

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата БИКАЛУТАМИД

Регистрационный номер: ЛПГ-002358
Торговое наименование: Бикалутамид
Международное непатентованное наименование: бикалутамид
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 50,0 мг содержит:
Действующее вещество: бикалутамид – 50,00 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 29,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 10,30 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4,00 мг, повидон-К17 – 4,00 мг, магния стеарат – 0,70 мг, вода очищенная – 1,50 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 1,65 мг, титана диоксид – 0,90 мг, макрогол-4000 – 0,45 мг.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 150,0 мг содержит:
Действующее вещество: бикалутамид – 150,00 мг; *Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 88,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 30,90 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 12,00 мг, повидон-К17 – 12,00 мг, магния стеарат – 2,10 мг, вода очищенная – 4,50 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 4,95 мг, титана диоксид – 2,70 мг, макрогол-4000 – 1,35 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

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 на них андрогенов. Результатом этого является регрессия 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 (T1/2) последнего — около 7 дней. При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме крови увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного T1/2, что делает возможным прием препарата 1 раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50 мг равновесная концентрация (Css) (R)-энантиомера в плазме крови составляет около 9 мкг/мл, в дозе 150 мг — приблизительно 22 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер. Связывание с белками плазмы крови высокое (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. Средняя концентрация (R)-энантиомера в сперме мужчин, получавших препарат в дозе 150 мг, составляет 4,9 мкг/мл.

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияют возраст, нарушение функции почек, легкое и средней степени нарушение функции печени. Имеются данные о том, что у пациентов с тяжелым нарушением функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы.

Показания к применению

• Бикалутамид в дозе 50 мг в комбинации с аналогом ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) или хирургической кастрацией показан для лечения распространенного рака предстательной железы.
• Бикалутамид в дозе 150 мг показан для лечения местнораспространенного рака предстательной железы (T3-T4, любая N, M0; T1-T2, N+, M0), в качестве монотерапии или адьювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или

радиотерапией.
• Бикалутамид в дозе 150 мг также показан для лечения местнораспространенного неметастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бикалутамиду или другим компонентам препарата.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Детский возраст, женский пол.

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 или блокаторами «медленных» кальциевых каналов, с препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств (циметидин и кетоконазол), с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4, при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запить достаточным количеством жидкости. Взрослым и пожилым мужчинам, при распространенном раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией - по 50 мг 1 раз в сутки. Лечение препаратом необходимо начинать одновременно или за 3 дня до начала приема аналога ГнРГ или одновременно с хирургической кастрацией. Взрослым и пожилым мужчинам, при местнораспространенном раке предстательной железы — по 150 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать длительно, как минимум в течение 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушенной функцией почек.

Нарушения функции печени

У пациентов с легкими нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени могут наблюдаться повышенная кумуляция бикалутамида. При тяжелой печеночной недостаточности, несмотря на то, что период полувыведения активного энантиомера бикалутамида повышается на 76%, однако, коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Бикалутамид, в целом, обладает хорошей переносимостью, лишь в редких случаях препарат отменяют из-за вызванных побочных эффектов. Фармакологическое действие бикалутамида может обуславливать следующие побочные эффекты: *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто* - анемия*.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - гирсутизм.

Нарушения со стороны психики: часто - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение*.

Нарушения со стороны сердца: часто - инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)**, сердечная недостаточность**; *частота неизвестна* - удлинение интервала QT.

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 фатальным исходом)***.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе*, тошнота*, запор*, диспепсия, метеоризм, снижение аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гепатотоксичность, транзиторное повышение активности трансаминаз печени, желтуха (описанные изменения функции печени редко оценива-

лись как серьезные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата); *редко* - печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)***.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь; *часто* - алопеция, восстановление роста волос, сухость кожи, кожный зуд; *редко* - реакция фоточувствительности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - гематурия*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто - гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма препарата в течение длительного времени), болезненность молочной железы; *часто* - снижение либидо, эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - астения; *часто* - отечность*, сонливость, боль в груди, увеличение массы тела.

*При приеме бикалутамида в дозе 50 мг в комбинации с аналогами ГнРГ побочный эффект наблюдался очень часто.

**Побочный эффект наблюдался при приеме бикалутамида в дозе 50 мг в комбинации с аналогами ГнРГ.

***По данным пострегистрационного применения препарата

Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны.

Специфического антидота нет.

Лечение передозировки - симптоматическое, необходимо мониторинг жизненно важных функций организма. Гемодиализ неэффективен, так как бикалутамид прочно связывается с белками плазмы и не выводится почками в неизменном виде.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

(R)-энантиомер бикалутамида является ингибитором изофермента CYP3A4, в меньшей степени влияя на активность изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при его использовании в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивается на 80%.

Ингибирование изофермента CYP 3A4 под действием бикалутамида может иметь значение при применении лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются в печени. В связи с этим, одновременное применение бикалутамида с терфенадином, астемизолом, цизапридом противопоказано.

Следует соблюдать осторожность при назначении бикалутамида одновременно с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов. Возможно, потребуются снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития побочных 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, циметидина или кетоконазола, может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме крови и, возможно, частоты возникновения побочных эффектов. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда, в т.ч. варфарина (конкуренция за связь с белками плазмы).

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.

Особые указания

Бикалутамид интенсивно метаболизируется в печени. Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и кумуляции бикалутамида у пациентов с 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 со средним и тяжелым нарушением функции печени.

Тяжелые нарушения печени при использовании препарата возникают редко, сообщалось о случаях с

фатальным исходом. В случае развития выраженных изменений функции печени и/или повышении функциональных проб более чем в 2 раза, прием препарата необходимо прекратить.

При совместном приеме с циклоспорином, после начала использования или отмены бикалутамида рекомендуется проводить тщательный контроль состояния пациента и контроль концентрации циклоспорина в плазме и состоянии пациента.

У пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения бикалутамидом.

Учитывая возможность ингибирования препаратом активности цитохрома P450 (изофермента CYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном применении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP 3A4. Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время при назначении бикалутамида пациентам, получающим непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

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 чем, у пациентов, принимающих 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 препараты, способные удлинять интервал QT, 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении бикалутамида может наблюдаться сонливость и головокружение, в связи с чем, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или иными движущимися механизмами. При появлении указанных побочных эффектов следует воздержаться от выполнения данных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 150 мг.

По 10, 30 таблеток в контурную ячеековую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 30 таблеток в контурную ячеековую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячеековых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +7987459991, +7987459992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru