

# XBIRA Tablets (Abiraterone acetate)

## Фармакологическая группа

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов

## Состав

Таблетки	1 табл.
<i>активное вещество:</i>	
абиратерона ацетат	250 мг
<i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат — 198,65 мг; МКЦ — 141,22 мг; натрия кроскармеллоза — 42,9 мг; повидон (К29/К32) — 35,75 мг; натрия лаурилсульфат — 28,6 мг; кремния диоксид коллоидный — 7,15 мг; магния стеарат — 10,73 мг	

## Фармакологическое действие

Фармакологическое действие — антиандрогенное, противоопухолевое.

## Фармакодинамика

### *Механизм действия*

Абиратерона ацетат *in vivo* превращается в абиратерон, который является ингибитором биосинтеза андрогенов. В частности, абиратерон селективно подавляет активность фермента 17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17). Этот фермент экспрессируется и является необходимым для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17 $\alpha$ -гидроксилирования и разрыва связи C17,20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно. Торможение активности CYP17 также сопровождается усилением синтеза минералокортикоидов в надпочечниках.

Андрогенчувствительный рак предстательной железы реагирует на лечение, снижающее концентрацию андрогенов. Антиандрогенная терапия, например применение агонистов люлиберина или проведение орхидэктомии, ослабляет синтез андрогенов в яичках, но не влияет на синтез андрогенов в надпочечниках и опухоли. Применение препарата Xbira<sup>®</sup> совместно с агонистами люлиберина (или орхидэктомией) снижает концентрацию тестостерона в сыворотке крови до уровня ниже порога определения.

Препарат Xbira<sup>®</sup> снижает концентрацию тестостерона и других андрогенов в сыворотке ниже тех показателей, которые удается получить на фоне применения агонистов люлиберина или после орхидэктомии. Это происходит из-за селективного ингибирования фермента CYP17, который требуется для биосинтеза андрогенов. Концентрация 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 Xbira<sup>®</sup>, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у меньшей доли пациентов, получавших препарат Xbira<sup>®</sup> отмечалось прогрессирование болевого синдрома.

*Риск развития костных осложнений.* По сравнению с группой плацебо, у меньшей доли пациентов, получавших препарат Xbira<sup>®</sup>, отмечались случаи поражения костной ткани, к которым были отнесены патологический перелом, спинальная компрессия, паллиативное облучение кости, хирургическое лечение кости.

## Фармакокинетика

Фармакокинетика абиратерона ацетата и абиратерона была изучена у здоровых добровольцев, больных с поздними стадиями метастатического рака предстательной железы и 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 Xbira<sup>®</sup> натощак  $T_{max}$  в плазме крови составляет приблизительно 2 ч. Прием препарата Xbira<sup>®</sup> с пищей, по сравнению с приемом препарата натощак, приводит к 10-кратному увеличению AUC и 17-кратному увеличению  $C_{max}$  абиратерона, в зависимости от жирности принятой пищи. Принимая во внимание нормальное разнообразие содержания и состава пищи, прием препарата Xbira<sup>®</sup> с пищей обладает способностью оказывать разнообразное системное воздействие. Поэтому препарат Xbira<sup>®</sup> нельзя принимать с пищей.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы меченного <sup>14</sup>C-абиратерона составляет 99,8%. Кажущийся  $V_d$  составляет приблизительно 5630 л, что свидетельствует о том, что абиратерон активно распределяется в периферических тканях.

*Метаболизм.* При пероральном применении <sup>14</sup>C-абиратерона ацетата в капсулах, абиратерона ацетат гидролизовался до абиратерона, который в свою очередь подвергался метаболизму, включая сульфатирование, гидроксилирование и окисление, главным образом в печени. Большая часть циркулирующего <sup>14</sup>C-абиратерона ацетата (приблизительно 92%) находилась в форме метаболита 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  $T_{1/2}$  абиратерона в плазме составлял приблизительно 15 ч. При пероральном приеме меченного <sup>14</sup>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 ацетата изучалась у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс А и В по классификации Чайлд-Пью соответственно) и здоровых добровольцев. Системное воздействие абиратерона ацетата 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  $T_{1/2}$  абиратерона увеличивался приблизительно до 18 ч у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности и приблизительно до 19 ч у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности. Для пациентов, имеющих легкую степень печеночной недостаточности, коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, только если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Xbira® 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.* Фармакокинетику 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 Xbira® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Xbira® у таких пациентов отсутствуют.

*Влияние на интервал QT.* Установлено, что препарат Xbira® не оказывает значимое влияние на интервал QT/QTc.

## **Показания препарата Xbira®**

Лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (в комбинации с преднизолоном).

## **Противопоказания**

гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата;

тяжелое нарушение функции печени;

детский возраст до 18 лет.

*С осторожностью:* дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; пациенты, больные раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени (клинические данные о применении препарата Xbira® у таких пациентов отсутствуют); лечение больных, состояние которых может ухудшаться при повышении АД или развитии гипокалиемии (в т.ч. больные с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией, фракцией выброса левого желудочка менее 50%, сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA).

## **Побочные действия**

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении препаратом Xbira® являются периферические отеки, гипокалиемия, повышение АД, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, увеличение активности АСТ, увеличение активности АЛТ, 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.

*Со стороны эндокринной системы:* нечасто — недостаточность функции надпочечников.

*Результаты лабораторных исследований:* очень часто — гипокалиемия; часто — гипертриглицеридемия, повышение активности АЛТ, АСТ.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто — переломы (за исключением патологических переломов); нечасто — рабдомиолиз, миопатия.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто — гематурия.

*Со стороны ССС:* очень часто — повышение АД; часто — сердечная недостаточность, в т.ч. острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка; стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия; частота неизвестна — инфаркт миокарда.

*Со стороны дыхательной системы:* редко — аллергический альвеолит.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто — диарея; часто — диспепсия.

*Общие нарушения:* очень часто — периферические отеки.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто — кожная сыпь.

## **Взаимодействие**

*Потенциальное влияние других препаратов на воздействие абиратерона.* При исследовании у здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия сильного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина, 600 мг в день в течение 6 дней, и затем разовой дозы абиратерона ацетата, 1000 мг, средняя плазменная  $AUC_{\infty}$  абиратерона снижалась на 55%.

Следует избегать совместного применения препарата Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> 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 CYP2D6 декстрометорфана системное воздействие декстрометорфана увеличивалось примерно на 200%.  $AUC_{24}$  для декстрорфана, активного метаболита декстрометорфана, увеличилась примерно на 33%.

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат Xbira<sup>®</sup> 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 т.ч. таких 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 субстрата CYP1A2 теофиллина не наблюдалось изменение системного воздействия теофиллина.

В исследовании CYP2C8 взаимодействия препарат-препарат у здоровых субъектов, AUC пиоглитазона была увеличена на 46% и AUC 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 значимое увеличение воздействия, если препарат Xbira<sup>®</sup> применяют в сочетании с другими препаратами, которые элиминируются преимущественно CYP2C8, пациенты должны наблюдаться на наличие признаков токсичности субстратов CYP2C8 с узким терапевтическим индексом, если они используются одновременно с препаратом Xbira<sup>®</sup>.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь*, за 1 ч до или через 2 ч после еды, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая суточная доза препарата Xbira<sup>®</sup> составляет 1 г (4 табл. по 250 мг) 1 раз в день. Препарат Xbira<sup>®</sup> применяется вместе с низкими дозами преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мг/сут.

Препарат Xbira<sup>®</sup> нельзя принимать с пищей.

В течение 1 ч после приема препарата не рекомендуется прием пищи. До начала лечения препаратом Xbira<sup>®</sup>, каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. АД, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени.

Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности АЛТ или АСТ, в 5 раз превышающее ВГН, или концентрации билирубина, в 3 раза превышающие ВГН), 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 (2 табл.) 1 раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться как минимум каждые 2 нед в течение 3 мес, а затем — ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме дозы 500 мг, терапию препаратом Xbira<sup>®</sup> следует прекратить.

Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность АЛТ или АСТ превышает ВГН в 20 раз), препарат Xbira<sup>®</sup> 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), коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Xbira<sup>®</sup> следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени и только в том случае, если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Xbira<sup>®</sup> 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 коррекция дозы не требуется. Тем не менее следует с осторожностью назначать препарат Xbira<sup>®</sup> пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Xbira<sup>®</sup> у таких пациентов отсутствуют.

*Дети.* Для детей применение препарата Xbira<sup>®</sup> неактуально, поскольку у данной возрастной категории не бывает рака предстательной железы.

## **Передозировка**

*Лечение:* специфического антидота нет. В случае передозировки прием препарата Xbira<sup>®</sup> следует прекратить и проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии. Также следует контролировать функцию печени.

## **Особые указания**

Прием препарата Xbira<sup>®</sup> одновременно с пищей значительно увеличивает всасывание абиратерона. Эффективность и безопасность препарата Xbira<sup>®</sup>, принятого с пищей, не установлена. Препарат Xbira<sup>®</sup> нельзя принимать с пищей.

*Повышение АД, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие избытка минералокортикоидов*

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

Препарат Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> следует скорректировать гипокалиемию и повышение АД.

АД, 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 Xbira<sup>®</sup>, каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения, а затем — ежемесячно. При развитии клинических симптомов и признаков, позволяющих предположить нарушение функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз.

При увеличении активности АЛТ или АСТ в 5 раз выше ВГН или концентрации билирубина в 3 раза выше ВГН применение препарата Xbira<sup>®</sup> следует немедленно прекратить и тщательно контролировать функцию печени. Препарат Xbira<sup>®</sup> 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 АЛТ или АСТ превышает ВГН в 20 раз), препарат Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени.

### *Женщины детородного возраста*

Препарат Xbira<sup>®</sup> 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 Xbira<sup>®</sup> не применяется у женщин. Данных о применении препарата Xbira<sup>®</sup> у беременных женщин нет. Препарат Xbira<sup>®</sup> противопоказан беременным и способным забеременеть женщинам.

Неизвестно, выводится ли абиратерона ацетат или его метаболиты с молоком.

#### *Отмена ГКС и купирование стрессовых ситуаций*

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

#### *Одновременное назначение препарата Xbira<sup>®</sup> и химиотерапии*

Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Xbira<sup>®</sup> и цитотоксической химиотерапии не установлены.

#### *Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Xbira<sup>®</sup>*

Данный лекарственный препарат содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (4 табл.), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

*Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами.* Препарат Xbira<sup>®</sup> не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

## **Форма выпуска**

Таблетки, 250 мг. По 120 табл. во флаконе из ПЭВП, укупоренном полипропиленовой крышкой  
По 1 фл. в пачке картонной.

## **Производитель**

Cipla Limited  
Cipla House, Peninsula Business Park,  
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel,  
Mumbai-400 013

## **Условия хранения препарата Xbira<sup>®</sup>**

При температуре не выше 25 °С. (в оригинальной упаковке).

*Хранить в недоступном для детей месте.*

## **Срок годности препарата Xbira<sup>®</sup>**

2 года.