ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРОНРЕД

(TERONRED)

Склад:

діюча речовина: абіратерону ацетат ;

1 таблетка містить абіратерону ацетату 250 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; повідон; натрію лаурилсульфат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; плівкова оболонка Opadry White OY-58900 (склад плівкової оболонки: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору з гравіюванням «358» з одного боку та логотипом компанії – з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інші антагоністи гормонів та 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 вибірково пригнічує фермент 17α-гідроксилазу/С17, 20-ліазу (CYP17). Даний фермент необхідний для біосинтезу андрогену в тканинах пухлин яєчок, кори надниркових залоз та простати. CYP17 каталізує перетворення прегненолону та прогестерону до попередників тестостерону, дегідроепіандростерону (ДГЕА) і андростендіону відповідно через 17α-гідроксилювання та розщеплення зв'язку С17, 20. Пригнічення CYP17 також призводить до підвищення продукування мінералокортикоїдів наднирковими залозами (див.

розділ «Особливості застосування»).

Андрогенчутливий рак передміхурової залози відповідає на лікування, що знижує рівень андрогенів. Однак терапія, направлена на зниження рівня андрогенів, зокрема застосування агоністів лютеїнізуючого гормону — рилізинг-гормону (ЛГРГ) або проведення орхіектомії, знижує продукування андрогенів у яєчках, але не впливає на продукування андрогенів наднирковими залозами або тканинами пухлини. Лікування із застосуванням абіратерону ацетату знижує сироватковий рівень тестостерону до невизначуваних показників при одночасному застосуванні з агоністами ЛГРГ (або з проведенням орхіектомії).

Фармакодинаміка

Лікарський засіб зменшує рівні сироваткового тестостерону та інших андрогенів сильніше, ніж аналоги ЛГРГ або орхіектомія. Це є результатом селективного пригнічення CYP17, необхідного для біосинтезу андрогену. Простатоспецифічний антиген (PSA, ПСА) є біологічним маркером у пацієнтів з раком передміхурової залози. В ході клінічного дослідження III фази за участю пацієнтів після невдало проведеної хіміотерапії із застосуванням таксанів у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат (38 %), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (10 %), відмічалося зниження рівня ПСА не менше ніж на 50 % початкового рівня.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику абіратерону та абіратерону ацетату досліджували у здорових добровольців, пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози та у пацієнтів без раку з печінковою або нирковою недостатністю. Абіратерону ацетат швидко метаболізується *in vivo* до абіратерону, який є інгібітором біосинтезу андрогену (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Абсорбція

Після перорального застосування абіратерону ацетату натще максимальна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 2 години.

Застосування абіратерону ацетату разом із їжею порівняно з прийомом лікарського засобу натще призводить до 10-кратного підвищення AUC та майже до 17-кратного підвищення C_{max} абіратерону відносно середнього системного впливу абіратерону залежно від вмісту жирів у їжі. Тому прийом абіратерону ацетату під час їжі потенційно може призвести до варіювання системної дії лікарського засобу. Отже, абіратерону ацетат не можна приймати з їжею, а слід застосовувати щонайменше через 2 години після їди та уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування лікарського засобу. Таблетки потрібно ковтати цілими та запивати водою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Зв’язування ^{14}C-абіратерону з білками плазми крові людини становить 99,8 %. Об’єм розподілу становить приблизно 5630 л, що свідчить про те, що абіратерон широко розподіляється в периферичних тканинах.

Біотрансформація

Після перорального застосування ^{14}C-абіратерону ацетату в капсулах абіратерону ацетат гідролізується до абіратерону, який далі піддається реакціям сульфування, гідроксилювання та окислення переважно печінкою. Більша частина циркулюючої радіоактивності (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 виділяється з фекаліями та приблизно 5 % з сечею. Основні сполуки, що містяться в фекаліях — це незмінений абіратерону ацетат та абіратерон (приблизно 55 % і 22 % від призначеної дози відповідно).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетику абіратерону ацетату оцінювали у пацієнтів з наявною в анамнезі печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (клас А та В за Чайлдом — П'ю відповідно) та у контрольної групи здорових добровольців. Ступінь системної дії абіратерону після одноразового перорального застосування в дозі 1000 мг підвищувався приблизно на 11 % та 260 % у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та 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 вивчали у пацієнтів (n = 8) з уже наявною печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом — П'ю) та у 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 коригування дози не потрібно.

Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості і лише у разі, якщо користь від лікування переважає потенційні ризики (див. розділи «Спосіб застосування та дози» й «Особливості застосування»). Абіратерону ацетат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» й «Особливості застосування»).

Пацієнти, у яких розвивається гепатотоксичність у ході лікування, можуть потребувати призупинення лікування та корекції дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» й «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Фармакокінетику абіратерону ацетату порівнювали у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на постійному гемодіалізі та в контрольній групі пацієнтів з нормальною функцією нирок. Системний вплив абіратерону після одноразового перорального прийому в дозі 1000 мг не підвищувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі. При застосуванні лікарського засобу пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи тяжку ниркову недостатність, у зниженні дози немає потреби (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Однак слід з обережністю призначати лікарський засіб хворим на рак передміхурової залози з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки клінічні дані про застосування абіратерону ацетату таким пацієнтам відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Теронред показаний для застосування у комбінації з преднізоном або преднізолоном для лікування:

- вперше діагностованого метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (МГЧРПЗ) високого ризику у дорослих чоловіків у поєднанні з андрогендеприваційною терапією (АДТ);

- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (МКРРПЗ) з безсимптомним або м’яким перебігом у дорослих чоловіків після незадовільного результату андрогендеприваційної терапії, та яким хіміотерапія клінічно не показана;

- метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (МКРРПЗ) 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;

- вагітність і репродуктивний вік у жінок (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда — П’ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

- Теронред з преднізоном або преднізолоном протипоказаний у комбінації з Ra-223.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив їжі на абіратерону ацетат

Застосування Теронреду з їжею значною мірою збільшує всмоктування абіратерону ацетату. Ефективність та безпека застосування з їжею не встановлені, тому цей лікарський засіб не можна застосовувати разом з їжею (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Вплив інших лікарських засобів на абіратерон

У ході дослідження фармакокінетичних взаємодій за участю здорових добровольців, яким спочатку застосовували рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4, у дозі 600 мг на добу протягом 6 днів з наступною одноразовою дозою абіратерону ацетату 1000 мг, середній рівень AUC_{∞} абіратерону в плазмі крові знижувався на 55 %.

Слід уникати застосування сильних індукторів CYP3A4 (наприклад: фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, фенобарбітал, звіробій звичайний [*Hypericum perforatum*]) під час лікування, 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 на інші лікарські засоби

Абіратерон є інгібітором печінкових ферментів CYP2D6 та CYP2C8, за допомогою яких відбувається метаболізм лікарських засобів. У ході дослідження впливу абіратерону ацетату (з преднізоном) на одноразову дозу декстрометорфану - субстрату CYP2D6 системна експозиція (AUC) декстрометорфану підвищувалася приблизно в 2,9 раза. Значення AUC_{24} декстрорфану, активного метаболіту декстрометорфану, підвищувалось приблизно на 33 %.

Рекомендується з обережністю застосовувати Теронред 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 (трьом останнім необхідний CYP2D6 для утворення активних аналгезуючих метаболітів).

У ході дослідження CYP2C8 лікарських взаємодій з участю здорових добровольців при застосуванні піоглітазону з разовою дозою 1000 мг абіратерону ацетату AUC піоглітазону збільшувалась на 46 %, а AUC кожного з активних метаболітів піоглітазону M-III та M-IV знижувалася на 10 %. За пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо ознак токсичності, пов’язаної з одночасним застосуванням субстратів CYP2C8 з вузьким терапевтичним індексом. Приклади лікарських засобів, що метаболізуються CYP2C8 — піоглітазон та репаглінід (див. розділ «Особливості застосування»).

