

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы «05» мамыр
№N014879 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Зитига®

Саудалық атауы

Зитига®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Абиратерон

Дәрілік түрі

500 мг үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 500 мг абиратерон ацетаты,

қосымша заттар: лактоза моногидраты, натрий кроскармеллозасы, гипромеллозасы 2910 15 mPa.s, натрий лаурилсульфаты, силикатталған микрокристалды целлюлоза, натрий кроскармеллозасы, натрий лаурилсульфаты, сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы, магний стеараты,

Үлбірлі қабықтың құрамы: Opadry® П85F90093 Purple (поливинил спирті, титанның қостотығы (E171), макрогол 3350, тальк, темірдің қызыл тотығы (E172), темірдің қара тотығы (E172)).

Сипаттамасы

Сопақ пішінді, қызылкүрең түсте, бір жағында «AA» және екінші жағында «500» өрнегі бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы гормональді препараттар және иммуномодуляторлар. Гормондар антагонистері және олардың аналогтары. Басқа да гормондардың антагонистері. Абиратерон.

АТХ коды L02BX03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Абиратерон ацетаты мен абиратерон фармакокинетикасы дені сауларда, 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.

Сіңуі

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

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 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 қалайда артық болуы тиісті бауыр функциясының бұзылуы орташа пациенттерде Зитига® препаратын қолдану 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 / С17,20-лиаза (СYP17) ферментін іріктеп тежейді. Осы фермент экспрессияланады және аталық бездердегі, бүйрек үсті бездеріндегі және қуық асты безінің ісік жасушаларындағы андрогендер биосинтезі үшін қажет. СYP17 прегненолон мен прогестеронның 17 α -гидроксилдену және С17,20 байланысын ұзу арқылы тестостерон ізашарларына: тиісінше, дегидроэпиандростерон мен андростендионға айналуын катализдейді. СYP17 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 СYP17 ферментінің іріктеліп тежелу нәтижесі болып табылады. Простата спецификалық антиген (ПСА) қуық асты безінің обырына шалдыққан пациенттерде биомаркер қызметін атқарады.

Қолданылуы

Зитига® препараты преднизонмен немесе преднизолонмен біріктірілімде көрсетілімді:

- қаупі жоғары ересек ер адамдарда андрогендепривациялық еммен (АДЕ) біріктірілімде алғаш диагностикаланған қуық асты безінің гормонға сезімтал метастаздық обырын (ҚАБГСМО) емдеу үшін;
- симптомдары болмайтын немесе андрогенге қарсы сәтсіз емнен кейін жеңіл симптоматикасы бар, клиникалық тұрғыдан әзірге химиялық ем қолдануға болмайтын ересек ер адамдарда қуық асты безінің кастрацияға төзімді метастазды обырын (ҚАБКТМО) емдеу үшін;
- доцетаксел негізінде химиялық ем қолдану кезінде немесе қолданудан кейін үдейтін ҚАБКТМО бар ересек ер адамдарды 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 (500 мг екі таблетка) құрайды, ол тамақпен бірге қабылданбауы тиіс. Таблеткаларды тамақпен бірге қабылдау абиратеронның жүйелі концентрацияларын ұлғайтады.

Преднизон немесе преднизолон дозалануы

ҚАБГСМО емдегенде Зитига® препараты 5 мг/күн преднизон немесе преднизолонмен бірге қолданылады.

ҚАБКТМО емдегенде Зитига® препараты 10 мг/күн 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 дамидын 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 құрайтын дозасынан (500 мг бір 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 деңгейі 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 болжануы мүмкін емес. Бауыр функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде пайдаланылуын мұқият бағалау керек, ол кезде Зитига® препаратының пайдасы ықтимал қаупінен қалайда басым болуы тиіс.

Зитига® препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде қолданылмауы тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда дозасын еш қандай 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

10% пациенттердегі талдауда жағымсыз реакциялар: шеткері ісінулер, гипокалиемия, гипертензия, несеп шығару мүшелерінің инфекциялары, аланинаминотрансфераза және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейлерінің артуы анықталды. 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 бола алады. Минералокортикоидты жағымсыз реакциялар, плацебо алған пациенттермен салыстырғанда, абиратерон ацетатын алған пациенттерде жиірек кездескен: тиісінше, гипокалиемия 8 % қарама-қарсы 18%, гипертензия 16 % қарама-қарсы 22 %, сұйықтық іркілісі (шеткері ісінулер) 23% қарама-қарсы 17 %. Абиратерон ацетатын алған пациенттерде 3 және 4 дәрежедегі гипокалиемия жағдайлары 6% және 2% пациенттерде бақыланды, 3 және 4 дәрежедегі гипертензия жағдайлары 8% және 5% пациенттерде бақыланды және 3 және 4 дәрежедегі сұйықтық іркілісі жағдайлары (шеткері ісінулер, тиісінше, 1 % және 1 %-да 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 (көрсетіліміне қарай 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 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$ дейін) және өте сирек ($< 1/10000$) және белгісіз жиілікпен (жиілігін қолда бар деректермен бағалау мүмкін емес).

Әр санат шегіндегі жағымсыз әсерлер жиілігі ауырлық дәрежесінің төмендеу тәртібімен берілген.

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> гипокалиемия <i>жиі:</i> гипертриглицеридемия
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 остеонекроз және патологиялық сынудан басқа барлық сынуларды қамтиды.

^a Постмаркетингтік тәжірибеден өздігінен келіп түскен хабарламалар.

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

Абиратерон ацетатын қабылдаған пациенттерде мынадай 3 дәрежедегі жағымсыз реакциялар білінді: әрқайсысы 5% гипокалиемия; несеп шығару жолдарының инфекциялары 2%, аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің

жоғарылауы 4%; гипертензия 6%, 2% сынулар; шеткері ісінулер, жүрек жеткіліксіздігі, 1% жүрекшелер фибрилляциясы.

Гипертриглицеридемия және 3 дәрежедегі стенокардия пациенттердің <1%-да байқалды.

4 дәрежедегі келесі жағымсыз реакциялар <1% пациенттерде бақыланды: несеп шығару жолдарының инфекциялары, аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы және/немесе аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, гипокалиемия, жүрек жеткіліксіздігі, жүрекшелер фибрилляциясы және сынулар.

Гипертензия және гипокалиемия жағдайларының көп жиілігі гормонға сезімтал топта бақыланды. Гормонға сезімтал топтың пациенттерінің гипертензия 36.7%-да анықталды.

Гормонға сезімтал топтың пациенттерінің 20.4% -да гипокалиемия бақыланды.

Жағымсыз реакциялардың жиілігі және ауырлығы ECOG шкаласы бойынша негіздік көрсеткіштерінің 2 баллдық жай-күйі бар пациенттердің қосалқы топтарында жоғары болды, сондай-ақ егде пациенттерде (≥ 75 жас).

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Жүрек-қантамыр реакциялары

Жүрек-қантамырлық жағымсыз әсерлер жиілігі келесіні құрады: жүрекшелер фибрилляциясы 2.6%, тахикардия 1.9%, стенокардия 1.7%, жүрек жеткіліксіздігі 0.7% және аритмия 0.7%.

Гепатоуыттану

Абиратерон ацетатымен ем қабылдаған пациенттерде АЛТ, АСТ және жалпы билирубин деңгейінің жоғарылауымен гепатоуыттану жағдайлары хабарланған. Абиратерон ацетатын алған пациенттердің 6% шамасында, әдетте, емнің басталуынан кейінгі алғашқы 3 ай ішінде 3 және 4 дәрежедегі гепатоуыттылық (мысалы, АЛТ немесе АСТ >5 x ҚЖШ жоғарылауы немесе билирубиннің >1.5 x ҚЖШ жоғарылауы) анықталды. 3 немесе 4 дәрежедегі гепатоуыттылық Зитига® препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 8.4%-да бақыланды. Гепатоуыттылық себепті он пациент Зитига® препаратын қабылдауды тоқтатты; екеуінде 2 дәрежедегі гепатоуыттылық анықталды, алтауында 3 дәрежедегі гепатоуыттылық және екеуінде – 4 дәрежедегі гепатоуыттылық анықталды. Гепатоуыттылық себепті өлім жағдайы белгіленбеді.

