

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АБІРАТЕРОН-ВІСТА
(ABIRATERONE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: абіратерону ацетат;

1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі овальні таблетки. На одному боці таблетки нанесено «ATN», на іншому - «250».

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інші антагоністи гормонів і подібні засоби. Абіратерон. 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 у 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, спрямована на зниження рівня андрогенів, зокрема застосування агоністів агоністів лютеїнізуючого гормону, рилізінг гормону (ЛГРГ) або проведення орхієктомії знижують продукування андрогенів у яєчках, але не впливають на продукування андрогенів наднирковими залозами або тканинами пухлини. Лікування із застосуванням абіратерону знижує сироватковий рівень тестостерону до невизначуваних показників при одночасному застосуванні з агоністами ЛГРГ (або проведення орхієктомії). Абіратерон-Віста 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 III фази у пацієнтів після невдало проведеної хіміотерапії із застосуванням таксанів, у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат (38 %), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (10 %), відзначалося 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 у плазмі крові досягається через 2 години. Застосування абіратерону ацетату разом з їжею порівняно з прийомом лікарського засобу натще призводить до 10-кратного підвищення AUC та майже до 17-кратного підвищення системної дії абіратерону залежно від вмісту жирів у їжі. Тому прийом абіратерону ацетату під час їжі потенційно може призвести до варіювання системної дії лікарського засобу. Отже, Абіратерон-Віста не можна приймати з їжею. Лікарський засіб слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після їди. Таблетки потрібно ковтати не розжовуючи та запивати достатньою кількістю рідини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Біотрансформація. Після перорального застосування ^{14}C -абіратерону ацетату у вигляді капсул абіратерону ацетат гідролізується до абіратерону, який далі піддається реакціям сульфування, гідроксилювання та окислення переважно печінкою. Більша частина циркулюючого радіоактивного абіратерону (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 крові 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 лікарського засобу 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 лікарський засіб Абіратерон-Віста 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» і «Особливості застосування»). Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Пацієнтам, у яких розвивається гепатотоксичність у ході лікування із застосуванням Абіратерону-Вісти, може бути потрібне призупинення лікування та корекція дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «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 лікарського засобу в дозі 1000

мг не підвищувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які знаходяться на гемодіалізі. При застосуванні лікарського засобу Абіратерон-Віста пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи тяжку ниркову недостатність, у зниженні дози немає потреби. Однак слід з обережністю призначати Абіратерон-Віста хворим на рак передміхурової залози з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки клінічні дані про застосування Абіратерону-Вісти таким пацієнтам відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Абіратерон-Віста показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолоном для лікування:

- вперше діагностованого метастатичного гормончутливого раку передміхурової залози високого ризику у дорослих чоловіків у комбінації з андрогенною деприваційною терапією.
- 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.
- Лікарський засіб Абіратерон-Віста протипоказаний вагітним та жінкам репродуктивного віку.
- Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).
- Лікарський засіб Абіратерон-Віста з преднізоном або преднізолоном протипоказаний у комбінації з Ra-223.

Особливі заходи безпеки.

Завдяки механізму дії абіратерон може вплинути на розвиток плода, тому вагітні жінки та жінки репродуктивного віку повинні надягати захисні рукавички при роботі з лікарським засобом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив їжі на абіратерону ацетат. Застосування Абіратерону-Віста з їжею значною мірою підвищує всмоктування абіратерону ацетату. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу з їжею не встановлені, тому Абіратерон-Віста не можна застосовувати разом з їжею (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

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. В 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 проводили з метою визначення ефектів абіратерону ацетату (з преднізоном) на одноразову дозу субстрату декстрометорфану CYP2D6, системна експозиція (AUC) декстрометорфану підвищувалася приблизно у 2,9 раза. Значення AUC₂₄ для дексторфрану, активного метаболіту декстрометорфану, підвищувалося на 33 %. Рекомендується з обережністю застосовувати абіратерон 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, флекаїнід, кодеїн, оксикодон, трамадол (трьома останніми необхідний CYP2D6 для утворення активних анальгезуючих метаболітів).