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 транспортерозалежних взаємодій немає.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Оскільки андрогендеприваційна терапія може призвести до подовження інтервалу QT, слід з обережністю застосовувати Теронред з лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT, або з лікарськими 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 тощо.

Застосування зі спіронолактоном

Спіронолактон зв’язується з рецепторами андрогену, що може призвести до підвищення рівня

специфічного антигену передміхурової залози (ПСА). Одночасне застосування з Теронредом не рекомендується (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особливості застосування.

Артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, затримка рідини та серцева недостатність через надлишок мінералокортикоїдів

Теронред може спричинити артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини в організмі (див. розділ «Побічні реакції») внаслідок підвищення рівня мінералокортикоїдів, що є результатом пригнічення CYP17 (див. розділ «Фармакодинаміка»). Одночасне застосування кортикостероїдів пригнічує активність адренокортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до зниження частоти та ступеня тяжкості цих побічних ефектів. Потрібно обережно застосовувати лікарський засіб 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.

Теронред слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі. З досліджень лікарського засобу III фази виключали пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією, клінічно значущими захворюваннями серця, такими як інфаркт міокарда, або артеріальне тромбоутворення протягом останніх 6 місяців, тяжка або нестабільна стенокардія, серцева недостатність III чи IV функціонального класу за шкалою NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) (дослідження 301) або серцева недостатність від II до IV функціонального класу (дослідження 3011 та 302) або значенням фракції викиду лівого шлуночка < 50 %. З досліджень 3011 та 302 виключали пацієнтів із фібриляцією передсердь або іншими видами серцевих аритмій, які потребували медичного втручання. Безпека застосування лікарського засобу у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка < 50 % або серцевою недостатністю III або IV функціонального класу за шкалою NYHA (в дослідженні 301) чи серцевою недостатністю від II до IV функціонального класу (дослідження 3011 та 302) не встановлена (див. розділ «Побічні реакції»).

Перед початком лікування пацієнтів зі значним ризиком виникнення застійної серцевої недостатності (наприклад, із серцевою недостатністю, неконтрольованою гіпертензією або серцевими подіями такими як ішемічна хвороба серця в анамнезі) потрібно провести оцінку серцевої діяльності (наприклад, за допомогою ехокардіограми). Слід пролікувати серцеву недостатність та оптимізувати серцеву функцію перед початком терапії лікарським засобом Теронред. Необхідно контролювати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини. Впродовж лікування слід вимірювати артеріальний тиск, рівень калію в сироватці крові, затримку рідини (збільшення маси тіла, периферичний набряк) та інші прояви застійної серцевої недостатності кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців, а далі — кожного місяця. Відхилення потрібно коригувати. У пацієнтів, у яких спостерігалася гіпокаліємія на фоні лікування лікарським засобом Теронред, спостерігалося подовження інтервалу QT. Слід оцінити функцію серця за клінічними показниками та проводити відповідну терапію та за необхідності розглянути доцільність припинення лікування лікарським засобом при клінічно значущих відхиленнях функції серця (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 лікарського засобу (див. розділ «Побічні реакції»). Слід контролювати рівні сироваткових трансаміназ перед застосуванням лікарського засобу Теронред, 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, треба негайно визначити рівень сироваткових трансаміназ. Якщо рівень печінкових трансаміназ — аланінтрансамінази (АЛТ) та аспартаттрансамінази (АСТ) перевищує верхню межу норми більше ніж у 5 разів, лікування Теронредом слід негайно припинити та провести ретельну оцінку функції печінки. Відновити лікування із застосуванням зниженої дози лікарського засобу Теронред 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), у будь-який час лікарський засіб слід відмінити і надалі уникати призначення абіратерону.

