

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Зитига

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – Зитига

Международное непатентованное название – абиратерон

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее вещество: абиратерона ацетат – 500,0 мг.

Вспомогательные вещества:

Интрагранулярная фаза: лактозы моногидрат 253,2 мг, кроскармеллоза натрия 22,4 мг, гипромеллоза 2910 15 мПа*с 16,8 мг, лаурилсульфат натрия 5,6 мг; экстрагранулярная фаза: целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная 184,8 мг, кроскармеллоза натрия 56,0 мг, лаурилсульфат натрия 56,0 мг, кремния диоксид коллоидный 8,4 мг, магния стеарат 16,8 мг.

Оболочка таблетки: опадрай П85F90093 пурпурный 33,6 мг.

* Состав Опадрай П 85F90093 пурпурный: поливиниловый спирт 40,00 % , титана диоксид 23,10 % , макрогол 3350 20,20 % , тальк 14,80 % , железа оксид красный 1,40 % , железа оксид черный 0,50 % .

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета, с выгравированной надписью «АА» на одной стороне и «500» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа** – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги.

Код АТХ – L02BX03

Фармакологические свойства

Механизм действия

Абиратерона ацетат *in vivo* превращается в абиратерон, который является ингибитором биосинтеза андрогенов. В частности, абиратерон селективно подавляет активность фермента 17 α -гидроксилазы/С17,20-лиазы (СYP17). Этот фермент экспрессируется и является необходимым для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. СYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17 α -гидроксилирования и разрыва связи С17,20 в предшественники

тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион, соответственно. Торможение активности СYP17 также сопровождается усилением синтеза минералокортикоидов в надпочечниках.

Андроген-чувствительный рак предстательной железы реагирует на лечение, снижающее концентрацию андрогенов. Анти-андрогенная терапия, например, применение агонистов лю-либерина или проведение орхидэктомии, ослабляют синтез андрогенов в яичках, но не влияют на синтез андрогенов в надпочечниках и в опухоли. Применение препарата Зитига совместно с агонистами лю-либерина (или орхидэктомией) снижает концентрацию тестостерона в сыворотке крови до уровня ниже порога определения.

Фармакодинамика

Препарат Зитига снижает концентрацию тестостерона и других андрогенов в сыворотке ниже тех показателей, которые удается получить на фоне применения агонистов лю-либерина или после орхидэктомии. Это происходит из-за селективного ингибирования фермента СYP17, который требуется для биосинтеза андрогенов. Концентрация простат-специфического антигена (ПСА) служит биомаркером у пациентов с раком предстательной железы.

Анальгетический эффект

Доля пациентов, у которых отмечался паллиативный анальгетический эффект, была достоверно выше при использовании препарата Зитига, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у меньшей доли пациентов, получавших препарат Зитига, отмечалось прогрессирование болевого синдрома.

Риск развития костных осложнений

По сравнению с группой плацебо у меньшей доли пациентов, получавших препарат Зитига, отмечались случаи поражения костной ткани, к которым были отнесены патологический перелом, спинальная компрессия, паллиативное облучение кости, хирургическое лечение кости.

Применение спиронолактона

Пациентам, принимавшим участие в основных клинических исследованиях препарата Зитига не разрешалось применять спиронолактон, т.к. его молекулы связываются с рецепторами андрогенов и могут повышать уровень ПСА.

Фармакокинетика

Фармакокинетика абиратерона ацетата и абиратерона была изучена у здоровых добровольцев, у больных с поздними стадиями метастатического рака предстательной железы и у неонкологических пациентов, с почечной или печеночной недостаточностью.

Абиратерона ацетат *in vivo* быстро превращается в абиратерон, который является ингибитором биосинтеза андрогенов.

Абсорбция

При пероральном применении препарата Зитига натощак время достижения максимальной концентрации абиратерона в плазме крови составляет приблизительно 2 часа. Прием препарата Зитига с пищей, по сравнению с приемом препарата натощак, приводит к 10-кратному увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 17-кратному увеличению максимальной концентрации абиратерона (C_{max}), в зависимости от жирности принятой пищи. Принимая во внимание нормальное разнообразие содержания и состава пищи, прием препарата Зитига с пищей обладает способностью оказывать разнообразное системное воздействие. Поэтому, препарат Зитига нельзя принимать с пищей.

Распределение

Связывание с белками плазмы меченого ^{14}C -абиратерона составляет 99,8%. Кажущийся объем распределения составляет приблизительно 5 630 л, что свидетельствует о том, что абиратерон активно распределяется в периферических тканях.

Метаболизм

При пероральном применении ^{14}C -абиратерона ацетата в капсулах, абиратерона ацетат гидролизуется до абиратерона, который в свою очередь подвергается метаболизму, включая сульфатирование, гидроксигирование и окисление, главным образом, в печени. Большая часть циркулирующего ^{14}C -абиратерона (приблизительно 92%) находилась в форме метаболитов абиратерона. Из 15 поддающихся обнаружению метаболитов, на каждый из двух основных метаболитов - абиратерона сульфат и *N*-оксид абиратерона сульфат - приходилось по 43% общей радиоактивности.

