

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІКАЛУТАМІД-ТЕВА **(BICALUTAMIDE-TEVA)**

Склад:

діюча речовина: бікалутамід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить бікалутаміду 150 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, полідекстроза, титану діоксид (E 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 «BCL» з одного боку та гладенькі з іншого; без тріщин та сколів.

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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.

Клінічна ефективність та безпека

Бікалутамід 150 мг досліджували як терапію для пацієнтів з локалізованими (T1-T2, N0 або NX, M0) або місцево-розповсюдженими (T3-T4, будь-які N, M0; T1-T2, N , M0) пухлинами

передміхурової залози без метастазів у ході об'єднаного аналізу трьох плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, в яких взяли участь 8113 пацієнтів. Бікалутамід призначали як невідкладну гормональну терапію або як ад'ювантну терапію при радикальній простатектомії або радіотерапії (здебільшого зовнішня дистанційна променева терапія). На момент медіани спостереження 9,7 року у 36,6 % і 38,17 % пацієнтів, які приймали бікалутамід або плацебо відповідно, відзначено об'єктивне прогресування захворювання.

Зниження ризику об'єктивного прогресування захворювання зафіксовано у більшості пацієнтів у групах, проте воно було найбільш помітним в осіб, які мають високий ризик прогресування хвороби. Тому клініцисти можуть вирішувати, що оптимальною стратегією лікування пацієнтів з низьким ризиком прогресування захворювання, зокрема при ад'ювантному застосуванні препарату після радикальної простатектомії, може бути відтермінування гормональної терапії до появи ознак прогресування хвороби.

На момент медіани періоду спостереження 9,7 року ніякої різниці у загальній виживаності не відзначено, причому смертність становила 31,4 % (відносний ризик (BP) = 1,01; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,94–1,09). Однак при проведенні аналізу результатів досліджених підгруп деякі тенденції були очевидні.

Дані про виживаність без прогресування захворювання та загальну виживаність, засновані на аналізі методом Каплана-Мейєра, у пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози наведені в наступних таблицях:

Таблиця 1

Співвідношення пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком і прогресуванням захворювання у підгрупах з різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Явища на момент 3 років, %	Явища на момент 5 років, %	Явища на момент 7 років, %	Явища на момент 10 років, %
Динамічне спостереження (n=657)	Бікалутамід 150 мг	19,7	36,3	52,1	73,2
	Плацебо	39,8	59,7	70,7	79,1
Радіотерапія (n=305)	Бікалутамід 150 мг	13,9	33,0	42,1	62,7
	Плацебо	30,7	49,4	58,6	72,2
Радикальна простатектомія (n=1719)	Бікалутамід 150 мг	7,5	14,4	19,8	29,9
	Плацебо	11,7	19,4	23,2	30,9

Таблиця 2

Загальна виживаність пацієнтів з місцево-розповсюдженим захворюванням у підгрупах з різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Явища на момент 3 років, %	Явища на момент 5 років, %	Явища на момент 7 років, %	Явища на момент 10 років, %
---------------------	-----------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------

Динамічне спостереження (n=657)	Бікалутамід 150 мг	14,2	29,4	42,2	65,0
	Плацебо	17,0	36,4	53,7	67,5
Радіотерапія (n=305)	Бікалутамід 150 мг	8,2	20,9	30,0	48,5
	Плацебо	12,6	23,1	38,1	53,3
Радикальна простатектомія (n=1719)	Бікалутамід 150 мг	4,6	10,0	14,6	22,4
	Плацебо	4,2	8,7	12,6	20,2

У пацієнтів з локалізованим захворюванням, які отримували тільки бікалутамід, достовірної різниці у виживаності без прогресування пухлинного процесу немає. Також у пацієнтів з локалізованим захворюванням, які отримували бікалутамід як ад'ювантну терапію після радіотерапії (ОР 0,98; 95 % ДІ 0,80–1,20) або радикальної простатектомії (ОР 1,03; 95 % ДІ 0,85–1,25), достовірної відмінності у загальній виживаності не відзначено. У пацієнтів з локалізованим захворюванням, до яких в іншому випадку застосували б тактику динамічного спостереження, також зберігається тенденція до зниження рівня виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (ОР 1,15; 95 % ДІ 1,00–1,32). З урахуванням співвідношення користь/ризик застосування бікалутаміду пацієнтам з локалізованим захворюванням не вважається доцільним.

