

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІКАЛУТАМІД-ТЕВА (BICALUTAMIDE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: бікалутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить бікалутаміду 50 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармеллоза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, полідекстроза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з тисненням «93» з одного боку та «220» з іншого; без тріщин та сколів.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бікалутамід є нестероїдним антиандрогенним засобом, позбавленим іншої ендокринної активності. Вступає у зв'язок з андрогенними рецепторами без активації генної експресії, блокуючи в такий спосіб андрогенну стимуляцію. Це призводить до регресії пухлин простати. У частини хворих припинення терапії бікалутамідом може спровокувати синдром відміни.

Є рацемічною сполукою; антиандрогенну активність проявляє винятково (R)-енантіомер.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Бікалутамід добре абсорбується при пероральному прийомі. Їжа не проявляє будь-якого істотного клінічного ефекту на біодоступність.

Порівняно з (R)-енантіомером (S)-енантіомер швидко виводиться з організму, період напіввиведення першого становить приблизно 1 тиждень.

Розподіл

При щоденному застосуванні бікалутаміду концентрація (R)-енантіомера у плазмі крові зростає у 10 разів у результаті тривалого періоду напіввиведення.

При щоденному застосуванні бікалутаміду у дозі 50 мг плато концентрації (R)-енантіомера становить приблизно 9 мкг/мл. Переважно активний (R)-енантіомер становить 99 % від загальної кількості циркулюючих енантіомерів у стадії насичення.

Біотрансформація та виведення

На фармакокінетику (R)-енантіомера не впливає ні вік, ні порушення функції нирок або печінки легкого і середнього ступенів. При тяжкому порушенні функції печінки (R)-енантіомер виводиться із плазми крові повільніше.

Бікалутамід має високий ступінь зв'язування з білками (рацемований: 96 %, (R)-енантіомер: >99 %) та інтенсивно метаболізується (шляхом окиснення і глюкуронування); метаболіти виводяться нирками та з жовчю приблизно в однакових співвідношеннях.

Під час клінічного дослідження середня концентрація (R)-бікалутаміду у спермі чоловіків, які отримували бікалутамід 150 мг, становила 4,9 мкг/мл. Кількість бікалутаміду, яка потенційно потрапляє в організм жінки-партнера під час статевого акту, низька і може становити приблизно 0,3 мкг/мл, що нижче, ніж рівень, який у лабораторних тварин призводить до впливу на потомство.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування розповсюдженого раку передміхурової залози у комбінації з аналогом рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФЛГ) або хірургічним каструванням.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до бікалутаміду або до інших компонентів препарату;
- одночасне лікування терфенадином, астемізолом або цизапридом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- протипоказано застосовувати жінкам та дітям (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає доказів фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії між бікалутамідом та аналогами РФЛГ.

Дослідження *in vitro* показали, що R-бікалутамід є інгібітором CYP 3A4 і проявляє менший інгібіторний ефект на активність CYP 2C9, 2C19 та 2D6.

Хоча клінічні дослідження, у ході яких застосовували антипірін як маркер активності цитохрому P450 (CYP), не свідчать про потенційну взаємодію із бікалутамідом, середня концентрація мідазоламу (площа під фармакокінетичною кривою) збільшилась до 80 % після одночасного його прийому протягом 28 днів із бікалутамідом. Для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном таке підвищення може мати важливе значення. Відповідно, одночасне застосування із терфенадином, астемізолом та цизапридом є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»). Слід бути обережними, призначаючи одночасно циклоспорин та блокатори кальцієвих каналів. Може виникнути необхідність у зменшенні дози цих препаратів, особливо якщо є ознаки посилення впливу препарату або виникають побічні ефекти у результаті його застосування.

При застосуванні циклоспорину рекомендують проводити ретельне спостереження за його концентрацією у плазмі та за клінічним станом пацієнта після початку або припинення лікування бікалутамідом.

Слід також бути обережними при супутньому застосуванні речовин, які можуть інгібувати окиснення бікалутаміду, тобто лікарських засобів, які містять кетоконазол або циметидин. Це може спричинити підвищення рівня бікалутаміду у плазмі крові, що може зумовити посилення побічних реакцій препарату.

Дослідження *in vitro* показали, що бікалутамід здатен витіснити антикоагулянт кумаринового ряду варфарин із ділянок його зв'язування з білками. Тому необхідно ретельно контролювати протромбіновий час при призначенні бікалутаміду пацієнтам, яким проводиться лікування кумариновими антикоагулянтами.

Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал QT або спровокувати розвиток двонаправленої веретеноподібної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*) з огляду на те, що антиандрогенна терапія може подовжувати інтервал QT. До таких лікарських засобів належать: антиаритмічні засоби ІА класу (наприклад хінідин, дизопірамід) та ІІІ класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, антипсихотики (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Початок лікування слід здійснювати під безпосереднім наглядом спеціаліста.

Бікалутамід-Тева активно метаболізується у печінці. У пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки можливе уповільнення виведення препарату, що може призвести до посиленої кумуляції бікалутаміду. Тому слід з обережністю проводити лікування Бікалутамідом-Тева пацієнтів із порушеннями печінкової функції середнього і важкого ступеня.

Через можливість зміни функції печінки слід періодично контролювати печінкові проби. Очікується, що більшість змін можлива протягом перших 6 місяців застосування бікалутаміду.

