

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
БИКАЛУТАМИД-ТЕВА
(BICALUTAMIDE- TEVA)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Бикалутамид-Тева

Международное непатентованное название: бикалутамид (bicalutamide)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: бикалутамид 50,0 мг и 150,0 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон (PVP K-30), кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; оболочка Опадрай OY-GM-28900 белый: гипромеллоза 2910 15cP (E464), полидекстроза (E1200), титана диоксид, макрогол 4000

Описание

Таблетки 50 мг: белые или почти белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «93» на одной стороне и «220» на другой.

Таблетки 150 мг: белые или почти белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с гравировкой «BCL» на одной стороне и ровные на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген.

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 последнего - около 7 дней.

При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного периода полувыведения, что делает возможным прием препарата один раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50 мг равновесная концентрация (R)-энантиомера в плазме составляет около 9 мкг/мл. При приёме 150 мг бикалутамида ежедневно равновесная концентрация (R)-энантиомера составляет приблизительно 22 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% всех циркулирующих в 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 больных с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из

плазмы.

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

Показания к применению

- Распространенный рак предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) или хирургической кастрацией.
- Местнораспространенный рак предстательной железы (T3-T4, любая N, M0; T1-T2, N+, M0) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией.
- Местнораспространенный неметастатический рак предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы или неприемлемы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бикалутамиду и вспомогательным компонентам препарата;
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- Бикалутамид не должен назначаться детям и женщинам;
- Непереносимость лактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

С осторожностью: нарушение функции печени.

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины (в т.ч. пожилые):

При распространенном 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. Бикалутамид-Тева следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек: коррекция дозы не требуется.

Нарушения функции печени: при легком нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция Бикалутамида-Тева.

Побочное действие

Фармакологическое действие бикалутамида может обуславливать следующие побочные эффекты:

- *очень часто (>10%):* гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желёз, “приливы” крови к лицу, снижение полового влечения, сексуальные дисфункции;
- *часто (≥1%, но <10%):* диарея, тошнота, транзиторное повышение активности “печеночных” трансаминаз, холестаза и желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались, как серьёзные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после

отмены препарата), зуд, астения; при применении препарата в суточной дозе 150 мг – алоpecia или восстановление роста волос, прибавка в весе.

- *редко* ($\geq 0.1\%$, но $< 1\%$): реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания; при применении препарата в суточной дозе 150 мг - боль в животе, депрессия, диспепсия, гематурия.
- *очень редко* ($\geq 0.01\%$, но $< 0.1\%$): рвота, сухость кожи (при применении препарата в суточной дозе 150 мг сухость кожи наблюдается часто), печёночная недостаточность (причинно-следственная связь с приемом бикалутамида достоверно не установлена).

При одновременном применении бикалутамида и аналогов ГнРГ могут также наблюдаться указанные ниже побочные явления с частотой $\geq 1\%$ (причинно-следственная связь с приёмом препарата не установлена, некоторые из отмеченных побочных эффектов встречались у пожилых пациентов):

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, стенокардия, нарушения проводимости, включая удлинение интервалов PR и QT, нарушения ритма, неспецифические изменения на ЭКГ, повышение АД, инфаркт миокарда, обморок;

Со стороны пищеварительной системы: желудочное кровотечение, анорексия, сухость во рту, диспепсия, запор, метеоризм, периодонтальный абсцесс, рак желудка/кишечника;

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, бессонница, тревожность, сонливость, нейропатия;

Со стороны дыхательной системы: одышка, боль в груди, кашель, фарингит, бронхит, пневмония, ринит, бронхоспазм, носовое кровотечение;

Со стороны мочевыделительной системы: никтурия, дизурия, задержка мочи, отеки, учащенное мочеиспускание, гидронефроз, инфекции;

Со стороны кроветворной системы: анемия;

Со стороны кожи и её придатков: алоpecia, кожная сыпь, повышенная потливость, гирсутизм, сухость кожи, herpes zoster, рак кожи;

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миастения, миалгия, судороги, артрит, контрактуры суставов, боли в костях, судороги в ногах;

Со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, повышение щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия;

Прочие: сахарный диабет, полиурия, повышение или снижение массы тела, боль в животе, груди, тазовой области, сексуальные дисфункции, развитие опухолевого процесса, озноб, дегидратация, подагра, катаракта.

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 неизмененном виде. Показана общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Нет данных о фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействиях между бикалутамидом и аналогами ГнРГ.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида ингибирует CYP 3A4, в меньшей степени влияя на активность CYP 2C9, 2C19 и 2D6. Потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при его использовании в течение 28 дней на фоне приёма мидазолама, площадь под кривой «концентрация-время» мидазолама увеличивается на 80%.

Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом.

Следует соблюдать осторожность при назначении бикалутамида одновременно с циклоспорином или блокаторами кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно, в случае потенцирования эффекта или развития побочных явлений. После начала использования или отмены бикалутамида рекомендуют проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Одновременное применение бикалутамида и препаратов, ингибирующих микросомальное окисление лекарственных средств, например, циметидина или кетоконазола может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения побочных эффектов.

Усиливает действие антикоагулянтов кумаринового ряда, в том числе варфарина (конкуренция за связь с белками).

Особые указания

Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и его кумуляции у больных с нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых шести месяцев лечения препаратом Бикалутамид-Тева.

В случае развития выраженных изменений функции печени приём бикалутамида необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Бикалутамид-Тева

При назначении Бикалутамида-Тева пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время.

Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка Бикалутамида-Тева 50 мг содержит 35 мг лактозы моногидрата, таблетка 150 мг содержит 105 мг лактозы моногидрата.

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом активности цитохрома P450 (СYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном назначении препарата Бикалутамид-Тева с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием СYP 3A4.

Бикалутамид противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным и кормящим матерям.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 7 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги.

4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Список Б.

При температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

50141

Срок годности:

3 года.

Препарат не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту.

Владелец РУ, производитель, упаковщик:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
64 ХаШикма Стр., а/я 353, Кфар-Сава 44102, Израиль

Дополнительное место вторичной упаковки:

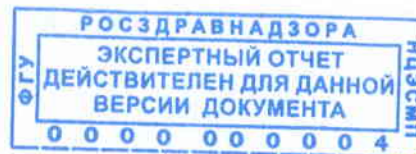
Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко Лтд.,
Н-2100 Годолло, ул. Танчич Михали 82, Венгрия

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.2.
тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Директор подразделения
по регистрации лекарственных средств



И.В. Редзюк



50141