

**Пам'ятка щодо застосування препарату  
Абіратерону ацетат 250 мг, капсули для орального застосування**

**Склад**

- **1 капсула препарату містить 250,0 мг абіратерону ацетату**

Допоміжні речовини:

- Кремнію діоксид колоїдний безводний
- Кроскамело́за натрію
- Лактози моногідрат
- Магнію стеарат
- Мікрокристалічна целюлоза
- Кросповідон (Колідон CL)
- Додецилсульфат натрію (натрію лаурилсульфат)

**Лікарська форма**

Капсули.

**Інформація щодо застосування**

*(Відповідає Інструкції для медичного застосування ZYTIGA – abiraterone acetate tablet, затвердженій FDA).*

**Фармакотерапевтична група**

Інші антагоністи гормонів та їхні аналоги. Код АТХ L02B X03.

**Основна фармакотерапевтична дія**

Абіратерону ацетат *in vivo* метаболізується до абіратерону, який є інгібітором біосинтезу андрогену. Зокрема, абіратерон селективно інгібує фермент 17 $\alpha$ -гідроксилазу/С17,20-ліазу (СYP17). Даний фермент необхідний для біосинтезу андрогену в тканинах яєчок, кори наднирникових залоз та пухлини простати. СYP17 каталізує перетворення прегненолону та прогестерону до попередників тестостерону, ДГЕА та андростендіону відповідно через 17 $\alpha$ -гідроксилування та розщеплення зв'язку С17,20. Пригнічення СYP17 також призводить до підвищення продукції мінералокортикоїдів наднирниками.

Андрогенчутливий рак передміхурової залози відповідає на лікування, яке знижує рівень андрогенів. Однак терапія, направлена на зниження рівня андрогенів, зокрема застосування агоністів ЛГРГ або проведення орхіектомії, знижують продукцію андрогенів у яєчках, але не впливають на продукцію андрогенів наднирниковими залозами або тканинами пухлини. Лікування із застосуванням Абіратерону ацетату знижує сироватковий рівень тестостерону до невизначуваних показників при одночасному застосуванні з агоністами ЛГРГ (або проведення орхіектомії).

Абіратерону ацетат зменшує рівні сироваткового тестостерону та інших андрогенів сильніше, ніж агоністи ЛГРГ або орхіектомія. Це є результатом селективного пригнічення СYP17, необхідного для біосинтезу андрогенів. Специфічний антиген передміхурової залози (ПСА) є біологічним маркером у пацієнтів з раком передміхурової залози.

Абіратерону ацетат швидко метаболізується *in vivo* до абіратерону, який є інгібітором біосинтезу андрогену.

Після перорального застосування Абіратерону ацетату натще максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2 години. Застосування Абіратерону ацетату разом з їжею порівняно з прийомом препарату натще призводить майже до 17-кратного підвищення системної дії абіратерону залежно від вмісту жирів у їжі. Тому прийом препарату під час їжі потенційно може призвести до варіювання системної дії препарату.

Зв'язування 14С-абіратерону з білками плазми людини становить 99,8 %. Об'єм розподілу дорівнює 5630 л, вказуючи на те, що абіратерон широко розподіляється в периферичних тканинах.

Після перорального застосування 14С-абіратерону ацетату у вигляді капсул Абіратерону ацетат гідролізується до абіратерону, який далі піддається реакціям сульфування, гідроксилування та окислення переважно печінкою. Більша частина циркулюючого радіоактивного препарату (приблизно 92 %) виявляється у формі метаболітів абіратерону.

Середній період напіввиведення абіратерону з плазми становить приблизно 15 годин, з огляду на дані, отримані у здорових добровольців. Після перорального застосування 1000 мг 14С-абіратерону ацетату приблизно 88 % радіоактивної дози виявлялося у калі та приблизно 15 % у сечі. Основними компонентами, які виділяються з калом, є незмінений абіратерону ацетат та абіратерон (приблизно 55 % та 22 % від призначеної дози відповідно).

#### **Показання**

Препарат Абіратерону ацетат показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолоном для лікування:

- метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з безсимптомним або м'яким перебігом у дорослих чоловіків після незадовільного результату андрогенної блокади та яким хіміотерапія клінічно не показана;
- метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози у дорослих чоловіків, захворювання яких прогресує під час або після попередньої хіміотерапії із застосуванням доцетакселу.