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 x ҚЖШ жоғарылау немесе билирубиннің >3 x 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 x ҚЖШ жоғарылауы және билирубин деңгейінің 2-ден 6 дейін x ҚЖШ

жоғарылауы байқалған. Емді тоқтатудан кейін, аталған пациенттерде бауыр функциясының көрсеткіштері қалыпқа түскен және пациенттердің біреуіне бауырдың функционалдық көрсеткіштерінің жоғарылауынсыз қайталап ем жүргізілген. 3 немесе 4 дәрежедегі АЛТ және АСТ деңгейлерінің жоғарылауы абиратерон ацетатымен ем алған пациенттердің 6.5%-да 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. АЛТ және АСТ деңгейінің жоғарылауымен байланысты емді тоқтату, абиратерон ацетатын алған пациенттердің 1.1% және 1.3%-да және плацебо алған пациенттердің 0.6% анықталды; гепатоуыттану себебінен өлімге ұшырау туралы хабарламалар болмаған.

Гепатоуыттылық қаупі бастапқы гепатиті немесе бауыр функциясының елеулі бұзылулары бар пациенттерді шығарып тастау арқылы жоққа тән азайды. 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 x ҚЖШ көрсеткіштері бар пациенттерді қайта емдеуге рұқсат етілмеген. Ондай пациенттерде қайта емдеу қауіпсіздігі белгісіз. Гепатоуыттану механизмі толық түсінікті емес.

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);
- тұқым қуалайтын фруктоза жағымсыздығы, Ларр-лактаза ферменті тапшылығы, 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

СУР3А4 күшті индукторы, рифампицинмен 6 күн бойы күніне 600 мг дозамен емдеуден кейін, абиратерон ацетатын 1000 мг бір реттік доза түрінде қабылдағанда фармакокинетикалық өзара әрекеттесуінің зерттеуінде абиратерон AUC_∞ орташа плазмалық мәні 55% төмендеген.

Абиратеронмен емделу кезінде СУР3А4 күшті индукторларын (мысалы, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин,

фенобарбитал, шайқурай [*Hypericum perforatum*]) қолданбау керек, оларды емдік баламасы болмаған жағдайда ғана қолдануға болады.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуінің жекелеген зерттеуінде СYP3A4 күшті тежегіші – кетоконазолмен бірге қолданғанда абиратерон фармакокинетикасына клиникалық мәнді ықпал етуі болмаған.

Басқа дәрілік заттар белсенділігіне ықпал ету қабілеті

Абиратерон дәрілік заттар метаболизміне қатысатын СYP2D6 және СYP2C8 бауыр ферменттерінің тежегіші болып табылады.

Бір мезгілде абиратерон ацетаты (преднизонды қоса) мен декстрометорфан (СYP2D6 субстратын) қолданғанда декстрометорфан AUC 2.9 есе, декстрометорфанның белсенді метаболиті декстрорфан AUC₂₄ 33%-ға ұлғайған.

Зитига® препаратын СYP2D6 арқылы белсенділенетін немесе метаболизденетін дәрілік заттармен, атап айтқанда, емдік индексі тар дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдау кезінде сақ болу керек. СYP2D6 арқылы метаболизденетін емдік индексі тар дәрілік препараттар дозасын азайту нұсқасын қарастыру қажет. СYP2D6 арқылы метаболизденетін дәрілік заттар мысалдарында метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, галоперидол, рисперидон, пропafenон, флекаинид, кодеин, оксикодон және трамадол қамтылады (соңғы үш препаратқа олардың ауыруды басуы белсенді метаболиттерін түзу үшін СYP2D6 қажет болады).

СYP2C8 ферментінің қатысуымен жүргізілген дәрілік өзара әрекеттесу зерттеуінде пиоглитазон мен абиратерон ацетатын бір реттік 1000 мг дозада қолдану пиоглитазон AUC 46% жоғарылауына және пиоглитазон М-III және М-IV әрбір белсенді метаболиті AUC мәнінің 10% төмендеуіне әкелді.

Алынған зерттеулер экспозициясының клиникалық мәнді ұлғаюының күтілмейтінін көрсетсе де, Зитига® препаратын көбінесе СYP2C8 арқылы шығарылатын препараттармен бірге қолданғанда емдік индексі тар СYP2C8 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.

Спиронолактонмен бірге қолдану

Спиронолактон андрогендердің рецепторларымен байланысады және простат-спецификалық антигеннің (ПСА) деңгейлерін арттыруы мүмкін. Спиронолактонды 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 адреналкортикотропты 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) науқастарды емдегенде сақ болу керек.

Зитига® препаратын анамнезінде жүрек-қантaмыр аурулары бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек. Сол жақ қарыншаның <50% жүрек лықсыту фракциясы немесе NYHA жіктеуі бойынша III немесе IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі немесе NYHA жіктеуі бойынша II-IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі 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

Емді тоқтатуға немесе дозаны түзетуге әкелетін бауыр ферменттері деңгейінің елеулі жоғарылауы анықталды. Емдеуді бастар алдында қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейін бағалау керек, бұл талдау емнің бастапқы үш айында әр екі апта сайын және әріқарай ай сайын орындалу керек. Гепатоуыттанудың клиникалық симптомдары немесе белгілері білінсе, дереу қан сарысуындағы трансаминазалар деңгейін өлшеу керек. Егер емнің кез келген сатысында АЛТ немесе АСТ деңгейлері қалыптың жоғарғы шегінен 5 есе асатын мәнге дейін жоғарыласа, емді дереу тоқтатып және бауыр функциясын жіті бақылау керек. Емді жаңғыртуға тек пациенттің бауырының функционалдық сынамалары бастапқы мәнге дейін қалпына келгеннен кейін және төмендеген доза қолданумен ғана рұқсат етіледі.

Егер пациентте емдеудің кез келген сатысында ауыр гепатоуыттану (АЛТ немесе АСТ деңгейлері қалыптың жоғарғы шегінен 20 есе асып кетеді) дамыған жағдайда емдеуді тоқтатып, осы пациентке қайталап ем жүргізбеген жөн.

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 қалайда басым болатын бауыр функциясының бұзылуы орташа пациенттерде қолдану 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 қайтару

Преднизонды немесе преднизолонды тоқтату кезінде сақтық танытып, бүйрек үсті бездері қыртысы функциясының жеткіліксіздік белгілерін бақылап отыру керек. Егер глюкокортикостероидтарды тоқтатудан кейін Зитига[®] препаратын қолдану жалғасса, пациенттер шамадан тыс минералокортикоидтар симптомдарының болуына бақыланыуы тиіс. Үйреншікті емес стресс жағдайларында болатын преднизон немесе преднизолон алатын пациенттерге стресс оқиғасының алдында, кезінде және одан кейін глюкокортикостероидтар дозасын арттыру қажет болуы мүмкін.

Тері тінінің тығыздығы

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

Анамнездегі кетоконазол пайдаланылуы

Бұрын қуық асты безінің обырын емдеу аясында кетоконазол алған пациенттерде клиникалық жауаптың төмен деңгейі бақылануы 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 екі таблеткадан тұратын дозасына 1.18 ммольден көп (немесе 27 мг) натрий бар. Ол натрий мөлшері төмен диета ұстанатын пациенттерде ескерілу керек.

Әлеуетті қауіптер

Қуық асты безінің метастазды обыры бар ерлерде, Зитига® препаратымен ем қабылдайтын пациенттерді қоса, анемия және сексуалдық дисфункция дамуы мүмкін.

Қаңқа-бұлшық ет жүйесіне әсерлері

Зитига® препаратын алған пациенттерде миопатия жағдайлары анықталған. Кейбір пациенттерде бүйрек жеткіліксіздігімен болатын рабдомиолиз байқалған. Аталған әсерлер көптеген жағдайларда емделудің бірінші айында дамыған және Зитига® препаратын қолдануды тоқтатудан кейін басылған. Миопатия/рабдомиолиз туындатуға ықпалды дәрілік препараттармен бірге ем қабылдайтын пациенттерде сақ болу ұсынылады.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Зитига® препаратымен емделу кезінде емдік әсерінің төмендеуі қауіп себепті СҮРЗА4 күшті индукторларын қолданбау керек, оларды емдік баламасы болмаған жағдайда ғана пайдалануға болады.

Бала көтеру жасындағы 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 бала көтеру жасындағы әйелмен жыныстық қатынас жоспарланса, контрацепцияның басқа тиімді әдістерімен қатар мүшеқап пайдалану қажет.

Жүктілік

Зитига® препараты әйелдерге қолдануға арналмаған.

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

Алюминий фольгадан және поливинилиденхлорид/полиэтилен/поливинилхлорид (PVdC-PE-PVC) пленкадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 12 таблеткадан салынады. Пішінді ұяшықты қаптаманы жайылмалы картон қорапқа желімдеп жабыстырады.

5 жайылмалы картон қорапты 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

Препараттың жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Патеон Франс С.А.С., Бургуэн-Жальё, Франция

Қаптаушы

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік

заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

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