Пацієнти з симптоматичним вірусним гепатитом та вірусним гепатитом в активній фазі не брали участі в клінічних дослідженнях, тому немає даних щодо застосування абіратерону ацетату 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 лікарський засіб 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 можна застосовувати лікарський засіб пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Фармакокінетика»).

У постмаркетинговий період рідко повідомлялося про випадки гострої печінкової недостатності та фулмінантного 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 Теронреду продовжується після відміни кортикостероїдів, слід відслідковувати стан пацієнта щодо надлишку мінералокортикоїдів (див. інформацію вище).

Пацієнтам, які приймають преднізон або преднізолон та зазнають тяжку стресову ситуацію можуть бути показані підвищені дози кортикостероїдів перед, впродовж та після стресової ситуації.

Щільність кісток

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

Попереднє застосування кетоконазолу

Можна очікувати більш низькі показники чутливості до Теронреду у пацієнтів, які раніше отримували кетоконазол з приводу раку простати.

Гіперглікемія

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

Гіпоглікемія

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії при застосуванні лікарського засобу разом з преднізоном/преднізолоном пацієнтам із ризиком розвитку цукрового діабету, які отримували піоглітазон або репаглінід (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»); тому слід контролювати рівень цукру в крові хворих на цукровий діабет.

Застосування із хіміотерапією

Безпека та ефективність одночасного застосування Теронреду з цитотоксичною хіміотерапією не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Непереносимість допоміжних речовин

До складу лікарського засобу входить лактоза. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Цей лікарський засіб містить понад 1,18 ммоль (або 27 мг)/дозу натрію (4 таблетки). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Потенційні ризики

У чоловіків з метастатичним раком передміхурової залози, включаючи тих, хто проходить терапію лікарським засобом Теронред, можуть виникати анемія та сексуальна дисфункція.

Вплив на скелетно-м’язову систему

Повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Теронред. Здебільшого такі явища виникали протягом перших 6 місяців лікування та зникали після відміни лікарського засобу. Слід бути обережними при одночасному застосуванні Теронреду та лікарських засобів, асоційованих з розвитком міопатії або рабдоміолізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Слід уникати одночасного застосування Теронреду з потужними індукторами CYP3A4 через ризик зниження системного впливу абіратерону, за винятком випадків, коли відсутня терапевтична альтернатива (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 і тенденцію до підвищеної смертності у пацієнтів з раком передміхурової залози без симптомів або з мало вираженими симптомами, що спостерігалася у клінічних дослідженнях.

Не рекомендується розпочинати подальше лікування Ra-223 раніше ніж через 5 днів після останнього прийому лікарського засобу Теронред у комбінації з преднізоном/преднізолоном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки з репродуктивним потенціалом

Дані щодо застосування лікарського засобу під час вагітності відсутні. Цей 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

Теронред не показаний для застосування жінкам. Абіратерону ацетат протипоказаний вагітним та жінкам, які потенційно можуть завагітніти (див. розділ «Протипоказання»).

Період лактації

Теронред не застосовують жінкам.

Фертильність

Абіратерон впливав на фертильність самців та самок щурів під час досліджень, але цей вплив був оборотним.

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

Теронред не впливає або виявляє незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Цей лікарський засіб повинен призначати кваліфікований лікар.

Дозування

Рекомендована доза — 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза, яку не можна приймати з їжею. Застосування лікарського засобу разом із їжею збільшує системний вплив абіратерону (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Теронред слід приймати натще (щонайменше через 2 години після їди), а також уникати прийому їжі протягом 1 години після застосування лікарського засобу. Таблетки слід приймати цілими та запивати водою.

Дозування преднізону або преднізолону

Для лікування вперше діагностованого раку передміхурової залози застосовують Теронред разом з 5 мг преднізону або преднізолону на добу.

Для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози застосовують Теронред разом з 10 мг преднізону або преднізолону на добу.

