

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бикалутамид, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бикалутамид, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бикалутамид

Бикалутамид, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг бикалутамида

Бикалутамид, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг бикалутамида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бикалутамид, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бикалутамид, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением 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%, тем не менее, коррекции дозы не требуется.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бикалутамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.
- Бикалутамид не должен назначаться детям и женщинам.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При нарушении функции печени средней и тяжелой степени тяжести; у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT или принимающих препараты, удлиняющие 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 метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Особые указания

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 препаратом Бикалутамид.

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

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Бикалутамид.

Сообщалось об усилении действия не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратом Бикалутамид, что может приводить к увеличению протромбинового времени и МНО. Некоторые случаи были связаны с риском кровотечения. Рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта (см. разделы 4.5 и 4.8).

Учитывая возможность ингибирования препаратом Бикалутамид активности цитохрома P450 (изофермента CYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата Бикалутамид с препаратами, преимущественно метаболизируемыми с участием изофермента CYP3A4.

Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка препарата Бикалутамид 50 мг и 150 мг содержит 135 и 397 мг лактозы моногидрата, соответственно.

Андрогенная депривация может удлинять интервал QT, хотя причинно-следственная связь с применением препарата Бикалутамид 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 (см. раздел 4.5), до начала применения препарата Бикалутамид 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 препарат Бикалутамид, пациенты и/или их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время и в течение 130 дней после терапии препаратом Бикалутамид.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между препаратом Бикалутамид и аналогами ГнРГ не получено.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида является ингибитором изофермента CYP 3A4, в меньшей степени влияя на активность изоферментов CYP 2C9, 2C19, 2D6. Потенциальной способности препарата Бикалутамид к взаимодействию с другими лекарственными препаратами не обнаружено, однако при применении бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась на 80%.

Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Бикалутамид одновременно с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития побочных реакций. После начала применения или отмены препарата Бикалутамид рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

Одновременное применение препарата Бикалутамид 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.

В исследованиях *in vitro* показано, что бикалутамид может вытеснять варфарин (непрямой антикоагулянт кумаринового ряда) из участков его связывания с белками.

Сообщалось об усилении действия варфарина и других непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда при совместном применении с бикалутамидом. В связи с чем рекомендуется тщательно контролировать протромбиновое время/МНО и рассмотреть необходимость коррекции дозы антикоагулянта при применении препарата Бикалутамид у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы 4.8 и 4.4).

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Бикалутамид с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт» (Torsade de Pointes), такими как антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, дизопирамид) или III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат не должен назначаться беременным.

Грудное вскармливание

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных было отмечено обратимое нарушение фертильности у самцов. У мужчин следует ожидать временной недостаточности репродуктивной функции или бесплодия.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

За исключением особо оговоренных случаев частота побочных эффектов рассчитана по данным исследований монотерапии препарата Бикалутамид 150 мг раннего рака предстательной железы.

Очень часто ($\geq 10\%$): гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, кожная сыпь, астения.

Часто ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): депрессия, анорексия, головокружение, сонливость, «приливы» жара, зуд, абдоминальная боль, запор, диспепсия, метеоризм, алопеция или восстановление роста волос / гирсутизм, сухость кожи, гематурия, тошнота, снижение полового влечения, эректильная дисфункция, боль в груди, отечность, увеличение массы тела, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатотоксичность, желтуха, анемия, снижение аппетита.

Нечасто ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$): реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Редко ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$): реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных): удлинение интервала QT (см. разделы 4.5 и 4.4).

* По данным постмаркетингового применения препарата.

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 бикалутамидом достоверно не установлена.

Увеличение протромбинового времени/ международного нормализованного отношения (МНО): при постмаркетинговом наблюдении отмечены случаи взаимодействия непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда с бикалутамидом (см. разделы 4.5 и 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке бикалутамида у человека не описаны.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

Код АТХ: L02BB03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Бикалутамид представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью преимущественно (R)-энантиомера, не обладает иной эндокринной активностью. Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами и подавляет стимулирующее влияние андрогенов, не активируя экспрессию генов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы. У некоторых пациентов прекращение приема бикалутамида может привести к развитию клинического «синдрома отмены антиандрогенов».

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь бикалутамид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание.

Распределение

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.

Связь с белками плазмы высокая (для рацемической смеси 96%, для (R)-энантиомера 99,6%).

Биотрансформация

Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой).

Элиминация

Метаболиты выводятся почками и кишечником примерно в равных соотношениях.

(S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего – около 7 дней.

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияет 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат

Повидон-К30

Магния стеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза

Макрогол

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром - эрзац. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 50 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона (для стационаров). На коробку картонную наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А,
помеш. 1-Н.

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, лит. А

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Летчика Акаева, д. 8, к.3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бикалутамид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.