

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АБІРАТЕРОНУ АЦЕТАТ
(ABIRATERONE ACETAT)

Склад:

діюча речовина: abiraterone acetate;

1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; повідон (K29/K32); натрію лаурилсульфат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Абіратерону ацетат *in vivo* метаболізується до абіратерону, який є інгібітором біосинтезу андрогену. Зокрема, абіратерон селективно інгібує фермент 17 α -гідроксилазу/C17,20-ліazu (CYP17). Даний фермент необхідний для біосинтезу андрогену в тканинах яєчок, кори надниркових залоз та пухлини простати. CYP17 каталізує перетворення прегненолону та прогестерону до попередників тестостерону, ДГЕА та андростендіону відповідно через 17 α -гідроксилювання та розщеплення зв'язку C17,20. Пригнічення CYP17 також призводить до підвищення продукування мінералокортикоїдів наднирковими залозами (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Фармакодинаміка

Абіратерону ацетат зменшує рівні сироваткового тестостерону та інших андрогенів сильніше, ніж агоністи ЛГРГ або орхієктомія. Це є результатом селективного пригнічення CYP17, необхідного для біосинтезу андрогенів. Специфічний антиген передміхурової залози (ПСА) є біологічним маркером у пацієнтів з раком передміхурової залози. У ході клінічного дослідження 3 фази у пацієнтів після невдало проведеної хіміотерапії із застосуванням таксанів, у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат (38 %), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (10 %), відмічалось зниження рівня ПСА не менше ніж на 50 % початкового рівня.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику абіратерону та абіратерону ацетату досліджували у здорових добровольців, пацієнтів з метастазуючим раком передміхурової залози та пацієнтів без раку з печінковою або нирковою недостатністю. Абіратерону ацетат швидко метаболізується *in vivo* до абіратерону, який є інгібітором біосинтезу андрогену.

Всмоктування.

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 до 10-кратного підвищення AUC та майже до 17-кратного підвищення C_{max} абіратерону від середнього системного впливу абіратерону залежно від вмісту жирів у їжі. Тому прийом абіратерону ацетат під час їжі потенційно може призвести до варіювання системної дії препарату. Отже **абіратерону ацетат не можна приймати з їжею**. Абіратерону ацетат слід застосовувати не менше ніж через 2 години після їди, а також прийом їжі слід відкласти на 1 годину після прийому препарату. Таблетки потрібно ковтати не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

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

Біотрансформація.

Після перорального застосування ^{14}C -абіратерону ацетату у вигляді капсул абіратерону ацетат гідролізується до абіратерону, який далі піддається реакціям сульфонування, гідроксилювання та окислення переважно печінкою. Більша частина циркулюючого радіоактивного препарату (приблизно 92 %) виявляється у формі метаболітів абіратерону. З 15 метаболітів, які можливо виявити, на два основні метаболіти – абіратерону сульфат та N-оксид абіратерону сульфат – припадає приблизно по 43 % загальної радіоактивності.

Виведення.

Середній період напіввиведення абіратерону з плазми становить приблизно 15 годин, з огляду на дані, отримані у здорових добровольців. Після перорального застосування 1000 мг ^{14}C -абіратерону ацетату приблизно 88 % радіоактивної дози виявлялося у калі та приблизно 5 % – у сечі. Основними компонентами, які виділяються з калом, є незмінений абіратерону ацетат та абіратерон (приблизно 55 % та 22 % від призначеної дози відповідно).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Фармакокінетику абіратерону ацетату оцінювали у пацієнтів з уже наявною печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (клас А і В за класифікацією Чайлда – П'ю, відповідно) і у контрольній групі здорових добровольців. Системний вплив абіратерону після одноразового перорального застосування препарату в дозі 1000 мг підвищувався приблизно на 11 % та 260 % у пацієнтів з уже наявною печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня відповідно. Середній період напіввиведення абіратерону подовжувався приблизно до 18 годин у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня і приблизно до 19 годин у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня.

