

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бикалутамид-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бикалутамид-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование: бикалутамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит: *действующее вещество:* бикалутамид 50,0 мг/150,0 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 21,0 мг/63,0 мг, повидон (PVP K-30) 1,5 мг/4,5 мг, кроскармеллоза натрия 12,5 мг/37,5 мг, натрия лаурилсульфат 4,0 мг/12,0 мг, лактозы моногидрат 35,0 мг/105,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2,0 мг/6,0 мг, магния стеарат 2,0 мг/6,0 мг; *оболочка:* Опадрай OY-GM-28900 белый: гипромеллоза 2910 15сР (Е464) 0,9375 мг/2,8125 мг, полидекстроза (Е1200) 0,9375 мг/2,8125 мг, титана диоксид 0,9375 мг/2,8125 мг, макрогол-4000 0,1875 мг/ 0,5625 мг.

Описание

Дозировка 50 мг

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «93» на одной стороне и «220» на другой. Без трещин и сколов.

Дозировка 150 мг

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «BCL» на одной стороне и гладкие на другой. Без трещин и сколов.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бикалутамид представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью преимущественно (R)-энантиомера, не обладает иной эндокринной

активностью. Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы.

У некоторых пациентов прекращение приёма бикалутамида может привести к развитию клинического «синдрома отмены антиандрогенов».

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Приём пищи не влияет на всасывание.

(S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения ($T_{1/2}$) последнего – около 7 дней.

При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме крови увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного $T_{1/2}$, что делает возможным прием препарата один раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50 мг равновесная концентрация (C_{ss}) (R)-энантиомера в плазме крови составляет около 9 мкг/мл. При приёме 150 мг бикалутамида ежедневно C_{ss} (R)-энантиомера составляет приблизительно 22 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% всех циркулирующих в плазме крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер.

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияют возраст, нарушение функции почек, легкое и умеренное нарушение функции печени. Имеются данные о том, что у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы крови.

Связь с белками плазмы крови высокая (для рацемической смеси 96%, для (R)-энантиомера 99,6%). Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Метаболиты выводятся почками и кишечником примерно в равных соотношениях.

Показания к применению

Лекарственный препарат Бикалутамид-Тева показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет.

- Препарат Бикалутамид-Тева в дозе 50 мг в комбинации с аналогом ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) или хирургической кастрацией показан для лечения распространенного рака предстательной железы.
- Препарат Бикалутамид-Тева в дозе 150 мг показан для лечения местнораспространенного рака предстательной железы (T3-T4, любая N, M0; T1-

T2, N+, M0) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией.

- Препарат Бикалутамид-Тева в дозе 150 мг также показан для лечения местнораспространенного неметастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бикалутамиду и вспомогательным компонентам препарата.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Детский возраст до 18 лет.
- Женщины.

С осторожностью

При нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести; у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT или принимающих лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT; при одновременном применении с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов, с лекарственными препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств (циметидин и кетоконазол), с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Грудное вскармливание

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных было отмечено обратимое нарушение фертильности у самцов. У мужчин следует ожидать временной недостаточности репродуктивной функции или бесплодия.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запить достаточным количеством жидкости.

Взрослые мужчины (в т. ч. пожилые)

При распространённом раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или

хирургической кастрацией

Внутрь по 50 мг один раз в сутки. Лечение препаратом Бикалутамид-Тева необходимо начинать одновременно с началом приёма аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

При местнораспространенном раке предстательной железы

Внутрь по 150 мг один раз в сутки. Препарат Бикалутамид-Тева следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек

Коррекции дозы не требуется.

Нарушения функции печени

При легком нарушении функции печени коррекции дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция препарата Бикалутамид-Тева, в связи с чем, препарат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций (НР) классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

НР, возникающие при приеме бикалутамида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, **50 мг:**

– очень часто ($\geq 1/10$):

анемия, гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, астения, сыпь;

– часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$):

«приливы» жара*, анемия*, головокружение*, боль в животе*, запор*, тошнота*, отечность*, гематурия*, гепатотоксичность, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались как серьёзные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), снижение аппетита, снижение либидо, депрессия, сонливость, диспепсия, метеоризм, алоpecia, гирсутизм или восстановление роста волос, сухость кожи, кожный зуд, эректильная дисфункция, боль в груди, увеличение массы тела, инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)**, сердечная недостаточность**, удлинение интервала QT;

- редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$):

реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, крапивница, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом), реакции фоточувствительности**;

- очень редко ($< 1/10000$):

печёночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом).