В іншій програмі ефективність бікалутаміду 150 мг для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози без метастазування, яким була показана негайна кастрація, продемонстрована у спільному аналізі двох досліджень, в яких взяли участь 480 пацієнтів з раком передміхурової залози без метастазування (M0), які не отримували попередньої терапії. На момент медіани періоду спостереження 6,3 року рівень смертності становив 56 % і достовірно не відрізнявся у групах застосування бікалутаміду та кастрації (ОР 1,05; ДІ 0,81–1,36); проте рівноцінність обох методів лікування не можна оцінити статистично.

У ході об'єднаного аналізу двох досліджень, в яких взяли участь 805 пацієнтів з метастазуванням (M1), які не отримували попередню терапію, при рівні смертності 43 % бікалутамід 150 мг був оцінений як менш ефективний, ніж кастрація, щодо часу виживання (ОР 1,30; ДІ 1,04–1,65), при цьому чисельна різниця в часі до летального наслідку становила 42 дні (6 тижнів) при медіані виживаності 2 роки.

Діти

Жодних досліджень з участю дітей не проводили (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

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 у дозі 150 мг концентрація (R)-енантіомера у плазмі крові зростає у 10 разів у результаті тривалого періоду напіввиведення.

Плато концентрації (R)-енантіомера на рівні приблизно 22 мкг/мл відзначено при призначенні добової дози 150 мг бікалутаміду. 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.

Бікалутамід-Тева таблетки 150 мг призначати як монотерапію та як ад'ювантну терапію у поєднанні з радикальною простатектомією або променевою терапією пацієнтам з місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози у разі високого ризику прогресування захворювання (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Бікалутамід-Тева таблетки 150 мг також призначати для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим неметастатичним раком передміхурової залози, коли хірургічна кастрація або інші медичні втручання є неприйнятними чи не можуть бути застосовані.

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.

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 з 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 IA класу (наприклад хінідин, дизопірамід) та III 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 тяжкого 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.

При наявності об'єктивних ознак прогресування захворювання та при підвищеному рівні ПСА (простатичного специфічного антигену) слід розглянути можливість припинення терапії препаратом.

Бікалутамід є інгібітором цитохрому P450 (CYP 3A4), тому слід бути обережними під час застосування цього препарату разом з лікарськими засобами, які метаболізуються CYP 3A4 (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У рідкісних випадках повідомляли про реакції фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали бікалутамід 150 мг. Пацієнтам слід рекомендувати уникати прямого впливу надмірного сонячного світла або ультрафіолетового світла та користуватися сонцезахисними засобами під час прийому бікалутаміду 150 мг. Якщо реакція фоточутливості є більш стійкою та/або тяжкою, слід розпочати відповідне симптоматичне лікування.

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 105 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 та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають цей препарат, мають бути обережними.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослим чоловікам, у тому числі літнього віку: по 1 таблетці 1 раз на добу, в один і той самий час (вранці або ввечері) протягом не менше 2 років або до появи ознак прогресування захворювання.

Особливі групи

Ниркова недостатність: корекція дози для пацієнтів з нирковою недостатністю не потрібна.

Печінкова недостатність: корекція дози для хворих з легкою печінковою недостатністю не потрібна.

Підвищена кумуляція може спостерігатись у хворих з помірною та тяжкою печінковою недостатністю (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. Часто: анемія.

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

З боку метаболізму та харчування. Часто: зниження апетиту.

З боку психіки. Часто: зниження лібідо, депресія.

З боку нервової системи. Часто: запаморочення, сонливість.

З боку серця. Часто: подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). *З боку судин.* Часто: припливи.

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

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

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

З боку шкіри і підшкірної тканини. Дуже часто: висипання. Часто: алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри^d, свербіж. Рідко: реакції фоточутливості.

З боку нирок і сечовидільної системи. Часто: гематурія.

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

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

Обстеження. Часто: збільшення маси тіла.

^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 важкими 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 EPC.

^d Згідно правил кодування, що використовуються у дослідженнях EPC, побічна реакція «сухість шкіри» була закодована під COSTART терміном «висипання». Тому окремо частота її виникнення не може бути визначена для бікалутаміду у дозі 150 мг, однак передбачається така ж частота, як при застосуванні 50 мг.

^e У більшості пацієнтів, які отримують бікалутамід 150 мг як монотерапію, повідомляли про гінекомастію та/або болючість молочних залоз. У дослідженнях ці симптоми вважалися важкими у 5 % пацієнтів. Гінекомастія може не зникнути самостійно після припинення терапії, надто після тривалого лікування.

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.