

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бикалутамид-Тева, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бикалутамид-Тева, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бикалутамид.

Бикалутамид-Тева, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг бикалутамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Бикалутамид-Тева, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг бикалутамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бикалутамид-Тева, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бикалутамид-Тева, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины (в т. ч. пожилого возраста)

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением 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.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бикалутамиду и любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Детский возраст до 18 лет.

- Женщины.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 4.8); 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 применении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.3 и 4.5).

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 4.5 и 4.8).

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 4.5), 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 нежелательной реакции (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 4.8 и 4.4).

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. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При приеме бикалутамида, в связи с возможностью развития головокружения и сонливости, рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими движущимися механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития 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:**

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- Очень часто: анемия.
- Часто: анемия*.

Нарушения со стороны иммунной системы

- Редко: реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, крапивница.

Эндокринные нарушения

- Часто: герсутизм.

Психические нарушения

- Часто: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

- Часто: головокружение*.

Нарушения со стороны сердца

- Часто: инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)**, сердечная недостаточность**, удлинение интервала QT.

Нарушения со стороны сосудов

- Часто: «приливы» жара*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- Редко: интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом).

Желудочно-кишечные нарушения

- Часто: абдоминальная боль*, запор*, тошнота*, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- Часто: гепатотоксичность***, транзиторное повышение активности трансаминаз печени***, желтуха***.
- Очень редко: печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Очень часто: сыпь.
- Часто: алопеция, сухость кожи, зуд, восстановление роста волос.
- Редко: реакция фоточувствительности**.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Часто: гематурия*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

- Очень часто: гинекомастия, (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез.
- Часто: снижение либидо, эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

- Очень часто: астения.
- Часто: отечность*, сонливость, боль в груди, увеличение массы тела.

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

** НР наблюдалась при приеме препарата.

*** Описанные изменения функции печени редко оценивались как серьезные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата.

Нежелательные реакции (НР), возникающие при приеме бикалутамида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 150 мг:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- Часто: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

- Нечасто: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, крапивница;

Эндокринные нарушения

- Часто: гирсутизм.

Психические нарушения

- Часто: депрессия, анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

- Часто: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов

- Часто: «приливы» жара.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- Нечасто: интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Желудочно-кишечные нарушения

- Часто: абдоминальная боль, запор, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- Часто: повышение активности трансаминаз печени, гепатотоксичность, желтуха.
- Редко: печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестаз 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- Очень часто: сыпь.
- Часто: алопеция, восстановление роста волос.
- Редко: реакция фоточувствительности.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

- Очень часто: гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез.
- Часто: снижение либидо, эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

- Очень часто: астения.
- Часто: отечность, сонливость, боль в груди, увеличение массы тела.

* По данным пострегистрационного применения бикалутамида.

Увеличение протромбинового времени/ международного нормализованного отношения (МНО): при пострегистрационном наблюдении отмечены случаи взаимодействия не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда с препаратом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки у человека не описаны.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L02BB03

Механизм действия

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».

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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.

Распределение

Связь с белками плазмы крови высокая (для рацемической смеси 96%, для (R)-энантиомера 99,6%).

Биотрансформация

Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой).

Элиминация

Метаболиты выводятся почками и кишечником примерно в равных соотношениях.

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

Особые группы пациентов

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

- целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)
- повидон (PVP K-30)
- кроскармеллоза натрия
- натрия лаурилсульфат
- лактозы моногидрат
- кремния диоксид коллоидный безводный
- магния стеарат

Оболочка таблетки (Опадрай OY-GM-28900) белый:

- гипромеллоза 2910 15сР (Е464)
- полидекстроза (Е1200)
- титана диоксид
- макрогол-4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Утилизация

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно установленным требованиям.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бикалутамид-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>