#### **Спосіб застосування та дози**

Абіратерону ацетат має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Препарат слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їжі, а також слід уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування препарату).

Капсулу приймати цілою, не розжовуючи та не подрібнюючи. Рекомендовано запивати водою.

Застосування препарату разом з їжею збільшує системний вплив абіратерону.

Препарат застосовують у комбінації з преднізоном або преднізолоном. Рекомендована доза преднізону або преднізолону становить 10 мг на добу.

Пацієнтам, яким не проводили хірургічну кастрацію, слід продовжувати медичну кастрацію аналогом ГнРГ впродовж лікування препаратом Абіратерону ацетат.

Перед початком лікування із застосуванням абіратерону слід провести контроль рівнів сироваткових трансаміназ, а також контролювати їх рівень кожні два тижні впродовж перших трьох місяців лікування, а потім – кожного місяця. Щомісячно слід контролювати рівень артеріального тиску, сироваткового калію та затримку рідини. Пацієнтів з високим ризиком застійної серцевої недостатності слід контролювати кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців лікування, а потім – кожного місяця.

Пацієнтам з гіпокаліємією в анамнезі або у яких розвивається гіпокаліємія під час лікування Абіратерону ацетатом слід підтримувати рівень калію  $\geq 4,0$  мМ.

Пацієнтам, у яких розвивається токсичність 3 рівня, включаючи артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, набряк, та немінералокортикоїдна токсичність, лікування слід припинити та вжити відповідних лікувальних заходів. Лікування препаратом можна відновлювати лише після того, як симптоми токсичності знизяться до рівня 1 або зникнуть.

У разі пропуску добової дози як Абіратерону ацетату так і преднізону або преднізолону лікування слід відновити наступного дня, застосовуючи звичайну добову дозу.

Визначена добова доза (DDD): рекомендована доза абіратерону становить 1000 мг (4 капсули по 250 мг) як одноразова добова доза.

#### **Побічна дія та ускладнення при застосуванні**

Найбільш поширеними побічними реакціями, які відмічалися при прийомі абіратерону, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи.

Абіратерону ацетат може спричинити артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини як фармакодинамічний наслідок механізму дії. Мінералокортикоїдні реакції, як правило, можна успішно коригувати за допомогою медикаментозного лікування. Одночасний прийом кортикостероїдів знижує частоту та ступінь тяжкості цих побічних реакцій.

Небажані побічні реакції на препарат, наведені нижче за реакцією систем організму та категоріями частоти проявів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ):

- Сечовидільна система – інфекції та інвазії (дуже часто);
- Метаболізм та травлення – гіпокаліємія (дуже часто), гіпертригліцеридемія (часто);
- Судинна система – артеріальна гіпертензія (дуже часто);
- Загальні розлади та реакції в місці введення – периферичний набряк (дуже часто);
- Серце – серцева недостатність (також включає застійну серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка та зменшення фракції викиду), стенокардія, аритмія, миготлива аритмія, тахікардія (часто);
- Шлунково-кишкова система – диспепсія (часто);
- Гепатобіліарна система – підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (часто);
- Шкіра та підшкірна клітковина – висипання (часто);
- Сечовидільна система – гематурія (часто);
- Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення – переломи (всі види переломів, за винятком патологічних переломів) (часто);
- Ендокринна система – недостатність кори надниркових залоз (нечасто).

Фертильність – абіратерон впливав на фертильність тварин під час досліджень, але цей вплив був оборотним.

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування абіратероном. Спеціального антидоту не існує, тому у разі передозування прийом препарату слід призупинити і призначити симптоматичне лікування та моніторинг на випадок аритмії, гіпокаліємії та симптомів затримки рідини. Також слід провести оцінку функції печінки.

#### **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин.

Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда-П'ю).

Препарат Абіратерону ацетат не показаний для застосування жінкам.

Препарат не призначений для застосування дітям.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Застосування Абіратерону ацетату з їжею значною мірою підвищує його всмоктування. Абіратерону ацетат не можна застосовувати разом з їжею.

Дослідження щодо визначення ефектів Абіратерону ацетату (з преднізоном) на одноразову дозу субстрату декстрометорфану CYP2D6, системна експозиція (AUC) декстрометорфану підвищувалася приблизно у 2,9 рази. Значення AUC<sub>24</sub> для декстрорфану, активного метаболіту декстрометорфану, підвищувалось на 33 %.

Рекомендується з обережністю застосовувати Абіратерону ацетат з лікарськими засобами, що активуються або метаболізуються CYP2D6, зокрема з лікарськими засобами, які мають вузький терапевтичний індекс. Тому слід розглянути питання про зниження дози лікарського засобу, який метаболізується CYP2D6 та має вузький терапевтичний індекс. Такими лікарськими засобами, зокрема, є метопролол, пропранолол, дезипрамін, венлафаксин, галоперидол, рисперидон, пропафенон, флеканід, кодеїн, оксикодон, трамадол (трьом останнім необхідний CYP2D6 для утворення активних анальгезуючих метаболітів).

На основі даних *in vitro*, Абіратерону ацетат є інгібітором CYP2C8. Паклітаксел та репаглінід є прикладами лікарських засобів, які метаболізуються CYP2C8. Немає клінічних даних щодо одночасного застосування препарату Абіратерону ацетату та лікарських засобів, що є субстратами CYP2C8.

На основі даних *in vitro*, Абіратерону ацетат є субстратом CYP3A4. Вплив потужних інгібіторів CYP3A4 (таких як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, атазанавір, нефазодон, саквінавір, телітроміцин, ритонавір, індинавір, нелфававір, вориконазол) або індукторів CYP3A4 (таких як фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал) на фармакокінетику абіратерону не вивчався *in vivo*. Відповідно, застосування потужних інгібіторів та індукторів CYP3A4 під час лікування слід уникати.

Попереднє застосування кетоконазолу: можна очікувати більш низькі показники чутливості до Абіратерону ацетату у пацієнтів, які раніше отримували кетоконазол.

#### **Особливості застосування**

*У період вагітності.*

Дані про присутність абіратерону або його метаболітів у спермі відсутні. Чоловікам, які приймають Абіратерону ацетат слід застосовувати презерватив при статевому контакті з вагітною жінкою. Якщо пацієнт живе статевим життям з жінкою репродуктивного віку, то слід використовувати презерватив у комбінації з іншими ефективними методами контрацепції. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності.

*Артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія та затримка рідини через надлишок мінералокортикоїдів.*

Абіратерону ацетат може спричинити артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини в організмі внаслідок підвищення рівня мінералокортикоїдів, що є результатом пригнічення CYP17. Одночасне застосування кортикостероїдів пригнічує активність адреналокортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до зниження частоти та ступеня тяжкості цих побічних ефектів. Слід з обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів, у яких загострення основного захворювання може проявлятися підвищенням артеріального тиску, гіпокаліємією (на тлі прийому серцевих глікозидів) або затримкою рідини, наприклад, при серцевій недостатності, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда або шлуночкової аритмії, та пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Перед початком лікування пацієнтів зі значним ризиком виникнення застійної серцевої недостатності (наприклад серцевою недостатністю, неконтрольованою гіпертензією або ішемічною хворобою серця в анамнезі) слід провести оцінку серцевої діяльності (наприклад, за допомогою ехокардіограми). Слід пролікувати серцеву недостатність та оптимізувати серцеву функцію перед початком терапії препаратом Абіратерону ацетату. Необхідно контролювати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини. Впродовж лікування слід вимірювати артеріальний тиск, рівень калію, затримку рідини (збільшення маси тіла, периферичний набряк) та інші прояви застійної серцевої недостатності кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців та в подальшому кожного місяця, відхилення слід коригувати. При клінічно значущих відхиленнях функції серця слід

проводити відповідну терапію та за необхідності розглянути припинення лікування препаратом Абіратерону ацетат.