У ще одному дослідженні фармакокінетику абіратерону оцінювали у 8 пацієнтів з уже наявною печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) та 8 здорових добровольців з нормальною функцією печінки. Порівняно зі здоровими добровольцями, у пацієнтів з тяжким порушенням функцій печінки системний вплив (AUC) абіратерону збільшувався на 600 %, а фракція незв'язаної діючої речовини – на 80 %.

Пацієнтам з печінковою недостатністю легкого ступеня підбір дози не потрібен.

Слід з обережністю застосовувати препарат абіратерону ацетат пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості і лише у разі, якщо користь від лікування значно

переважає потенційні ризики (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Абіратерону ацетат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнтам, у яких розвивається гепатотоксичність у ході лікування із застосуванням абіратерону ацетат, може бути потрібне призупинення лікування та корекція дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Фармакокінетику абіратерону ацетату порівнювали у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на постійному гемодіалізі та контрольною групою пацієнтів з нормальною функцією нирок. Системний вплив абіратерону після одноразового перорального застосування препарату в дозі 1000 мг не підвищувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які знаходяться на гемодіалізі. При застосуванні препарату абіратерону ацетат пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи тяжку ниркову недостатність, у зниженні дози немає потреби. Однак слід з обережністю призначати абіратерону ацетат хворим на рак передміхурової залози з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки клінічні дані про застосування абіратерону ацетат таким пацієнтам відсутні.

Клінічні характеристики.

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.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин.
- Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Особливі заходи безпеки.

Завдяки механізму дії абіратерону ацетат може вплинути на розвиток плода, тому вагітні жінки та жінки репродуктивного віку повинні надягати захисні рукавички при роботі з препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив їжі на абіратерону ацетат.

Застосування абіратерону ацетат з їжею значною мірою підвищує всмоктування абіратерону ацетату. Ефективність та безпека застосування абіратерону ацетат з їжею не встановлені, тому

абіратерону ацетат не можна застосовувати разом з їжею (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Вплив інших лікарських засобів на абіратерон.

У ході дослідження фармакокінетичних взаємодій з участю здорових добровольців, які спочатку застосовували рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4, у дозі 600 мг на добу протягом 6 днів, а потім разову дозу 1000 мг абіратерону ацетату, середній рівень AUC_{∞} абіратерону у плазмі крові знижувався на 55 %.

Слід уникати застосування сильних індукторів CYP3A4 (наприклад фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал, звіробій звичайний [*Hypericum perforatum*]), за винятком випадків відсутності терапевтичної альтернативи.

У окремому клінічному дослідженні з участю здорових добровольців одночасне застосування кетоконазолу, сильного інгібітора CYP3A4, не мало клінічно важливого впливу на фармакокінетику абіратерону.

Вплив абіратерону на інші лікарські засоби.

Абіратерон є інгібітором печінкових ферментів CYP2D6 та CYP2C8, за допомогою яких відбувається метаболізм лікарських засобів. У ході дослідження, яке проводилося з метою визначення ефектів абіратерону ацетату (з преднізоном) на одноразову дозу субстрату декстрометорфану CYP2D6, системна експозиція (AUC) декстрометорфану підвищувалася приблизно у 2,9 разу. Значення AUC_{24} для декстрометорфану, 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, пропafenон, флекаїнід, кодеїн, оксикодон, трамадол (трьом останнім необхідний CYP2D6 для утворення активних анальгезуючих метаболітів).

У ході дослідження лікарських взаємодій з участю здорових добровольців при застосуванні піоглітазону з разовою дозою 1000 мг абіратерону ацетату AUC піоглітазону збільшувалась на 46 %, та AUC кожного з активних метаболітів піоглітазону M-III та M-IV знижувалися на 10 %. Хоча ці результати вказують на відсутність клінічно важливого збільшення системного впливу лікарських засобів, які метаболізуються переважно за допомогою CYP2C8, при одночасному застосуванні їх з абіратерону ацетат, за пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо ознак токсичності, пов'язаної із одночасним застосуванням субстратів CYP2C8 з вузьким терапевтичним індексом.