* При приеме препарата в комбинации с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) НР наблюдался очень часто.

** НР наблюдалась при приеме препарата.

НР, возникающие при приеме бикалутамида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, **150 мг:**

- очень часто ($\geq 1/10$):

гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желёз, сыпь, астения;

- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$):

депрессия, анорексия, головокружение, сонливость, «приливы» жара, зуд, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, алоpecia, гирсутизм/восстановление роста волос, снижение либидо, эректильная дисфункция, боль в груди, отечность, увеличение массы тела, повышение активности трансаминаз печени, гепатотоксичность, желтуха, анемия, снижение аппетита;

- нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$):

реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*;

- редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$):

реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*. Транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестаза и желтуха редко оценивались как серьёзные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата. Очень редко на фоне лечения бикалутамидом развивалась печёночная недостаточность, однако причинно-следственная связь между развитием печёночной недостаточности и лечением препаратом достоверно не установлена.

* По данным пострегистрационного применения бикалутамида.

Увеличение протромбинового времени/ международного нормализованного отношения

(МНО): при пострегистрационном наблюдении отмечены случаи взаимодействия
непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда с препаратом.

Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа не эффективно, так как бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизменном виде. Показана общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между бикалутамидом и аналогами ГнРГ не получено.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида является ингибитором изофермента CYP3A4, в меньшей степени влияя на активность изоферментов CYP2C9, 2C19 и 2D6. В клинических исследованиях с использованием феназона в качестве маркера активности цитохрома P450 (CYP) не обнаружено потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами, однако при его применении в течение 28 дней на фоне приема мидазолама площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась на 80%.

Противопоказано одновременное применение бикалутамида с такими препаратами как терфенадин, астемизол, цизаприд. Следует соблюдать осторожность при применении бикалутамида одновременно с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно в случае развития НР. После начала применения или отмены бикалутамида рекомендуют проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и клинического состояния пациента.

Следует проявлять осторожность при одновременном применении бикалутамида и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных средств, например, с циметидином или кетоконазолом. Одновременное применение может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме крови и, возможно, к увеличению частоты возникновения НР.

В исследованиях *in vitro* показано, что бикалутамид может вытеснять варфарин (непрямой антикоагулянт кумаринового ряда) из участков его связывания с белками.

Сообщалось об усилении действия варфарина и других непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда при совместном применении бикалутамида. В связи с чем рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть

необходимость коррекции дозы антикоагулянта при применении бикалутамида у пациентов, одновременно получающих непрямые коагулянты кумаринового ряда (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервала QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении бикалутамида с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт» (Torsade de Pointes), такими как антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, дизопирамид), или III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты (см. «Особые указания»).

Особые указания

Бикалутамид интенсивно метаболизируется в печени. Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и кумуляции бикалутамида у пациентов с выраженным нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых шести месяцев лечения бикалутамидом.

Бикалутамид следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени. Изменения функции печени тяжелой степени при применении бикалутамида возникают редко (см. раздел «Побочное действие»); сообщалось о случаях с летальным исходом. В случае развития выраженных изменений функции печени прием бикалутамида необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА), необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения бикалутамидом.

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом активности цитохрома P450 (изофермента CYP3A4), следует проявлять осторожность при одновременном назначении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщалось об усилении действия не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию бикалутамидом, что может приводить к увеличению протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО). Некоторые случаи были связаны с риском кровотечения. Рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта (см. разделы «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

У пациентов, принимающих агонисты ГнРГ наблюдалось снижение переносимости глюкозы. Этот эффект может приводить к развитию сахарного диабета или снижению толерантности к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом. В связи с этим у пациентов, получающих бикалутамид в комбинации с агонистами ГнРГ, необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Андрогенная депривация может удлинять интервал QT, хотя причинно-следственная связь с применением бикалутамида не установлена. У пациентов с удлинением интервала QT, в анамнезе или факторами риска его развития, а также у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), до начала применения бикалутамида следует оценить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска, включая возможность развития желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт».

Антиандрогенная терапия может вызывать морфологические изменения сперматозоидов. Хотя оценка влияния бикалутамида на морфологию сперматозоидов не проводилась, и такие изменения не были отмечены у пациентов, получавших бикалутамид, пациенты и/или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 130 дней после терапии бикалутамидом.

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, т. е. по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортом и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций при приеме бикалутамида, в связи с возможностью развития головокружения и сонливости.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 7 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба, Израиль

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Организация, принимающая претензии потребителей:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru