

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

Бикалутамид Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Бикалутамид Канон, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бикалутамид.

Бикалутамид Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг бикалутамида.

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

Бикалутамид Канон, 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, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Бикалутамид Канон показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет.

- Бикалутамид Канон в дозе 50 мг в комбинации с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или хирургической кастрацией показан для лечения распространенного рака предстательной железы;
- Бикалутамид Канон в дозе 150 мг показан для лечения местнораспространенного рака предстательной железы (T3-T4, любая N, M0, T1-T2, N+, M0) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией;
- Бикалутамид Канон в дозе 150 мг также показан для лечения местнораспространенного неметастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства не эффективны или неприемлемы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины (в том числе пожилого возраста)

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

При местнораспространенном раке предстательной железы: по 150 мг один раз в сутки.

Препарат Бикалутамид Канон 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 коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При легком нарушении функции печени коррекции дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести возможна повышенная кумуляция препарата, в связи с чем, препарат следует применять с осторожностью.

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.
- Женщины.
- Детский возраст до 18 лет.
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом.

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

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 с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Изменения функции печени тяжелой степени при применении бикалутамида возникают редко (см. раздел 4.8), сообщалось о случаях с летальным исходом. В случае развития выраженных изменений функции печени прием бикалутамида необходимо прекратить.

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

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом активности цитохрома P450 (изофермента CYP 3A4), следует проявлять осторожность при одновременном применении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4 (см. разделы 4.2 и 4.5).

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 (см. раздел 4.5), 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.

Препарат Бикалутамид Канон содержит натрий.

Данный препарат содержит натрий менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между бикалутамидом 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 и 2D6. В клинических исследованиях с использованием феназона в качестве маркера активности цитохрома P450 (CYP) не обнаружено потенциальной способности бикалутамида к взаимодействию с другими лекарственными препаратами, однако при применении бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивалась на 80%.

Противопоказано одновременное применение бикалутамида с такими препаратами как терфенадин, астемизол, цизаприд. Следует соблюдать осторожность при применении бикалутамида 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 бикалутамида рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме и клинического состояния пациента.

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

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда, в том числе варфарина (конкуренция за связь с белками). Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время при назначении бикалутамида пациентам, получающим непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении бикалутамида 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 противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Лактация

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 механизмами

При применении бикалутамида может наблюдаться сонливость и головокружение, в связи с чем следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота побочных эффектов распределяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

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 приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, астения, сыпь;

часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): «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 (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): реакции повышенной чувствительности, ангионевротический отек, крапивница, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом), реакции фоточувствительности**;

очень редко ($< 1/10000$): 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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): 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 (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): реакция повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу, интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): реакции фоточувствительности, печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)*.

Транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестаз 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.

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: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки у человека не описаны.

Лечение

Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа неэффективно, так как бикалутамид прочно связывается с белками плазмы и не выводится почками в неизмененном виде. Показаны 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 быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание.

Распределение

При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме 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.

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:

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Натрия стеарилфумарат

Повидон К-30

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F48105 белый, в том числе: поливиниловый спирт, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Бикалутамид Канон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Бикалутамид Канон, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7, 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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