У ході дослідження CYP2C8 лікарських взаємодій з участю здорових добровольців при застосуванні піоглітазону з разовою дозою 1000 мг абіратерону ацетату AUC піоглітазону збільшувалася 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 абіратероном ацетатом, за пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо ознак токсичності, пов'язаної з 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 абіратерон з лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT, або засобами, що можуть спричиняти шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні лікарські засоби (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування зі спіронолактоном. Спіронолактон зв'язується з рецепторами андрогену, що може призвести до підвищення рівня специфічного антигену передміхурової залози (ПСА). Одночасне застосування з абіратероном не рекомендується.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія та затримка рідини і серцева недостатність 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 CYP17. Одночасне застосування кортикостероїдів пригнічує активність адренкортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до зниження частоти та ступеня тяжкості цих побічних ефектів. Слід з обережністю застосовувати абіратерон 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, тяжкій або нестабільній стенокардії, нещодавно перенесеному інфаркті міокарда або шлуночковій аритмії, та пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Абіратерон-Віста слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі. З досліджень III фази із застосуванням лікарського засобу Абіратерон-Віста 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 з участю пацієнтів з уперше діагностованим раком передміхурової залози або яким хіміотерапія клінічно не показана), значення фракції викиду лівого шлуночка $< 50 \%$. З досліджень з участю пацієнтів з уперше діагностованим раком передміхурової залози або яким хіміотерапія клінічно не показана, виключали пацієнтів з фібриляцією передсердь та іншими видами серцевих аритмій, що потребували медичного втручання. Безпека застосування лікарського засобу Абіратерон-Віста 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 з участю пацієнтів з уперше діагностованим раком передміхурової залози або яким хіміотерапія клінічно не показана) не встановлена (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком лікування пацієнтів зі значним ризиком виникнення застійної серцевої недостатності (наприклад, із 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 застосування абіратерону. 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 у подальшому кожного місяця, відхилення слід коригувати. У пацієнтів, у яких спостерігалася гіпокаліємія на тлі лікування лікарським засобом Абіратерон-Віста, спостерігалася подовження інтервалу QT. При клінічно значущих відхиленнях функції серця слід проводити відповідну терапію та у разі необхідності розглянути доцільність припинення застосування абіратерону (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гепатотоксичність та печінкова недостатність.

У ході клінічних досліджень повідомляли про випадки вираженого підвищення рівня печінкових ферментів, що потребувало відміни лікування або коригування дози лікарського засобу (див. розділ «Побічні реакції»). Слід контролювати рівні сироваткових трансаміназ перед застосуванням лікарського засобу, а також кожні 2 тижні протягом перших 3 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 цим препаратом слід негайно припинити та провести ретельну оцінку функції печінки. Відновити лікування із застосуванням зниженої дози абіратерону 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 у 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 лікарського засобу 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 абіратерон пацієнтам з помірною печінковою недостатністю і лише у разі, якщо користь від лікування значно переважає потенційні ризики (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»). Не слід застосовувати Абіратерон-Віста пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

У постмаркетинговий період рідко повідомляли про випадки гострої печінкової недостатності та фульмінантного гепатиту, деякі з них 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 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 Абіратерон-Віста в комбінації з глюкокортикостероїдами може посилити цей ефект.

Попереднє застосування кетоконазолу.

Можна очікувати більш низькі показники чутливості до Абіратерону-Віста у пацієнтів, які раніше отримували кетоконазол.

Гіперглікемія.

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

Гіпоглікемія.

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії при застосуванні абіратерону разом з преднізоном/преднізолоном пацієнтам із наявним цукровим діабетом, які отримували піоглітазон або репаглінід; тому у пацієнтів з цукровим діабетом слід контролювати рівень цукру в крові.

Застосування при хіміотерапії.

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

Потенційні ризики.

У чоловіків з метастазуючим кастраційно-резистентним раком простати, включаючи тих, хто проходить терапію абіратероном, можуть виникати анемія та статева дисфункція.

Вплив на скелетно-м'язову систему.

Повідомляли про випадки міопатії та рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. У деяких пацієнтів розвивався рабдоміоліз з нирковою недостатністю. Здебільшого такі явища виникали протягом перших 6 місяців лікування та зникали після відміни абіратерону ацетату. Слід бути обережними при одночасному застосуванні Абіратерону-Віста та лікарських засобів, асоційованих з розвитком міопатії/рабдоміолізу.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Слід уникати одночасного застосування Абіратерону-Віста 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»).

Комбінація абіратерону та преднізону/преднізолону з Ra-223.

Лікування абіратероном та преднізоном/преднізолоном у комбінації з Ra-223 протипоказане (див. розділ «Протипоказання») через підвищений ризик переломів та тенденцію до підвищеної летальності у пацієнтів з раком передміхурової залози без симптомів або з мало вираженими симптомами, що спостерігається у клінічних дослідженнях.

Не рекомендується розпочинати подальше лікування Ra-223 менше ніж через 5 днів після останнього прийому абіратерону у комбінації з преднізоном/ преднізолоном.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

До складу лікарського засобу входить лактоза. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазою недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати Абіратерон-Віста.

Лікарський засіб містить більше 1 ммоль (27,2 мг) натрію в одній дозі (4 таблетки), що потрібно врахувати пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Дані щодо застосування Абіратерону-Віста вагітним жінкам відсутні. Даний лікарський засіб протипоказаний жінкам, які потенційно можуть завагітніти.

Вагітність. Лікарський засіб Абіратерон-Віста не показаний для застосування жінкам. Абіратерону ацетат протипоказаний вагітним та 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.

Період лактації. Лікарський засіб Абіратерон-Віста не застосовувати 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.

Абіратерон-Віста не впливає або проявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

Дозування преднізону або преднізолону. Для лікування вперше діагностованого раку передміхурової залози рекомендована доза преднізону або преднізолону становить 5 мг на добу.

Рекомендована доза абіратерону становить 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза.

Застосування лікарського засобу разом з їжею збільшує системний вплив абіратерону. Лікарський засіб застосовувати 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 гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) упродовж лікування абіратероном.

Перед початком лікування із застосуванням абіратерону слід провести контроль рівнів сироваткових трансаміназ, а також контролювати їх рівень кожні 2 тижні впродовж перших 3 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 3 місяців лікування, а потім – кожного місяця (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з гіпокаліємією в анамнезі або у яких розвивається гіпокаліємія під час лікування препаратом Абіратерон-Віста, слід підтримувати рівень калію ≥ 4 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 абіратероном можна відновлювати лише після того, як симптоми токсичності знизяться до рівня 1 або зникнуть.

У разі пропуску добової дози як Абіратерону-Віста, 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 більш ніж у п'ять разів) (див. розділ «Особливості застосування»). Відновлення лікування можливе після нормалізації рівня функції печінки зі зниженої дози лікарського засобу – 500 мг (2 таблетки) 1 раз на добу. У таких пацієнтів слід проводити контроль рівня сироваткових трансаміназ протягом 3 місяців лікування та щомісячно у подальшому. Якщо прояви гепатотоксичності з'являються при прийомі зниженої дози 500 мг на добу, лікування слід припинити.

Якщо у пацієнта на тлі прийому лікарського засобу розвивається тяжка гепатотоксичність (рівень АЛТ або АСТ перевищує верхню межу норми у 20 разів), лікування абіратероном слід відмінити та у 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 застосовували перорально у дозі 1000 мг 1 раз на добу, у 4 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 лікарського засобу Абіратерон-Віста пацієнтам із середньою печінковою недостатністю: користь від лікування повинна значно переважати над потенційним ризиком. Абіратерон-Віста не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність.