Головні метаболіти абіратерону – абіратерону сульфат та N-оксид абіратерону сульфат *in vitro* продемонстрували пригнічення транспортера OATP1B1. Як наслідок, це може призвести до підвищення концентрацій лікарських засобів, що виводяться за допомогою OATP1B1. Клінічних даних для підтвердження транспортерзалежних взаємодій немає.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Оскільки андроген-деприваційна терапія може призвести до подовження інтервалу QT, слід з обережністю застосовувати абіратерону ацетат з лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT, або препаратами, що можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні препарати тощо (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування зі спіронолактоном.

Спіронолактон зв'язується з рецепторами андрогену, що може призвести до зниження рівня специфічного антигену передміхурової залози (ПСА). Одночасне застосування з абіратерону ацетат не рекомендується.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія та затримка рідини через надлишок мінералокортикоїдів.

Абіратерону ацетат може спричинити артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини в організмі (див. розділ «Побічні реакції») внаслідок підвищення рівня мінералокортикоїдів, що є результатом пригнічення СYP17. Одночасне застосування кортикостероїдів пригнічує активність адренкортикотропного 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 проявитися підвищенням артеріального тиску, гіпокаліємією (на тлі прийому серцевих глікозидів) або затримкою рідини, наприклад при серцевій недостатності, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда або шлуночковій аритмії, та пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Абіратерону ацетат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі. З досліджень 3-ї фази із застосуванням препарату абіратерону ацетат виключали пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією, клінічно значущими захворюваннями серця, про що свідчать інфаркт міокарда або артеріальні тромботичні явища протягом останніх 6 місяців, тяжка або нестабільна стенокардія, серцева недостатність III або IV ступеня за шкалою NYHA (дослідження з участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) або серцева недостатність від II до IV ступеня (дослідження за участю пацієнтів, яким хіміотерапія клінічно не показана), значення фракції викиду лівого шлуночка < 50 %. З дослідження 302 виключали пацієнтів з фібриляцією передсердь та іншими видами серцевих аритмій, що потребували медичного втручання. Безпека застосування препарату абіратерону ацетат для пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка < 50 % або серцевою недостатністю III або IV ступеня за шкалою NYHA (дослідження з участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) чи серцевою недостатністю від II до IV ступеня (дослідження за участю пацієнтів, яким хіміотерапія клінічно не показана) не встановлена (див. розділ «Побічні реакції»).

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 ацетат. 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 доцільність припинення лікування препаратом абіратерону ацетат (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гепатотоксичність та печінкова недостатність.

У ході клінічних досліджень повідомлялося про випадки вираженого підвищення рівня печінкових ферментів, що потребувало відміни лікування або коригування дози препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Слід контролювати рівні сироваткових трансаміназ перед застосуванням препарату абіратерону ацетат, а також кожні два тижні протягом перших трьох місяців лікування, а потім – щомісяця. 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 абіратерону ацетат 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Пацієнти з вірусним гепатитом в активній фазі не брали участі у клінічних дослідженнях, тому немає даних щодо застосування препарату абіратерону ацетат цій популяції.

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 абіратерону ацетат пацієнтам з помірною печінковою недостатністю і лише у разі, якщо користь від лікування значно переважає потенційні ризики (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Не слід застосовувати абіратерону ацетат пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

У постмаркетинговий період рідко повідомлялося про випадки гострої печінкової недостатності та фульмінантного гепатиту, деякі з яких мали летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»).

Відміна кортикостероїдів та локалізація стресових ситуацій.

У разі відміни преднізону або преднізолону слід ретельно контролювати стан пацієнта стосовно проявів недостатності кори надниркових залоз. Якщо прийом абіратерону ацетат 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 ацетат в комбінації з глюкокортикостероїдами може посилити цей ефект.

