

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТЕРОНРЕД

(TERONRED)

Склад:

діюча речовина: abiraterone acetate;

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 (E 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 імуномодуючі 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 17 α -гідроксилазу/C17, 20-ліазу (CYP17). Даний фермент необхідний для біосинтезу андрогену в тканинах яєчок, корі надниркових залоз та пухлині простати. CYP17 каталізує перетворення прегненолону та прогестерону до попередників тестостерону, дегідроепіандростерону (ДГЕА) і 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, що знижує рівень андрогенів. Однак терапія, направлена на зниження рівня андрогенів, зокрема застосування агоністів лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГРГ) або проведення орхіектомії, знижує продукцію андрогенів у яєчках, але не впливає на продукцію 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 агоністи ЛГРГ або орхіектомія. Це є результатом селективного пригнічення CYP17, необхідного для біосинтезу андрогену. Специфічний антиген передміхурової залози (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 %), відмічалось зниження рівня ПСА не менше ніж на 50 % початкового рівня.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику абіратерону та абіратерону ацетату досліджували за участю здорових добровольців, пацієнтів з метастазуючим 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.

Абсорбція.

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

Застосування абіратерону ацетату разом із їжею порівняно з прийомом препарату 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 лікарського засобу під час їжі потенційно може призвести до варіювання системної дії препарату. Отже, лікарський засіб не слід приймати з їжею, а слід застосовувати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після їди. Таблетки потрібно ковтати не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

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

Виведення.

Середній період напіввиведення абіратерону з плазми становить приблизно 15 годин, з огляду на дані, отримані у здорових добровольців. Після перорального застосування 1000 мг ¹⁴C-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 контрольній групі здорових добровольців. Ступінь системної дії абіратерону після одноразового перорального застосування препарату 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» та «Особливості застосування»). Абіратерону ацетат не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

та «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Фармакокінетику абіратерону ацетату порівнювали у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на постійному гемодіалізі та контрольною групою пацієнтів з нормальною функцією нирок. Системний вплив абіратерону після одноразового перорального прийому в дозі 1000 мг не підвищувався у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які знаходяться на гемодіалізі. При застосуванні препарату пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи тяжку ниркову недостатність, у зниженні дози немає потреби. 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.

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

- метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (МКРРПЗ) з безсимптомним або м'яким перебігом у дорослих чоловіків після незадовільного результату андрогенної деприваційної терапії, та яким хіміотерапія клінічно не показана;
- метастазуючого 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;
- тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «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 препарату з їжею не встановлені, тому цей лікарський засіб не можна застосовувати разом з їжею (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У ході дослідження фармакокінетичних взаємодій за участю здорових добровольців, які 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, звіробою звичайного [*Hypersicum perforatum*]) під час лікування препаратом Теронред, 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 субстрату декстрометорфану CYP2D6 системна експозиція (AUC) декстрометорфану підвищувалася приблизно в 2,9 раза. Значення AUC₂₄ декстрометорфану, активного метаболіту декстрометорфану, підвищувалась 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, пропafenон, флекаїнід, кодеїн, оксикодон, трамадол (трьом останнім 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 збільшувалась на 46 %, а AUC кожного з активних метаболітів піоглітазону М-III та М-IV знижувалася на 10 %. Хоча ці результати вказують на відсутність суттєвого клінічного впливу при одночасному застосуванні Теронреду з лікарськими засобами, які метаболізуються переважно за допомогою CYP2C8, але 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 ОАТР1В1. Клінічних даних для підтвердження транспортерозалежних взаємодій немає.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Оскільки андрогенна деприваційна 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 спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антиаритмічні засоби класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотичні препарати тощо (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування зі спіронолактоном.

