

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БИЛУМИД®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата

Билумид®

Международное непатентованное название

бикалутамид

Лекарственная форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

	Таблетка 50 мг	Таблетка 150 мг
<i>Активное вещество</i>		
Бикалутамид	50 мг	150 мг
<i>Вспомогательные вещества</i>		
Лактозы моногидрат (сахар молочный)	55,7 мг	167,1 мг
крахмал картофельный	30,8 мг	92,4 мг
целлюлоза микрокристаллическая	8 мг	24 мг
примогель (натрий карбоксиметилкрахмал)	4,8 мг	14,4 мг
повидон (поливинилпирролидон)	8,0 мг	24,0 мг
магния стеарат	1,6 мг	4,8 мг
кремния диоксид коллоидный (аэросил)	1,1 мг	3,3 мг
<i>Оболочка</i>		
гипромеллоза	2,15 мг	6,45 мг
(гидроксипропилметилцеллюлоза)		
повидон (поливинилпирролидон)	1,35 мг	4,05 мг
полисорбат (твин-80)	0,45 мг	1,35 мг

тальк	0,6 мг	1,8 мг
титана диоксид	0,4 мг	1,2 мг
краситель хинолиновый желтый (E 104)	0,05 мг	0,15 мг

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген

Код АТС: 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 приема бикалутамида может привести к развитию клинического «синдрома отмены антиандрогенов».

Фармакокинетика

После приема внутрь бикалутамид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего – около 7 дней. При ежедневном приеме бикалутамида равновесная концентрация (R)-энантиомера в плазме крови 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 приеме в дозе 150 мг – около 22 мкг/мл. При равновесном состоянии 99 % всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер. Фармакокинетика (R)-энантиомера не зависит от возраста, нарушения функции почек,

нарушения функции печени (легкой или средней степени). Имеются данные о том, что у больных с тяжелым нарушением функции печени элиминация (R)-энантиомера из плазмы замедляется. 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 почками и кишечником 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 нематастатический рак предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы или неприемлемы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бикалутамиду или любым другим компонентам препарата.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Билумид® не должен назначаться женщинам и детям.

С осторожностью

- при нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести;

- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT или принимающими препараты, удлиняющими интервал QT;

- при одновременном применении с:

✓ циклоспорином;

✓ блокаторами «медленных» кальциевых каналов;

✓ препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств (циметидин и кетоконазол);

✓ препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4;

- при дефиците лактазы, непереносимости лактозы;

- при глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые мужчины:

При распространенном раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: внутрь по 50 мг (1 таблетка по 50 мг) один раз в сутки. Лечение Билумидом необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

При местнораспространенном раке предстательной железы: внутрь по 150 мг (1 таблетка по 150 мг или 3 таблетки по 50 мг) один раз в сутки. Билумид® 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 Билумида.

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 бикалутамидом.

В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата Билумид® необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения уровня

простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Билумид®.

При назначении препарата Билумид® пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время.

Учитывая возможность ингибирования бикалутагамидом активности цитохрома P450 (CYP3A4), следует проявлять осторожность при одновременном назначении препарата Билумид® с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием CYP3A4.

При антиандрогенной терапии возможен риск удлинения интервала QT. Перед назначением препарата следует тщательно оценивать соотношение пользы и риска возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT или принимающих препараты, удлиняющие интервал QT.

Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа не эффективно, поскольку бикалутагамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизменном виде. Показана общая поддерживающая терапия и контроль за жизненно-важными функциями организма.

Побочное действие

Побочные эффекты, возникающие при применении бикалутагида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 мг:

- *очень часто* ($\geq 1/10$): анемия, гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, астения, сыпь;

- *часто* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): «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 серьезные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), снижение аппетита, снижение либидо, депрессия, сонливость, диспепсия, метеоризм, алопеция,

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* ($\geq 1/10\ 000$ - $\leq 1/1\ 000$): реакции повышенной чувствительности, ангионевротический отек, крапивница, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом), реакции фоточувствительности**;

- *очень редко* ($\leq 1/10\ 000$): печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом).

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

** Побочный эффект наблюдался при приеме препарата.

Побочные эффекты, возникающие при применении бикалутамида – таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 150 мг:

- *очень часто* ($\geq 1/10$): гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, кожная сыпь, астения;

- *часто* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): депрессия, анорексия, головокружение, сонливость, «приливы» жара, зуд, абдоминальная боль, запор, диспепсия, метеоризм, алоpecia или восстановление роста волос/гирсутизм, снижение полового влечения, эректильная дисфункция, боль в груди, отечность, увеличение массы тела, повышение активности трансаминаз, гепатотоксичность, желтуха, анемия, снижение аппетита;

- *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ - $\leq 1/100$): реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*;

- *редко* ($\geq 1/10\ 000$ - $\leq 1/1\ 000$): реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестаза и желтуха редко оценивались как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата. Очень редко на фоне лечения бикалутамидом развивалась печеночная недостаточность, однако причинно-

следственная связь между развитием печеночной недостаточности и лечением препаратом достоверно не установлена.

* По данным пострегистрационного применения бикалутамида.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида является ингибитором CYP3A4, в меньшей степени влияет на активность CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при использовании бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой AUC мидазолама увеличивалась на 80 %.

Не совместим с терфенадином, астемизолом и цизапридом.

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

Одновременное применение бикалутамида и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных средств, например, с циметидином или кетоконазолом может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения побочных эффектов.

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

Поскольку при антиандрогенной терапии возможен риск удлинения интервала QT, следует соблюдать осторожность при одновременном применении бикалутамида с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT или препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид), класса III (например, амиодарон, соталол,

дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Билумид® не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 150 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку. По 28 таблеток в банку из полимерных материалов. Каждую банку или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток, или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, или 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный переулок, д.3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71.