Пацієнтам, яким не проводили хірургічну кастрацію, слід продовжувати медичну кастрацію аналогом лютеїнізуючого гормону – рилізинг-гормону (ЛГРГ) впродовж лікування абіратероном.

Рекомендований моніторинг

Перед початком лікування із застосуванням абіратерону потрібно 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 потрібно контролювати кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців лікування, а потім – кожного місяця (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з гіпокаліємією в анамнезі або пацієнтам, у яких розвивається гіпокаліємія під час лікування лікарським засобом Теронред, слід підтримувати рівень калію ≥ 4,0 мМ.

Якщо у пацієнта розвивається токсичність ≥ 3-го рівня, включаючи артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, набряк та інші немінералокортикоїдні токсичні реакції, лікування треба припинити та вжити відповідних лікувальних заходів. Лікування лікарським засобом Теронред можна відновлювати лише після того, як симптоми токсичності знизяться до рівня 1 або зникнуть.

У разі пропуску прийому добової дози як Теронреду, 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 під час лікування розвивається гепатотоксичність (рівень АЛТ або АСТ перевищує верхню межу норми більше ніж у п’ять разів) (див. розділ «Особливості застосування»). Відновлення лікування можливе після нормалізації функції печінки та рівня печінкових проб зі зниженої дози лікарського засобу — 500 мг (2 таблетки) один раз на добу. У таких пацієнтів слід проводити контроль рівня сироваткових трансаміназ мінімум кожні два тижні протягом трьох місяців лікування та щомісячно надалі. Якщо прояви гепатотоксичності з’являються при прийомі

зниженої дози 500 мг на добу, лікування треба припинити.

Якщо у пацієнта на тлі прийому лікарського засобу розвивається тяжка гепатотоксичність (рівень АЛТ або АСТ перевищує верхню межу норми у 20 разів) у будь-який час під час терапії, лікування абіратероном слід відмінити і надалі не відновлювати.

Печінкова недостатність

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

Було продемонстровано, що помірна печінкова недостатність (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) збільшувала системний вплив абіратерону, що застосовувався перорально у дозі 1000 мг 1 раз на добу, у чотири рази (див. розділ «Фармакокінетика»). Немає даних щодо клінічної безпеки та ефективності застосування багаторазових доз абіратерону ацетату пацієнтам із помірною 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 Теронред пацієнтам із помірною печінковою недостатністю: користь від лікування повинна значно переважати потенційний ризик (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Теронред не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність

Пацієнти з нирковою недостатністю не потребують корекції дози абіратерону (див. розділ «Фармакокінетика»). Немає клінічного досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам з раком простати та тяжкою нирковою недостатністю. Слід бути обережними при застосуванні абіратерону даній категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб Теронред не призначений для застосовування дітям.

Передозування.

Досвід передозування абіратероном ацетатом у людей обмежений. Спеціального антидоту не існує. Тому у разі передозування прийом лікарського засобу слід призупинити і призначити симптоматичне лікування та моніторинг щодо аритмій, гіпокаліємії, ознак та симптомів затримки рідини. Потрібно також провести оцінку функції печінки.

Побічні реакції.

У зведеному аналізі побічних реакцій, що спостерігалися у ході досліджень 3-ї фази при прийомі абіратерону ацетату з частотою ≥ 10 %, були: периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи, підвищення рівнів

аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази. Інші значущі побічні реакції включають: серцеві розлади, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт.