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

Діти.

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми. Досвід передозування абіратероном обмежений.

Лікування. Спеціального антидоту не існує. Тому у разі передозування прийом абіратерону слід призупинити і призначити симптоматичне лікування та моніторинг на випадок аритмії, гіпокаліємії та симптомів затримки рідини. Також слід провести оцінку функції печінки.

Побічні реакції.

У зведеному аналізі побічних реакцій, що спостерігалися у ході клінічних досліджень III фази при прийомі абіратерону з частотою $\geq 10\%$, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія, інфекції сечовидільної системи, підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ). Інші важливі побічні реакції включали розлади серця, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт. Абіратерон 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 абіратерон, порівнюючи з тими, хто приймав плацебо: гіпокаліємія 18 % проти 8 %, артеріальна гіпертензія 22 % проти 16 % та затримка рідини (периферичний набряк) 23 % проти 17 % відповідно. У пацієнтів, які отримували лікування абіратероном, гіпокаліємія та артеріальна гіпертензія III та IV рівня за шкалою токсичності побічних реакцій СТС спостерігалися у 6 % проти 1 % пацієнтів відповідно, артеріальна гіпертензія – у 7 % проти 5 % пацієнтів відповідно та затримка рідини (периферичний набряк) – у 1 % проти 1 % 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, абіратерон застосовували у дозі 1000 мг/добу у комбінації з преднізоном або преднізолоном (5 мг або 10 мг на добу залежно від показання).

Побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період із застосуванням абіратерону, наведені в таблиці 1 за категоріями частоти проявів: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та невідомо (частота не може бути встановлена з доступних даних).

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

Таблиця 1

Системи органів	Побічні реакції та частота
Інфекції та інвазії	Дуже часто: інфекції сечовидільної системи Часто: сепсис
З боку імунної системи	Невідомо: анафілактичні реакції
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, фібриляція передсердь, тахікардія. Нечасто: інші аритмії. Невідомо: інфаркт міокарда, подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» і «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	Дуже часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) ^b 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 у 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.

^b Підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ), включаючи підвищення АЛТ, підвищення АСТ, порушення функції печінки

Побічні реакції III ступеня за шкалою СТСАЕ, що спостерігалися у пацієнтів, які приймали абіратерон: гіпокаліємія (5 %); інфекції сечовидільної системи (2 %), підвищення рівня АЛТ та/або АСТ (4 %), артеріальна гіпертензія (6 %), переломи (2 %); периферичний набряк, серцева недостатність, миготлива аритмія (1 %). Побічні реакції III ступеня за шкалою СТСАЕ, такі як гіпертригліцеридемія та стенокардія, спостерігалися у < 1 % пацієнтів. Побічні реакції IV ступеня за шкалою СТСАЕ, такі як інфекції сечовидільної системи, підвищення рівня АЛТ та/або АСТ, гіпокаліємія, серцева недостатність, миготлива аритмія та переломи, спостерігалися у < 1 % пацієнтів. Більшість випадків артеріальної гіпертензії та гіпокаліємії спостерігалася у гормоночутливої популяції (дослідження 3011). Повідомляли про гіпертонію у 36,7 % пацієнтів у гормоночутливій популяції (дослідження 3011) порівняно з 11,8 % та 20,2 % у дослідженнях 301 та 302 відповідно. Гіпокаліємія спостерігалася у 20,4 % пацієнтів у гормоночутливій популяції (дослідження 3011) порівняно з 19,2 % та 14,9 % у 301 та 302 відповідно.

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 цукрового 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: фібриляція передсердь – 2,6 % проти 2,0, тахікардія – 1,9 % проти 1,0 %, стенокардія – 1,7 % проти 0,8 %, серцева недостатність – 0,7 % проти 0,2 %, аритмія – 0,7 % проти 0,5 %.

Гепатотоксичність.