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

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 СYP17. Одночасне застосування кортикостероїдів пригнічує активність адренкортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до зниження частоти та ступеня тяжкості цих побічних ефектів. Слід з обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів, у яких загострення основного захворювання може 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 3-ї фази із застосуванням лікарського засобу виключали пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією, клінічно значущими захворюваннями серця, про що свідчать інфаркт міокарда, або артеріальне тромбоемболічне протягом останніх 6 місяців, тяжка або нестабільна стенокардія, серцева недостатність III або IV функціонального класу за шкалою NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) (дослідження з участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) або серцева недостатність від II до IV функціонального класу (дослідження за участю пацієнтів з вперше діагностованим раком передміхурової залози або яким хіміотерапія клінічно не показана), значення фракції викиду лівого шлуночка < 50 %. З досліджень за участю пацієнтів з вперше діагностованим раком передміхурової залози або яким хіміотерапія клінічно не показана виключали пацієнтів

з фібриляцією передсердь та іншими видами серцевих аритмій, які потребували медичного втручання. Безпека застосування препарату у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка < 50 % або серцевою недостатністю III або IV функціонального класу за шкалою NYHA (дослідження за участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) чи серцевою недостатністю від II до IV функціонального класу (дослідження за участю пацієнтів з вперше 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 терапії препаратом Теронред. Необхідно контролювати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини. Впродовж лікування слід вимірювати артеріальний тиск, рівень калію, затримку рідини (збільшення маси тіла, периферичний набряк) та інші прояви застійної серцевої недостатності кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців та в подальшому кожного місяця. Відхилення слід коригувати. У пацієнтів, у яких спостерігалася гіпокаліємія на фоні лікування лікарським засобом Теронред, спостерігалася подовження інтервалу QT. При клінічно значущих відхиленнях функції серця слід проводити відповідну терапію та за необхідності розглянути доцільність припинення лікування лікарським засобом (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 препарату 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, слід негайно визначити рівень сироваткових трансаміназ. Якщо рівень печінкових трансаміназ - аланінтрансамінази (АЛТ) та аспартаттрансамінази (АСТ) перевищує верхній поріг норми більше ніж у 5 разів, лікування Теронредом слід негайно припинити та провести ретельну оцінку функції печінки. Відновити лікування із застосуванням зниженої дози препарату 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), препарат слід відмінити і надалі уникати призначення абіратерону.

Пацієнти з вірусним гепатитом в активній фазі не брали участі в клінічних дослідженнях, тому немає даних щодо застосування абіратерону ацетату цієї популяції.

Немає даних щодо безпеки та ефективності застосування багаторазових доз абіратерону ацетату пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю (клас

В або С за шкалою Чайлда - П'ю). Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з помірною печінковою недостатністю і лише у разі, якщо користь від лікування значно переважає потенційні ризики (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). Не слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Фармакокінетика»).

У постмаркетинговий період рідко повідомлялося про випадки гострої печінкової недостатності та фульмінантного гепатиту, деякі з 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.

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 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.

Гіперглікемія.

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

Застосування із хіміотерапією.

Безпека та ефективність одночасного застосування Теронреду з цитотоксичною хіміотерапією не встановлені.

Непереносимість допоміжних речовин.

До складу лікарського засобу входить лактоза. Пацієнти зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати лікарський засіб Теронред. Препарат містить понад 1,18 ммоль (або 27 мг) натрію на дозу 4 таблетки, що потрібно врахувати пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Потенційні ризики.

У чоловіків з метастазуючим кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, включаючи тих, хто проходить терапію препаратом Теронред, можуть виникати анемія та сексуальна дисфункція.

Вплив на скелетно-м'язову систему.

Повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували препарат Теронред. Здебільшого такі явища виникали протягом перших 6 місяців лікування та зникали після відміни препарату. 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 та тенденцію до підвищеної смертності 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 раніше ніж через 5 днів після останнього прийому препарату Теронред у комбінації з преднізоном/преднізолоном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Дані щодо застосування лікарського засобу під час вагітності відсутні. Даний лікарський засіб протипоказаний жінкам, які потенційно можуть завагітніти.

Контрацепція у чоловіків та жінок.

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

Вагітність.

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

Період лактації.

Теронред не застосовують жінкам.

Фертильність.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Дозування.