Попереднє застосування кетоконазолу.

Можна очікувати більш низькі показники чутливості до абіратерону ацетат у пацієнтів, які раніше отримували кетоконазол.

Гіперглікемія.

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

Застосування з хіміотерапією.

Безпека та ефективність одночасного застосування абіратерону ацетат з цитотоксичною хіміотерапією не встановлені.

Непереносимість допоміжних речовин.

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

Потенційні ризики.

У чоловіків з метастазуючим кастраційно-резистентним раком простати, включаючи тих, хто проходить терапію препаратом абіратерону ацетат, можуть виникати анемія та сексуальна дисфункція.

Вплив на скелетно-м'язову систему.

Повідомлялося про випадки міопатії у пацієнтів, які отримували препарат абіратерону ацетат. У деяких пацієнтів розвивався рабдоміоліз з нирковою недостатністю. Здебільшого такі явища виникали протягом першого місяця лікування та зникали після відміни препарату абіратерону ацетат. Слід бути обережними при одночасному застосуванні абіратерону ацетат та лікарських засобів, асоційованих з розвитком міопатії/рабдоміолізу.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Слід уникати одночасного застосування абіратерону ацетат з потужними індукторами CYP3A4, за винятком випадків, коли відсутня терапевтична альтернатива через ризик зниження системного впливу абіратерону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Дані щодо застосування абіратерону ацетат вагітним жінкам відсутні. Даний лікарський засіб протипоказаний жінкам, які потенційно можуть завагітніти.

Контрацепція у чоловіків та жінок

Дані про присутність абіратерону або його метаболітів у спермі відсутні. 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.

Вагітність.

Препарат абіратерону ацетат не показаний для застосування жінкам. Абіратерону ацетат протипоказаний вагітним та жінкам, які потенційно можуть завагітніти.

Період лактації.

Препарат абіратерону ацетат не застосовують жінкам.

Фертильність.

Абіратерон впливав на фертильність тварин під час досліджень, але цей вплив був оборотним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їди, а також слід уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування препарату). Таблетку приймають цілою, не розжовуючи та не подрібнюючи. Рекомендовано запивати водою.

Рекомендована доза абіратерону становить 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза. 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Гепатотоксичність.

Лікування слід негайно призупинити до нормалізації функції печінки у пацієнтів, у яких на тлі лікування розвивається гепатотоксичність (рівень АЛТ або АСТ перевищує норму більше ніж у п'ять разів) (див. розділ «Особливості застосування»). Відновлення лікування можливе після нормалізації рівня функції печінки зі зниженої дози препарату – 500 мг (дві таблетки) один раз на добу. У таких пацієнтів слід проводити контроль рівня сироваткових трансаміназ протягом трьох місяців лікування та щомісячно в подальшому. Якщо прояви гепатотоксичності з'являються при прийомі зниженої дози 500 мг на добу, лікування слід припинити.

Якщо у пацієнта на тлі прийому препарату розвивається тяжка гепатотоксичність (рівень АЛТ або АСТ перевищує верхню межу норми у 20 разів), лікування абіратероном слід відмінити та в подальшому не відновлювати.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам з печінковою недостатністю класу А за класифікацією Чайлда – П'ю в анамнезі коригування дози не потрібне.

Було продемонстровано, що середня печінкова недостатність (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) збільшувала системний вплив абіратерону, що застосовувався перорально у дозі 1000 мг один раз на добу, у чотири рази. Немає даних щодо клінічної безпеки та ефективності застосування багаторазових доз абіратерону ацетату пацієнтам із середньою або тяжкою печінковою недостатністю (клас В або С за шкалою Чайлда – П'ю). Не можна передбачити коригування дози. Слід ретельно зважити можливість застосування препарату абіратерону ацетат пацієнтам із середньою печінковою недостатністю: користь від лікування повинна значно переважати над

потенційним ризиком. Абіратерону ацетат не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність.

