

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Бикалутамид

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004155 - 220217

СОУС

Регистрационный номер:

Торговое название: Бикалутамид

Международное непатентованное название: бикалутамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

активное вещество: бикалутамид 50 мг/150 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 135 мг/397 мг, повидон-К30 4 мг/10 мг, магния стеарат 2 мг/6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 8 мг/24 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг/3 мг;

состав пленочной оболочки: пленочное покрытие Instacoat 4 мг/10 мг (гипромеллоза 1,6 мг / 4 мг, макрогол 0,8 мг/2 г, тальк 0,8 мг/2 мг, титана диоксид 0,8 мг/2 мг.

Описание:

Для дозировки 50 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне имеется риска. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Для дозировки 150 мг. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро 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 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 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 крови составляет около 9 мкг/мл. При приеме 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 средней степени 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 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 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.

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

Препарат противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным или в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запить достаточным количеством жидкости.

Взрослые и пожилые мужчины:

При распространенном раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: внутрь по 50 мг один раз в сутки. Лечение необходимо начинать одновременно или за 3 дня до начала приема аналога ГнРГ или одновременно с хирургической кастрацией.

При местно-распространенном раке предстательной железы: внутрь по 150 мг один раз в сутки. Бикалутамид следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Нарушения функции печени

У пациентов с легкими нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. При нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести может наблюдаться повышенная кумуляция бикалутамида. При тяжелой печеночной недостаточности несмотря на то, что $T_{1/2}$ активного энантиомера бикалутамида повышается на 76 %, однако, коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Побочные эффекты, возникающие при применении бикалутамида - таблеток, покрытых пленочной оболочкой 50 мг. - очень часто ($\geq 1/10$): анемия, гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приёма 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 серьёзные, 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 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$): реакции повышенной чувствительности, ангионевротический отек, крапивница, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом), реакции фоточувствительности**. - очень редко ($< 1/10,000$): печёночная 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 приёма 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, алопеция 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 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$): реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*. - редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$): реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*. Транзиторное повышение активности

«печеночных» трансаминаз, холестаза и желтуха редко оценивались как серьёзные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата. Очень редко на фоне лечения бикалутамидом развивалась печёночная недостаточность, однако причинно-следственная связь между развитием печёночной недостаточности и лечением препаратом достоверно не установлена.

*По данным пострегистрационного применения бикалутамида.

Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа не эффективно, так как бикалутамид прочно связывается с белками плазмы и не выводится почками в неизменном 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 изофермент 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 CYP3A4 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 и цизапридом противопоказано.

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

При назначении бикалутамида совместно с другими препаратами, способными угнетать микросомальное окисление лекарственных средств, например, циметидином и кетоконазолом, необходимо соблюдать осторожность. Возможно повышение

концентрации бикалутамида в плазме крови с последующим увеличением частоты возникновения побочных реакций. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина), 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

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 бикалутамида необходимо прекратить.

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

При назначении бикалутамида пациентам, получающим непрямые антикоагулянты (производные кумарина), в т.ч. варфарин, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время.

Каждая таблетка препарата Бикалутамид 50 мг и 150 мг содержит 135 и 397 мг лактозы моногидрата, соответственно.

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом активности цитохрома P450 (изофермента CYP3A4), следует проявлять осторожность при одновременном назначении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4.

При одновременном применении с агонистами ГнРГ возможно снижение толерантности к глюкозе, что 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.

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

Каждая таблетка препарата Бикалутамид 50 мг и 150 мг содержит лактозу моногидрат 135 мг и 397 мг соответственно, таким образом, необходимо соблюдать осторожность пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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 принимающими препараты, удлиняющими интервал QT.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, т.к. некоторые побочные эффекты препарата, такие как астения, головная боль, головокружение, сонливость и бессонница, могут отрицательно влиять на способность к выполнению работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных побочных эффектов следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг.

По 10 таблеток в Алюминий/ПВХ блистер.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 7, 10, 14, 15, 28, 30, 100, 500 или 1000 таблеток в пакет полиэтиленовый. Пакет помещают в банку полимерную (ПЭВП) с натягиваемой или навинчиваемой крышкой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющуюся. 50, 100, 150, 200, 300, 500, или 1000 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку - короб из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение/ организация, принимающая претензии**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, помещение 1-Н.

Производитель:

Биосинтез Лэбораториз Прайвит Лимитед, Индия

Юридический адрес: 308, Парадис Тоуер, Гохале Роуд, Тхане (Запад) Мумбай, штат –
Махараштра, Индия.

Адрес места производства: 107А и 107В, ЕРІР, Этап 1, Джармаджри, Бадди, Район
Солан, Гимачал-Прадеш, Индия.

**Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) / Выпускающий контроль
качества**

1. Биосинтез Лэбораториз Прайвит Лимитед, Индия

Адрес места производства: 107А и 107В, ЕРІР, Этап 1, Джармаджри, Бадди, Район
Солан, Гимачал-Прадеш, Индия.

2. АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез», Россия, 664040 г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184;

тел. (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Генеральный директор

АО «Фармасинтез-Норд»



Пуния И. В.