Рекомендована доза - 1000 мг (4 таблетки по 250 мг) як одноразова добова доза, препарат не можна приймати з їжею. Застосування препарату разом із їжею збільшує системний вплив абіратерону.

Дозування преднізону і преднізолону.

Рекомендована доза преднізону або преднізолону для лікування метастазуючого кастраційно-резистентного раку передміхурової залози в поєднанні з прийомом препарату Теронред становить 10 мг на добу.

Пацієнтам, яким не проводили хірургічну кастрацію, слід продовжувати медичну кастрацію аналогом ЛГРГ впродовж лікування лікарським засобом Теронред.

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

розділ «Особливості застосування»).

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

Пацієнтам, у яких розвивається токсичність ≥ 3 -го рівня, включаючи артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, набряк та інші немінералокортикоїдні токсичні реакції, лікування слід припинити та вжити відповідних лікувальних заходів. Лікування препаратом 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 норму більше ніж у п'ять разів) (див. розділ «Особливості застосування»). Відновлення лікування можливе після нормалізації функції печінки та рівня печінкових проб зі зниженої дози препарату – 500 мг (2 таблетки) один раз на добу. У таких пацієнтів слід проводити контроль рівня сироваткових трансаміназ протягом трьох місяців лікування та щомісячно в подальшому. Якщо прояви гепатотоксичності з'являються при прийомі зниженої дози 500 мг на добу, лікування слід припинити.

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

Печінкова недостатність.

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

Було продемонстровано, що помірною печінковою недостатністю (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. 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 препарату Теронред пацієнтам із помірною печінковою недостатністю: користь від лікування повинна значно переважати потенційний ризик. Теронред не можна застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність.

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

категорії пацієнтів.

Діти.

Препарат Теронред не призначений для застосовування дітям.

Передозування.

Досвід передозування препарату Теронред обмежений. Спеціального антидоту не існує. Тому у разі передозування прийом препарату слід призупинити і призначити симптоматичне лікування та моніторинг щодо аритмій, гіпокаліємії та симптомів затримки рідини. Слід також провести оцінку функції печінки.

Побічні реакції.

У зведеному аналізі побічних реакцій, що спостерігалися у ході досліджень 3-ї фази при прийомі абіратерону з частотою $\geq 10\%$, були периферичний набряк, гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія та інфекції сечовидільної системи, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази. Інші важливі побічні реакції включають серцеві розлади, гепатотоксичність, переломи кісток та алергічний альвеоліт.

Абіратерон може викликати артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію та затримку рідини, що є наслідком його механізму дії. Під час клінічних досліджень очікувані мінералокортикоїдні побічні реакції частіше спостерігались у пацієнтів, які приймали лікарський засіб, 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 препаратом, гіпокаліємія 3-го і 4-го рівня за шкалою токсичності побічних реакцій СТСАЕ (версії 4.0) спостерігалася у 6 % та 2 % пацієнтів відповідно, артеріальна гіпертензія – у 8 % та 5 % пацієнтів відповідно, затримка рідини (периферичний набряк) – у 1 % та 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 метастатичним раком простати, які застосовували аналог ЛГРГ або в яких була проведена орхієктомія, Теронред застосовували в дозі 1000 мг щодня в комбінації з преднізоном або преднізолоном в низьких дозах (10 мг на добу).

Побічні реакції, що спостерігали у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період, наведені в таблиці нижче за категоріями частоти проявів: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та невідомо (частота не може бути встановлена з доступних даних).

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

Таблиця

| Системи органів | Побічні реакції |
|---|--|
| Інфекції та інвазії | дуже часто: інфекція сечовидільної системи часто: сепсис |
| З боку ендокринної системи | нечасто: порушення функції надниркових залоз |
| З боку метаболізму та травлення | дуже часто: гіпокаліємія часто: гіпертригліцеридемія |
| З боку серця | часто: серцева недостатність*, стенокардія, фібриляція передсердь, тахікардія нечасто: інші аритмії |
| 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 включають всі види переломів, за винятком патологічних переломів.

a Спонтанні повідомлення постмаркетингового періоду.

b Підвищення рівнів аланінамінотрансферази та/або аспартатамінотрансферази та печінкова дисфункція.

Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою СТСАЕ (версія 4.0), що спостерігалися у пацієнтів, які приймали лікарський засіб: гіпокаліємія (5 %); інфекції сечовидільної системи (2 %); підвищення рівнів АЛТ та/або АСТ (4 %); артеріальна гіпертензія (6 %); переломи (2 %); периферичний набряк (1 %), серцева недостатність (1 %), фібриляція передсердь (1 %). Побічні реакції 3-го ступеня за шкалою СТСАЕ (версія 4.0), такі як гіпертригліцеридемії та стенокардії, спостерігалися у менш ніж 1 % пацієнтів. Побічні реакції 4-го ступеня за шкалою СТСАЕ (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.

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, артеріальне тромбоемболічне захворювання протягом останніх 6 місяців, серйозна або нестабільна стенокардія, серцева недостатність від II до IV функціонального класу за шкалою NYHA (дослідження з участю пацієнтів, яким попередньо застосовували хіміотерапію) або серцева недостатність від II до IV функціонального класу (дослідження з участю пацієнтів, яким хіміотерапія не показана), значення фракції викиду лівого шлуночка < 50 %. Усі пацієнти, які брали участь у дослідженнях (ті, хто приймав абіратерон, та ті, хто отримував плацебо), одночасно отримували андрогенну депривативну 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 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 у пацієнтів, які отримували абіратерону ацетат. Дослідження III фази клінічних досліджень показали, що гепатотоксичність 3 та 4 рівня (підвищення АСТ і АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми та білірубіну більше ніж у 1,5 рази від верхньої межі норми) спостерігалася у близько 6 % пацієнтів, яким застосовували абіратерон, зазвичай протягом перших 3 місяців лікування. У ході клінічних досліджень гепатотоксичність 3 або 4 ступеня спостерігалася у 8,4 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб. У 10 пацієнтів, які отримували лікарський засіб, лікування було припинено через гепатотоксичність; з них 2 пацієнти мали гепатотоксичність 2 ступеня, 6 пацієнтів мали гепатотоксичність 3 ступеня, а 2 пацієнти – гепатотоксичність 4 ступеня без летальних наслідків. У клінічних дослідженнях порушення печінкової функції частіше спостерігалася 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 АЛТ або АСТ більше ніж у 5 разів, або підвищенні загального рівня білірубіну більше ніж у 3 рази 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 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 без повторного підвищення печінкових ферментів. У ході дослідження токсичність 3-4 рівня з підвищенням рівня АЛТ або АСТ спостерігалася у 35 (6,5 %) пацієнтів, які отримували

абіратерону ацетат. Підвищення рівня амінотрансфераз було відкориговане у всіх, крім 3 пацієнтів (2 з новими множинними метастазами в печінку та 1 з підвищенням АСТ приблизно через 3 тижні після прийому останньої дози препарату). Повідомлялося про припинення лікування через підвищення 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 не зафіксовано.

У клінічних випробуваннях ризик розвитку гепатотоксичності був зменшений шляхом виключення пацієнтів із гепатитом або значними порушеннями функцій печінки до початку лікування. З дослідження були виключені пацієнти з базовими показниками АЛТ та АСТ, що перевищували більше ніж у 2,5 рази верхню межу норми, білірубіну > 1,5 рази вище від верхньої межі норми, хворі на активний або симптоматичний вірусний гепатит, хронічну хворобу печінки, а також пацієнти з асцитом або шлунково-кишковими кровотечами внаслідок порушення функції печінки. З клінічних досліджень 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. Якщо у пацієнтів у ході досліджень виникали відхилення за результатами печінкових проб, лікування переривали та відновлювали його лише після повернення печінкових ферментів до базових рівнів. 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.

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. В середину 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 (Виробничий відділ - 7).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № P1-P9, Фаза - III, ВСЕЗ, Дювада, Візакхапатнам Дистрикт, Андра Прадеш, 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