Повідомлялося про випадки гепатотоксичності з підвищенням рівня АЛТ, АСТ та загального білірубіну серед пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. Дослідження III фази клінічних досліджень показали, що гепатотоксичність III та IV рівня (підвищення АСТ і АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми та білірубіну більше ніж у 1,5 раза від верхньої межі норми) спостерігалася у близько 6 % пацієнтів, яким застосовували абіратерон, зазвичай протягом перших трьох місяців лікування. У дослідженні 3011 гепатотоксичність III або IV ступеня спостерігалася у 8,4 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Абіратерон-Віста. Застосування абіратерону було припинено 10 пацієнтам через гепатотоксичність; з них два пацієнти мали гепатотоксичність II ступеня, шестеро мали гепатотоксичність III ступеня, а двоє - гепатотоксичність IV ступеня без летальних наслідків. У клінічних дослідженнях III фази порушення печінкової функції частіше спостерігалася у пацієнтів, у яких рівень АЛТ або АСТ до початку лікування був підвищений, ніж у пацієнтів з нормальними значеннями АЛТ та АСТ до початку лікування. При підвищенні АЛТ або АСТ більше ніж у 5 разів або підвищенні рівня загального

білірубіну більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми лікування абіратероном призупиняли або припиняли. У двох випадках відбулося значне підвищення показників функціональних печінкових проб. У цих пацієнтів з нормальною печінковою функцією до лікування мало місце підвищення АЛТ або АСТ на тлі лікування у 15–40 разів від верхньої межі норми та підвищення рівня білірубіну у 2–6 разів від верхньої межі норми. Після припинення лікування в обох пацієнтів спостерігалася нормалізація печінкових проб, одному пацієнтові відновили застосування абіратерону без повторного підвищення печінкових ферментів. У дослідженні 302 токсичність III–IV рівня з підвищенням рівня АЛТ або АСТ спостерігалась у 35 (6,5 %) пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. Підвищення рівня амінотрансфераз було відкориговане у всіх, крім 3 пацієнтів (2 з новими множинними метастазами у печінку та 1 з підвищенням АСТ приблизно через 3 тижні після останньої дози абіратерону ацетату). У клінічних дослідженнях III фази про припинення лікування через підвищення АЛТ та АСТ або порушення функції печінки повідомляли в 1,1 % пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат, та у 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Летальних наслідків не зафіксовано.

У клінічних випробуваннях ризик розвитку гепатотоксичності був зменшений шляхом виключення пацієнтів із гепатитом або значними порушеннями печінкових тестів до початку лікування. З дослідження 3011 були виключені пацієнти з базовим показником АЛТ та АСТ, що перевищував більше ніж у 2,5 раза верхню межу норми, білірубіну > 1,5 раза від верхньої межі норми, а також пацієнти з активним або симптоматичним вірусним гепатитом або хронічним захворюванням печінки; з асцитом або шлунково-кишковими кровотечами внаслідок порушення функції печінки. З дослідження 301 були виключені пацієнти з базовим показником АЛТ та АСТ, що перевищував більше ніж у 2,5 раза верхню межу норми у разі відсутності метастазів у печінку та більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми при наявності метастазів у печінку. З дослідження 302 були виключені пацієнти з метастазами в печінку, а також пацієнти з початковим показником АЛТ та АСТ, що перевищував більше ніж у 2,5 раза верхню межу норми. Підвищення показників печінкових проб у пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробуваннях, відслідковували та контролювали шляхом переривання лікування та повторного його призначення лише після повернення печінкових тестів у пацієнта до базового рівня. Пацієнтам із підвищенням рівня АЛТ або АСТ більше ніж у 20 разів від верхньої межі норми повторне лікування не призначали. Безпека повторного призначення лікування таким пацієнтам невідома. Механізм гепатотоксичності не вивчений.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 120 таблеток у пластиковому контейнері; по 1 контейнеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С. Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. К/Кастелло, п^о1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.