Абіратерону ацетат може викликати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини як фармакодинамічний наслідок його механізму дії. Під час 3-ї фази клінічних досліджень очікувані мінералокортикоїдні побічні реакції частіше спостерігались у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо: гіпокаліємія — 18 % проти 8 %, гіпертензія — 22 % проти 16 % та затримка рідини (периферичний набряк) — 23 % проти 17 % відповідно. У пацієнтів, які отримували лікування абіратероном ацетатом порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, гіпокаліємія 3-го і 4-го рівня за шкалою токсичності побічних реакцій CTCAE (версії 4.0) спостерігалася у 6 % проти 1 % пацієнтів відповідно, артеріальна гіпертензія 3-го і 4-го рівня за шкалою CTCAE (версії 4.0) — у 7 % проти 5 % пацієнтів відповідно, затримка рідини (периферичний набряк) 3-го і 4-го рівня — 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 пацієнтам із метастатичним поширеним раком простати, які приймали аналог ЛГРГ або в яких була проведена орхіектомія, абіратерону ацетат застосовували в дозі 1000 мг щодня в комбінації з преднізоном або преднізолоном в низьких дозах (5 мг або 10 мг на добу залежно від показання).

Побічні реакції, що спостерігали у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період, наведені в таблиці нижче.

Частота проявів визначається за такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000,< 1/100); рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000) та невідомо (не може бути встановлена з доступних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлено в порядку зниження ступеня тяжкості.

Таблиця 1

Системи органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	дуже часто: інфекція 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 та/або аспартатамінотрансферази[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 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, включаючи остеопороз та всі види переломів, за винятком патологічних переломів.

[a] Спонтанні повідомлення постмаркетингового періоду.

[b] Підвищення рівнів аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази включає підвищення АЛТ, підвищення АСТ та порушення функції печінки.

Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою CTCAE (версія 4.0), що спостерігалися у пацієнтів, які приймали абіратерону ацетат: гіпокаліємія (5 %); інфекції сечовидільної системи (2 %); підвищення рівнів аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази (4 %); артеріальна гіпертензія (6 %); переломи (2 %); периферичний набряк (1 %), серцева недостатність (1 %), фібриляція передсердь (1 %). Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою CTCAE (версія 4.0), такі як гіпертригліцеридемія та стенокардія, спостерігалися у менш ніж 1 % пацієнтів. Побічні реакції 4-го ступеня за шкалою CTCAE (версія 4.0), такі як інфекції сечовидільної системи, підвищення рівня аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази, гіпокаліємія, серцева недостатність, фібриляція передсердь та переломи, спостерігалися у менш ніж 1 % пацієнтів.

Більшість випадків артеріальної гіпертензії і гіпокаліємії спостерігалися серед гормоночутливої популяції (дослідження 3011). Гіпертензія виникала 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 дослідженнях 301 та 302 відповідно.

Частота та тяжкість побічних явищ були вищими в підгрупі пацієнтів з початковим статусом ECOG 2 ступеня, а також у літніх пацієнтів (≥75 років).

Опис окремих побічних реакцій

Серцево-судинні побічні реакції

З III фази трьох досліджень виключали пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, клінічно значущими захворюваннями серця, такими як інфаркт міокарда,