Пацієнти з нирковою недостатністю не потребують корекції дози абіратерону. Немає клінічного досвіду застосування препарату пацієнтам з раком простати та тяжкою нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні абіратерону даній категорії пацієнтів.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Передозування.

У ході клінічних досліджень не повідомлялося про випадки передозування абіратероном. Спеціального антидоту не існує. Тому у разі передозування прийом абіратерону ацетат слід призупинити і призначити симптоматичне лікування та моніторинг на випадок аритмії, гіпокаліємії та симптомів затримки рідини. Також слід провести оцінку функції печінки.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями, які відмічалися при прийомі абіратерону, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи. Інші важливі побічні реакції включали розлади серця, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт.

абіратерону ацетат може спричинити артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини як фармакодинамічний наслідок механізму дії. Під час клінічних досліджень очікувані мінералокортикоїдні побічні реакції частіше спостерігались у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат, порівнюючи з тими, хто приймав плацебо: гіпокаліємія 21 % проти 11 %, артеріальна гіпертензія 16 % проти 11 % та затримка рідини (периферичний набряк) 26 % проти 20 % відповідно. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом абіратерону ацетат, гіпокаліємія та артеріальна гіпертензія 3-го та 4-го рівня за шкалою токсичності побічних реакцій СТС спостерігалися у 4 % та 2 % пацієнтів відповідно. Мінералокортикоїдні реакції, як правило, можна успішно коригувати за допомогою медикаментозного лікування. Одночасний прийом кортикостероїдів знижує частоту та ступінь тяжкості цих побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході досліджень пацієнтів з метастазуючим раком простати, які застосовували ГнРГ аналог або в яких була проведена орхіектомія, абіратерону ацетат застосовували у дозі 1000 мг/день у комбінації з преднізоном або преднізолоном (10 мг на добу).

Побічні реакції, що спостерігалися в ході клінічних досліджень із застосуванням препарату абіратерону ацетат, наведені в таблиці 1 за категоріями частоти проявів: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та невідомо (частота не може бути встановлена з доступних даних).

У межах кожної групи частоти побічні реакції представлено в порядку зниження ступеня тяжкості.

Таблиця 1

| Системи органів | Побічні реакції |
|---------------------|--|
| Інфекції та інвазії | Дуже часто: інфекції сечовидільної системи |

| | |
|---|---|
| | Часто: сепсис |
| З боку ендокринної системи | Нечасто: порушення функції надниркових залоз |
| З боку метаболізму та травлення | Дуже часто: гіпокаліємія |
| | Часто: гіпертригліцеридемія |
| З боку серця | Часто: серцева недостатність*, стенокардія, аритмія, миготлива аритмія, тахікардія |
| | Невідомо: інфаркт міокарда, подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») |
| З боку судинної системи | Дуже часто: артеріальна гіпертензія |
| З боку дихальної системи | Рідко: алергічний альвеоліт ^a |
| З боку шлунково-кишкової системи | Дуже часто: діарея |
| | Часто: диспепсія |
| З боку гепатобіліарної системи | Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази |
| | Рідко: фульмінантний гепатит, гостра печінкова недостатність |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Часто: висипання |
| З боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини | Нечасто: міопатія, рабдоміоліз |
| З боку сечовидільної системи | Часто: гематурія |
| Загальні розлади та реакції в місці введення | Дуже часто: периферичний набряк |
| Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення | Часто: переломи** |

*Серцева недостатність також включає застійну серцеву недостатність, дисфункцію лівого шлуночка та зменшення фракції викиду.

** Переломи включають всі види переломів, за винятком патологічних переломів.

^a Спонтанні повідомлення постмаркетингового періоду.

Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою СТСАЕ, що спостерігалися у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат: гіпокаліємія (3 %); інфекції сечовидільної системи, підвищення рівня аланінамінотрансферази, артеріальна гіпертензія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, переломи (2 %); периферичний набряк, серцева недостатність, миготлива аритмія (1 %). Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою СТСАЕ, такі як гіпертригліцеридемія та стенокардія, спостерігалися у < 1 % пацієнтів. Побічні реакції 4-го ступеня за шкалою СТСАЕ, такі як периферичний набряк, гіпокаліємія, інфекції сечовидільної системи, серцева недостатність та переломи, спостерігалися у < 1 % пацієнтів.

Опис окремих побічних реакцій.

Серцево-судинні побічні реакції.

З досліджень III фази виключали пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, клінічно значущими захворюваннями серця, такими як інфаркт міокарда, артеріальні тромботичні явища протягом останніх 6 місяців, тяжка або нестабільна стенокардія, серцева недостатність III або IV ступеня за шкалою NYHA (дослідження з участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) або серцева недостатність від II до IV ступеня (дослідження з участю пацієнтів, яким хіміотерапія не показана), значення фракції викиду

лівого шлуночка < 50 %. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженнях (ті, які приймали абіратерон, та ті, які отримували плацебо), одночасно отримували лікування, яке знижує рівень андрогенів, із застосуванням агоністів ЛГРГ, що було асоційовано з виникненням діабету, інфаркту міокарда, інсульту та раптовою серцевою смертю. Частота серцево-судинних побічних реакцій під час фази III досліджень серед пацієнтів, які отримували абіратерон, та пацієнтів, які отримували плацебо, була такою: артеріальна гіпертензія – 14,5 % проти 10,5 %, фібриляція передсердь – 3,4 % проти 3,4 %, тахікардія – 2,8 % проти 1,7 %, стенокардія – 1,9 % проти 0,9 %, серцева недостатність – 1,9 % проти 0,6 %, аритмія – 1,1 % проти 0,4 %.

Гепатотоксичність.

Повідомлялося про випадки гепатотоксичності з підвищенням рівня АЛТ, АСТ та загального білірубіну серед пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. У ході клінічних досліджень підвищення печінкових ферментів (підвищення АСТ і АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми та білірубіну більше ніж у 1,5 разу від верхньої межі норми) спостерігалось у близько 4 % пацієнтів, яким застосовували абіратерон, зазвичай протягом перших трьох місяців лікування. Пацієнти, у яких АСТ та АЛТ були підвищені перед початком лікування, були більш схильними до підвищення печінкових ферментів протягом лікування. У випадках, коли рівні АСТ або АЛТ перевищували верхній поріг норми більше ніж у 5 разів, а рівень білірубіну – більше ніж у 3 рази, лікування абіратероном відкладало або припиняли. У ході дослідження за участю пацієнтів, яким хіміотерапія клінічно не показана, підвищення рівнів АЛТ та АСТ III або IV ступеня тяжкості спостерігалися у 35 (6,5 %) пацієнтів, яким застосовували абіратерон. Повідомлялося про переривання лікування через підвищення рівнів АЛТ та АСТ у 1,7 % і 1,3 % пацієнтів, яким застосовували абіратерон, та 0,2 % і 0 % пацієнтів, які отримували плацебо, відповідно; летальних наслідків з причини гепатотоксичності не зафіксовано.

У ході клінічних досліджень ризик гепатотоксичності був знижений завдяки виключенню пацієнтів з наявним гепатитом на початку та значними відхиленнями рівнів печінкових ферментів. Якщо у пацієнтів у ході досліджень виникали відхилення за результатами печінкових проб, лікування переривали та відновлювали його лише після повернення печінкових ферментів до вихідних рівнів. Пацієнтам, у яких АЛТ або АСТ підвищувалися більше ніж у 20 разів від верхньої межі норми, лікування не відновлювали. Безпека відновлення лікування у таких пацієнтів не встановлена. Механізм гепатотоксичності не з'ясований.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, зі щільно закритою кришкою, при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.