#### *Гепатотоксичність та печінкова недостатність.*

Повідомлялося про випадки підвищення рівня печінкових ферментів, що призводило до відміни лікування або коригування дози препарату. Слід контролювати рівні сироваткових трансаміназ перед застосуванням препарату абіратерону а також кожні два тижні протягом перших трьох місяців лікування та кожного місяця в подальшому. У разі розвитку клінічних симптомів або ознак, що вказують на розвиток гепатотоксичності, слід негайно визначити рівень сироваткових трансаміназ. Якщо рівень АЛТ або АСТ перевищує верхній поріг норми більше ніж у 5 разів, лікування препаратом слід негайно припинити та провести ретельну оцінку функції печінки. Відновити лікування із застосуванням зниженої дози препарату Абіратерону ацетат можна лише за умови нормалізації функції печінки у пацієнта до початкового рівня.

У разі розвитку тяжкої гепатотоксичності (рівень АЛТ або АСТ в 20 разів перевищує верхню межу норми) препарат слід відмінити та в подальшому уникати призначення абіратерону.

Дані щодо застосування препарату пацієнтами з вірусним гепатитом в активній фазі відсутні.

Немає даних щодо безпеки та ефективності застосування багаторазових доз Абіратерону ацетату пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю (клас В або С за шкалою Чайлда-П'ю). Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з помірною печінковою недостатністю і лише у разі, якщо користь від лікування значно переважає потенційні ризики. Не слід застосовувати Абіратерону ацетат пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

#### *Відміна кортикостероїдів та локалізація стресових ситуацій.*

У разі відміни преднізону або преднізолону слід ретельно контролювати стан пацієнта стосовно проявів недостатності кори наднирникових залоз. Якщо прийом Абіратерону ацетату продовжується після відміни кортикостероїдів, слід відслідковувати стан пацієнта щодо надлишку мінералокортикоїдів. Якщо пацієнт переніс тяжку стресову ситуацію, йому можуть бути показані підвищені дози преднізону або преднізолону впродовж та після стресової ситуації.

#### *Щільність кісток*

У чоловіків з метастазуючим раком простати (кастраційно-резистентний рак передміхурової залози) можливе зниження щільності кісткової тканини. Застосування Абіратерону ацетату в комбінації з глюкокортикостероїдами може посилити цей ефект.

#### *Гіперглікемія.*

Застосування глюкокортикоїдів може збільшувати гіперглікемію, тому пацієнтам з цукровим діабетом слід часто вимірювати рівень цукру в крові.

#### *Потенційні ризики*

У чоловіків з метастазуючим кастраційно-резистентним раком простати, включно з тими, хто проходить терапію препаратом Абіратерону ацетат, можуть виникати анемія та сексуальна дисфункція.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*

Абіратерону ацетат не впливає або виявляє слабкий вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### **Умови та термін зберігання**

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 30 °С.

Термін придатності: 180 діб.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

## **Фармацевтична опіка**

*Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.*

Механізм дії препарату Абіратерону ацетат може вплинути на розвиток плода, тому вагітні жінки та жінки репродуктивного віку повинні надягати захисні рукавички при роботі з препаратом.

У чоловіків з метастазуючим кастраційно-резистентним раком простати, включно з тими, хто проходить терапію препаратом Абіратерону ацетат, можуть виникати анемія та сексуальна дисфункція.

Абіратерону ацетат не впливає або виявляє слабкий вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

До складу Абіратерону ацетату входить лактоза. Не призначати препарат пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, лактазою недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози. Препарат містить більше 1 ммоль (27,2 мг) натрію в одній дозі (4 капсули), що потрібно врахувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Препарат Абіратерону ацетат не показаний для застосування жінкам.

Препарат не призначений для застосування дітям.

*Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.*

Застосування Абіратерону ацетату з їжею значною мірою підвищує його всмоктування. Абіратерону ацетат не можна застосовувати разом з їжею.

Чоловікам, які приймають Абіратерону ацетат слід застосовувати презерватив при статевому контакті з вагітною жінкою. Якщо пацієнт живе статевим життям з жінкою репродуктивного віку, то слід використовувати презерватив у комбінації з іншими ефективними методами контрацепції.

До складу Абіратерону ацетату входить лактоза. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазою недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати препарат. Препарат містить більше 1 ммоль (27,2 мг) натрію в одній дозі (4 капсули), що потрібно врахувати пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Абіратерону ацетат не впливає або виявляє слабкий вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

## **Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)**

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на [office@chemoteka.com.ua](mailto:office@chemoteka.com.ua):

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>