Выведение

По данным исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, средний период полувыведения абиратерона в плазме составляет приблизительно 15 часов. При пероральном приеме меченого ^{14}C -абиратерона ацетата в дозе 1 г приблизительно 88% радиоактивной дозы выводилось через кишечник и приблизительно 5% выводилось почками. Основными веществами, найденными в фекалиях, являлись неизмененный абиратерона ацетат и абиратерон (приблизительно 55% и 22% введенной дозы соответственно).

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика абиратерона изучалась у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) и у здоровых добровольцев. Системное воздействие абиратерона после однократного применения внутрь в дозе 1 г увеличивалось приблизительно на 11% у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности и на 260% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности. Средний период полувыведения абиратерона увеличивается приблизительно до 18 часов у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности и приблизительно до 19 часов у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности. Для пациентов, имеющих легкую степень печеночной недостаточности, коррекции дозы препарата не требуется. Препарат Зитига не рекомендуется назначать пациентам с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс В или С по Чайлд-Пью), поскольку в этом случае невозможно предсказать необходимую коррекцию дозы. Поэтому препарат Зитига следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, только если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Зитига нельзя назначать пациентам с тяжелой недостаточностью функции печени. Пациентам, у которых в процессе терапии препаратом развилась гепатотоксичность, может потребоваться временная отмена препарата и коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетическую абиратерона сравнивали у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих стандартную схему гемодиализа, и у пациентов с нормальной функцией почек. Системное воздействие абиратерона ацетата после приема внутрь в дозе 1 г у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ, не увеличивалось. Следует с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига у таких пациентов отсутствуют.

Влияние на интервал Q-T

Установлено, что препарат Зитига не оказывает значимого влияния на интервал Q-T/QTc.

Показания к применению

Препарат Зитига в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата;
- Детский возраст до 18 лет;
- Тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью

- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Следует с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига у таких пациентов отсутствуют.
- Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больных с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы*Дозы*

Рекомендуемая суточная доза препарата Зитига составляет 1 г (2 таблетки по 500 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Препарат Зитига применяется вместе с низкими дозами преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мг/сут.

Препарат Зитига нельзя принимать с пищей.

В течение 1 часа после приема препарата не рекомендуется прием пищи.

До начала лечения препаратом Зитига, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига, преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата.

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Нет данных об эффективности и безопасности абиратерона ацетата при неоднократном применении у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью), поэтому невозможно предсказать необходимую коррекцию

дозы. Препарат Зитига следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Зитига нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени.

Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы или концентрации билирубина в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени.

Повторную терапию у пациентов с нормализовавшимися показателями функции печени можно начать с уменьшенной дозы 500 мг (одна таблетка) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме дозы 500 мг, терапию препаратом Зитига следует прекратить.

Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Для больных, имеющих до начала лечения нарушение функций печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Препарат Зитига следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Зитига нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени, класс В и С по классификации Чайлд-Пью.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Для больных с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига у таких пациентов отсутствуют.

Дети

Для детей применение препарата Зитига неактуально, поскольку у данной возрастной категории не бывает рака предстательной железы.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига являются периферические отеки, гипокалиемия, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, увеличение активности аспаратаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы.

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Инфекционные заболевания

Очень часто: инфекции мочевыводящих путей.

Часто: сепсис.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Нечасто: недостаточность функции надпочечников.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Очень часто: гипокалиемия.

Часто: гипертриглицеридемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: переломы (за исключением патологических переломов).

Нечасто: рабдомиолиз, миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: гематурия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Очень часто: повышение артериального давления.

Часто: сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка; стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия.

Частота неизвестна: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Редко: аллергический альвеолит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея.

Часто: диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: молниеносный гепатит, острая печеночная недостаточность

Общие нарушения

Очень часто: периферические отеки.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: кожная сыпь.

Передозировка

Данные о передозировке препаратом Зитига ограничены. Специфического антидота нет. В случае передозировки прием препарата Зитига следует прекратить, и следует проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии. Также следует контролировать функцию печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие с другими препаратами

Потенциальное влияние других препаратов на воздействие абиратерона

При исследовании фармакокинетического взаимодействия сильного индуктора изофермента CYP3A4 на здоровых добровольцах - рифампицина 600 мг в день в течение 6 дней и затем разовой дозы абиратерона ацетата 1000 мг, средняя плазменная AUC_∞ абиратерона снижалась на 55%.

Следует избегать совместного применения препарата Зитига и сильных индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал). Назначение данной группы препаратов возможно только после тщательной оценки клинической эффективности.

Потенциальное влияние препарата Зитига на действие других лекарственных препаратов

Абиратерон ингибирует печеночные изоферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов - CYP2D6 и CYP2C8.

В клиническом исследовании при определении эффективности абиратерона ацетата (плюс преднизон) на одну дозу субстрата декстрометорфан CYP2D6 системное воздействие декстрометорфана увеличивалось примерно на 200%. AUC₂₄ для декстрорфана, активного метаболита декстрометорфана, увеличилась примерно на 33%.

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, получающим препараты, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6, особенно это касается препаратов с узким терапевтическим индексом. В таких случаях следует рассмотреть

возможность снижения дозы препаратов с узким терапевтическим индексом, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6, в том числе таких препаратов как метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, галоперидол, рисперидон, пропafenон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол.

В таком же исследовании при определении эффективности абиратерона ацетата (плюс преднизон) на одну дозу CYP1A2 субстрата теофиллина не наблюдалось системного воздействия субстрата теофиллина.

В исследовании CYP2C8 взаимодействия препарат-препарат на здоровых субъектах, AUC пиоглитазона была увеличена на 46% и AUCs M-III и M-IV, каждого из активных метаболитов пиоглитазона, снизилась на 10% при введении пиоглитазона вместе с одной дозой абиратерона ацетата 1000 мг. Хотя эти результаты показывают, что не ожидается клинически значимых увеличений в воздействии, если препарат Зитига применяют в сочетании с другими препаратами, которые элиминируются преимущественно CYP2C8, пациенты должны наблюдаться на наличие признаков токсичности, связанных с субстратом CYP2C8 с узким терапевтическим индексом, если используется одновременно с препаратом Зитига.

Особые указания

Прием препарата Зитига одновременно с пищей значительно увеличивает всасывание абиратерона. Эффективность и безопасность препарата Зитига, принятого с пищей, не установлена. Препарат Зитига нельзя принимать с пищей.

Повышение артериального давления, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие избытка минералокортикоидов

Препарат Зитига может вызвать повышение артериального давления, гипокалиемию и задержку жидкости из-за повышения концентрации минералокортикоидов вследствие ингибирования фермента CYP17. Прием кортикостероидов ослабляет стимулирующее действие адренкортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к снижению частоты и тяжести этих побочных реакций. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, клиническое состояние которых может ухудшиться при повышении артериального давления, развитии гипокалиемии или задержке жидкости в организме (например, у пациентов с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда или с желудочковой аритмией).

Препарат Зитига следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Безопасность препарата у пациентов с фракцией выброса левого желудочка < 50% или с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA не установлена.

Перед началом применения препарата Зитига следует скорректировать гипокалиемию и повышение артериального давления.

Артериальное давление, концентрацию калия в плазме крови и степень задержки жидкости следует контролировать, как минимум, один раз в месяц.

Гепатотоксичность и нарушение функции печени

В клинических исследованиях зарегистрировано выраженное повышение активности печеночных ферментов, требовавшее отмены или коррекции дозы препарата. Активность сывороточных трансаминаз и билирубина следует измерять до начала применения препарата Зитига, каждые две недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно. При развитии клинических симптомов и признаков, позволяющих предположить нарушение функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз.

При повышении активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 5 раз выше верхней границы нормы или концентрации билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы, применение препарата Зитига следует немедленно прекратить, и следует тщательно контролировать функцию печени. Препарат Зитига можно применять снова только после возвращения показателей функции печени к исходным значениям, и только при условии назначения более низких доз.

Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Нет данных об эффективности и безопасности неоднократного применения абиратерона ацетата у пациентов с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени (класс В или С по Чайлд-Пью), поэтому необходимость коррекции дозы невозможно предсказать. Препарат Зитига следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, только в том случае, если польза от лечения явно превышает возможный риск. Препарат Зитига нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени.

Женщины детородного возраста

Препарат Зитига не предназначен для применения у женщин. Предполагается, что прием ингибиторов СYP17 беременными женщинами изменит концентрацию гормонов, что может повлиять на развитие плода. Для предотвращения случайного воздействия, беременные или способные забеременеть женщины не должны работать с препаратом без

перчаток.

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Способность к зачатию

Исследований токсического воздействия абиратерона ацетата на репродуктивную систему не проводилось, данных о влиянии препарата на способность к зачатию нет.

Беременность и лактация

Препарат Зитига не применяется у женщин. Данных о применении препарата Зитига у беременных женщин нет. Препарат Зитига противопоказан беременным и способным забеременеть женщинам. Неизвестно, выводится ли абиратерона ацетат или его метаболиты с молоком.

Отмена глюкокортикостероидов и купирование стрессовых ситуаций

При отмене преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига продолжается после отмены глюкокортикостероидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации.

Одновременное назначение препарата Зитига и химиотерапии

Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Зитига и цитотоксической химиотерапии не установлены.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Препарат Зитига не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг.

По 6 или 12 таблеток в блистер из поливинилиденхлорида\полиэтилен\поливинилхлорида с подложкой из алюминиевой фольги. По 5 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Производство:

Патеон Франс, 40 , бульвар Шампаре, 38300 Бургуан-Жайо, Франция

Первичная, вторичная упаковка и выпускающий контроль:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Виа С. Янссен (Борго С. Микеле) - 04100 Латина (ЛТ)/Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele - 04100 Latina (LT)

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.

Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58