исключены пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, клинически значимым заболеванием сердца, сопровождавшимся инфарктом миокарда или артериальными тромботическими осложнениями в последние 6 месяцев, тяжелой или нестабильной стенокардией, или сердечной недостаточностью функционального класса III или IV по классификации NYHA (исследование 301) или сердечной недостаточностью функционального класса II-IV (исследования 3011 и 302) или фракцией сердечного выброса <50%. Из исследований 3011 и 302 были исключены пациенты с фибрилляцией предсердий или другой сердечной аритмией, требующей медикаментозной терапии. Безопасность для пациентов с фракцией выброса левого желудочка <50% или сердечной недостаточностью функционального класса III или IV по классификации NYHA (в исследовании 301) или сердечной недостаточностью функционального класса II-IV по классификации NYHA (в исследованиях 3011 и 302), не установлена.

До лечения пациентов со значимым риском застойной сердечной недостаточности (например, с наличием в анамнезе сердечной недостаточности, неконтролируемой гипертензии или ишемической болезни сердца) необходима оценка функции сердца (например, эхокардиография). До лечения препаратом Зитига® должно быть проведено лечение сердечной недостаточности и оптимизирована функция сердца. Гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости должны быть скорректированы, с дальнейшим контролем. Во время лечения следует осуществлять мониторинг артериального давления, уровня калия в сыворотке крови, задержки жидкости (прибавка массы тела, периферические отеки) и других признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности каждые две недели в течение трех месяцев, а

затем – ежемесячно, а отклонения от нормы должны быть скорректированы. Удлинение интервала QT наблюдалось у пациентов, у которых лечение препаратом Зитига® сопровождалось гипокалиемией. Необходимо оценить функцию сердца в соответствии с клиническими показаниями, назначить надлежащее лечение и рассмотреть прекращение лечения препаратом Зитига®, если имеется клинически значимое ухудшение функции сердца.

Гепатотоксичность и нарушения функции печени

Значимое повышение уровня печеночных ферментов, которое приводило к прекращению лечения или коррекции дозы отмечалось при проведении контролируемого клинического исследования. Перед началом лечения следует оценить уровень трансаминаз в сыворотке крови, этот же анализ следует выполнять каждые две недели в течение первых трёх месяцев лечения и в дальнейшем ежемесячно. При появлении клинических симптомов или признаков гепатотоксичности, следует незамедлительно измерить уровни трансаминаз в сыворотке крови. Если на любом этапе лечения, уровни АЛТ или АСТ повышаются до значений 5-кратно превышающих верхнюю границу нормы, следует незамедлительно прекратить терапию и тщательно контролировать функцию печени. Возобновление терапии допустимо только после восстановления функциональных проб печени до исходных значений пациента и с применением сниженной дозы.

В случае, если у пациента на любом этапе лечения развивается тяжёлая гепатотоксичность (уровни АЛТ или АСТ в 20 раз превышают верхнюю границу нормы), следует прекратить лечение и не подвергать данного пациента терапии повторной терапии.

Данные об использовании препарат Зитига® у пациентов с активным или симптоматическим вирусным гепатитом отсутствуют.

Отсутствуют данные о клинической безопасности и эффективности многократных доз абиратерона ацетата при их назначении пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (класс В или С согласно классификации по Чайлд-Пью). Применение препарата Зитига® должно тщательно оцениваться у пациентов с умеренным нарушением функции печени, для которых польза должна однозначно превосходить возможный риск. Препарат Зитига® не должен использоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

При постмаркетинговом применении препарата отмечались редкие случаи острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита, некоторые с летальным исходом.

Отмена глюкокортикостероидов и купирование стрессовых ситуаций

При отмене преднизона или преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикостероидов, пациенты должны наблюдаться на наличие симптомов избытка минералокортикоидов. Пациентам,

получающим преднизон или преднизолон, находившимся под влиянием непривычных стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации.

Плотность костной ткани

Снижение плотности костной ткани может иметь место у мужчин с метастатическим прогрессирующим раком предстательной железы. Данный эффект может усиливаться при использовании препарата Зитига® в сочетании с глюкокортикоидами.

Использование кетоконазола в анамнезе

У пациентов, которые ранее получали кетоконазол в рамках лечения рака предстательной железы, может наблюдаться низкий уровень клинического ответа.

Гипергликемия

Использование глюкокортикоидов может усилить гипергликемию, по этой причине, у пациентов с сахарным диабетом следует более часто измерять уровень глюкозы крови.

Использование совместно с химиотерапией

Безопасность и эффективность сочетанного применения препарата Зитига® с цитотоксической химиотерапией не установлена.

Непереносимость вспомогательных средств

Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать данный препарат. Данное лекарственное средство также содержит более 1 ммоль (или 27.2 мг) натрия на дозу из четырёх таблеток. Это следует учитывать у тех пациентов, которые придерживаются диеты с низким содержанием натрия.

Потенциальные риски

У мужчин с метастатическим раком предстательной железы, включая пациентов, принимающих лечение препаратом Зитига®, возможно развитие анемии и сексуальной дисфункции.

Беременные женщины или способные забеременеть женщины не должны работать с препаратом без перчаток.

Эффекты на скелетно-мышечную систему

У пациентов, получавших препарат Зитига®, отмечались случаи миопатии. У некоторых пациентов наблюдался рабдомиолиз с почечной недостаточностью. В большинстве случаев данные эффекты развивались в течение первого месяца лечения и устранялись после прекращения применения препарата Зитига®. Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов принимающих совместное лечение с лекарственными препаратами, способными вызывать миопатию/рабдомиолиз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

По причине риска снижения терапевтического эффекта, следует избегать применения сильных индукторов CYP3A4 во время лечения препаратом

Зитига[®], их применение допустимо только в случае отсутствия терапевтической альтернативы.

Женщины детородного возраста

Препарат Зитига[®] не предназначен для применения у женщин.

Контрацепция у мужчин и женщин

Неизвестно, присутствует ли абиратерон или его метаболиты в сперме. Необходимо использовать презерватив, если планируется половой контакт с беременной женщиной. Если половой контакт планируется с женщиной репродуктивного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции.

Беременность

Препарат Зитига[®] не предназначен для применения у женщин. Абиратерона ацетат противопоказан беременным женщинам или женщинам с вероятной беременностью.

Лактация

Препарат Зитига[®] не предназначен для применения у женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Зитига[®] не оказывает неблагоприятного влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Информация о случаях передозировки препаратом Зитига[®] у людей ограничена. Специфического антидота не существует. В случае передозировки следует прекратить приём, а также предпринять общие поддерживающие меры, включая мониторинг аритмии, гипокалиемии и признаков и симптомов задержки жидкости. Также, следует контролировать функцию печени.

Форма выпуска и упаковка

По 120 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Патеон Инк., Миссиссага, Канада

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

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com