При застосуванні бікалутаміду повідомляли про рідкісні випадки розвитку тяжких порушень з боку печінки та печінкової недостатності, які іноді закінчувалися летально (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні тяжких порушень печінки при застосуванні Бікалутаміду-Тева лікування препаратом слід припинити.

Для пацієнтів, які мають об'єктивне прогресування захворювання разом з підвищеним рівнем ПСА, слід розглянути можливість припинення терапії бікалутамідом.

Бікалутамід є інгібітором цитохрому Р450 (СYP 3A4), тому слід бути обережними під час застосування цього препарату разом з лікарськими засобами, які метаболізуються СYP 3A4 (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спостерігалось зниження толерантності до глюкози у пацієнтів чоловічої статі, які застосовували агоністи РФЛГ, що проявлялося розвитком цукрового діабету або втратою глікемічного контролю в осіб з уже виявленим діабетом. Тому слід уважно спостерігати за рівнем глюкози крові пацієнтів, які отримують бікалутамід у комбінації з агоністами РФЛГ.

Антиандрогенна терапія може подовжувати інтервал QT.

У пацієнтів, які мають фактори ризику або мали випадки пролонгації інтервалу QT в анамнезі та у пацієнтів, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») перед початком лікування лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик, зважаючи також на можливість виникнення двонаправленої веретеноподібної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*).

Антиандрогенна терапія може спричинити зміни у морфології сперматозоїдів. Хоча вплив бікалутаміду на морфологію сперматозоїдів не оцінювали, і про такі зміни у пацієнтів, які отримували бікалутамід, не повідомляли, пацієнтам та/або їх партнерам під час лікування і протягом 130 днів після терапії бікалутамідом слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Цей лікарський засіб містить 35 мг лактози моногідрату. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Бікалутамід протипоказаний для застосування жінкам, протипоказано приймати його у період вагітності.

Годування груддю

Бікалутамід протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність

Оборотне погіршення чоловічої фертильності спостерігалось у дослідженнях на тваринах. У людини слід припускати період субфертильності або безпліддя.

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

Порушення здатності пацієнтів до керування автотранспортом або управління механізмами на тлі застосування бікалутаміду є малоймовірним. Однак слід мати на увазі, що часто може виникати сонливість, дуже часто – запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають цей препарат, мають бути обережними.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим чоловікам, у тому числі літнього віку: по 1 таблетці 1 раз на добу, в один і той самий час (вранці або ввечері).

Лікування розпочинати впродовж 1 тижня до застосування аналогів РФЛГ або одночасно з хірургічним каструванням.

Порушення функції нирок. Корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки. При порушеннях печінкової функції легкого ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Можлива посилена кумуляція бікалутаміду при порушеннях печінкової функції середнього і тяжкого ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Даних про передозування у людини немає. Специфічного антидоту немає, лікування – симптоматичне. Діаліз може бути неефективним, оскільки бікалутамід значною мірою

зв'язується з білками та не виявляється у незміненому вигляді в сечі. Показана підтримуюча терапія, включаючи контроль за життєво важливими функціями організму.

Побічні реакції.

За частотою побічні реакції розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

З боку крові і лімфатичної системи. Дуже часто: анемія.

З боку імунної системи. Нечасто: гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку психіки. Часто: зниження лібідо, депресія.

З боку нервової системи. Дуже часто: запаморочення. Часто: сонливість.

З боку серця. Часто: інфаркт міокарда^e (повідомляли про летальні випадки), серцева недостатність^e. Частота невідома: подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку судин. Дуже часто: припливи.

З боку дихальної системи. Нечасто: інтерстиціальна хвороба легень^a (повідомляли про летальні випадки).

З боку травної системи. Дуже часто: біль у животі, запор, нудота. Часто: диспепсія, метеоризм.

З боку гепатобіліарної системи. Часто: гепатотоксичність, жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ^b. Рідко: печінкова недостатність (повідомляли про летальні випадки)^c.

З боку шкіри і підшкірної тканини. Часто: алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри, свербіж, висипання. Нечасто: реакції фоточутливості.

З боку нирок і сечовидільної системи. Дуже часто: гематурія.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз. Дуже часто: гінекомастія, болючість молочних залоз^d. Часто: еректильна дисфункція.

З боку метаболізму та харчування. Часто: зниження апетиту.

Обстеження. Часто: збільшення маси тіла.

Загальні розлади. Дуже часто: астенія. Часто: набряк, біль у грудній клітці.

^a Включена у перелік побічних реакцій після отримання післяреєстраційних даних. Частота була визначена за повідомленнями про випадки інтерстиціальної пневмонії у пацієнтів, які отримували бікалутамід у дозі 150 мг у період рандомізованих ЕРС-досліджень (Early Prostate Cancer programme).

^b Зміни з боку печінки рідко бувають тяжкими та часто минають або слабшають при продовженні лікування чи після його припинення.

^c Включена у перелік побічних реакцій після отримання післяреєстраційних даних. Частота цієї реакції встановлена на основі частот випадків печінкової недостатності у пацієнтів, які отримували бікалутамід у дозі 150 мг у ході відкритого дослідження ЕРС.

^d Може зменшитися при супутній кастрації.

^e Спостерігалось під час фармако-епідеміологічного дослідження застосування агоністів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону та антиандрогенів для лікування раку передміхурової залози. Ризик збільшувався, якщо бікалутамід 50 мг застосовували у комбінації з агоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, проте збільшення ризику не було відзначено при застосуванні бікалутаміду 150 мг як монотерапії для лікування раку передміхурової залози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Фахівців у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.