артеріальне тромбоутворення протягом останніх 6 місяців, серйозна або нестабільна стенокардія, серцева недостатність III чи IV функціонального класу за шкалою NYHA (дослідження 301) або серцева недостатність від II до IV функціонального класу (дослідження 3011 та 302) або значення фракції викиду лівого шлуночка < 50 %. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженнях (ті, хто приймав абіратерону ацетат, та ті, хто отримував плацебо), одночасно отримували андрогендеприваційну терапію переважно з використанням аналогів ЛГРГ, що було асоційовано з виникненням цукрового діабету, інфаркту міокарда, інсульту та раптовою серцевою смертю. Частота серцево-судинних побічних реакцій під час III фази досліджень за участю пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат, 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 у пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. Дослідження III фази клінічних досліджень показали, що гепатотоксичність 3 та 4 рівня (підвищення АСТ або 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 абіратерону ацетат, зазвичай протягом перших 3 місяців після початку лікування. У ході клінічного дослідження 3011 гепатотоксичність 3 або 4 ступеня виникала у 8,4 % пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. У 10 пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат, лікування було припинено через гепатотоксичність; з них 2 пацієнти мали гепатотоксичність 2 ступеня, 6 пацієнтів мали гепатотоксичність 3 ступеня та 2 пацієнти — гепатотоксичність 4 ступеня. У ході клінічного дослідження 3011 летальних наслідків через гепатотоксичність не було зафіксовано. У клінічних дослідженнях III фази порушення печінкової функції частіше спостерігалося у пацієнтів, у яких рівень АЛТ та АСТ до початку лікування був підвищений, ніж у пацієнтів з нормальними значеннями АЛТ та АСТ до початку лікування. При підвищенні рівня АЛТ чи АСТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми, або підвищенні загального рівня білірубіну більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми, лікування абіратероном ацетатом призупиняли або припиняли. У двох випадках відбулося значне підвищення показників функціональних печінкових проб (див. розділ «Особливості застосування»). У цих пацієнтів з нормальною печінковою функцією до лікування мало місце підвищення рівня АЛТ або АСТ на фоні лікування у 15–40 разів від верхньої межі норми та підвищення рівня білірубіну у 2–6 разів від верхньої межі норми. Після припинення лікування у обох пацієнтів нормалізувалися показники печінкової функції, одному пацієнту відновили застосування абіратерону ацетату без повторного підвищення печінкових ферментів. У ході дослідження 302, токсичність 3 або 4 рівня з підвищенням рівня АЛТ або АСТ спостерігалася у 35 (6,5 %) пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. Підвищення рівня амінотрансфераз зникло у всіх, крім 3 пацієнтів (2 з новими множинними метастазами в печінку та 1 з підвищенням рівня АСТ приблизно через 3 тижні після прийому останньої дози абіратерону ацетату). У клінічних дослідженнях III фази лікування було припинено через підвищення рівня АЛТ та АСТ або порушення функції печінки у 1,1 % пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат, та у 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Летальних наслідків через гепатотоксичність не було зафіксовано.

У клінічних випробуваннях ризик розвитку гепатотоксичності був зменшений шляхом виключення пацієнтів із гепатитом або значними порушеннями функцій печінки до початку лікування. З дослідження 3011 були виключені пацієнти з базовими показниками АЛТ та АСТ,

що перевищували більше ніж у 2,5 раза верхню межу норми, білірубіну > 1,5 раза вище від верхньої межі норми, хворі на активний або симптоматичний вірусний гепатит або хронічну хворобу печінки, а також пацієнти з асцитом або порушенням згортання крові внаслідок порушення функції печінки. З клінічного дослідження 301 були виключені пацієнти з базовим рівнем АЛТ і АСТ, що перевищував більше ніж у 2,5 рази верхню межу норми за відсутності метастазів у печінку та більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми за наявності метастазів у печінку. З дослідження 302 були виключені пацієнти з метастазами в печінку, а також пацієнти з початковим рівнем АЛТ та АСТ, що перевищував більше ніж у 2,5 раза верхню межу норми. Підвищення показників печінкових проб у пацієнтів, які брали участь у клінічних випробуваннях, відслідковували та контролювали шляхом переривання лікування та повторного його призначення лише після повернення печінкових тестів у пацієнта до базового рівня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких АЛТ або АСТ підвищувалися більше ніж у 20 разів від верхньої межі норми, лікування не відновлювали. Безпека відновлення лікування для таких пацієнтів не встановлена. Механізм гепатотоксичності не вивчений.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 120 таблеток у контейнері з ПЕ високої щільності з кришкою, недоступною для відкриття дітьми. Всередину контейнера поміщено пакет з адсорбентом кисню з попереджувальним написом. По 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді’с Лабораторіс Лтд, ФТО-7.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № P1-P9, Фаза - III, ВСЕ3, Дюввада, Візакхапатнам Дистрикт, Андра Прадеш, 530046, Індія.

Повідомити про побічну реакцію або відсутність ефективності при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефонами (цілодобово):

380 44 207 51 97 або 380 50 414 39 39; а також за електронною адресою: DrugSafetyUa@drreddys.com