

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, таблетка, покрытая пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг бикалутамида.

Бикалутамид, 150 мг, таблетка, покрытая пленочной оболочкой

Каждая таблетка 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.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 адъювантной 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 или не подходят

пациенту.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины (в том числе, пожилые)

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 с началом приема аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек.

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 (см. раздел 4.4).

Дети

Препарат Бикалутамид противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

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 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 метаболизируемыми с участием изофермента CYP3A4.

Особые указания

Бикалутамид интенсивно метаболизируется в печени. Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и кумуляции бикалутамида у пациентов с выраженным 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 приеме бикалутамида возникают редко (см. раздел 4.8), сообщалось о случаях с летальным исходом.

В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата 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 CYP3A4), следует проявлять осторожность при одновременном применении бикалутамида с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.3 и 4.5).

Сообщалось об усилении действия непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию бикалутамидом, что может приводить к увеличению протромбинового времени и международного нормализованного отношения (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).

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Бикалутамид содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Доказательств фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между бикалутамидом и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) не получено.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R)-энантиомер бикалутамида является ингибитором изофермента CYP3A4, в меньшей степени влияя на активность изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. 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 его использовании в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивается на 80 %.

Противопоказан одновременный прием бикалутамида с такими препаратами, как терфенадин, астемизол, цизаприд.

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

Проявлять осторожность при одновременном приеме бикалутамида и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных средств, например, с циметидином или кетоконазолом. Одновременный прием может привести к увеличению концентрации

бикалутамида в плазме крови 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 бикалутамида у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы 4.4 и 4.8). Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме бикалутамида с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт» (Torsade de Pointes), такими как антиаритмические препараты класса IA (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 Бикалутамид противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Лактация

Препарат Бикалутамид 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

При приеме бикалутамида может наблюдаться сонливость и головокружение. В связи с чем, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или иными движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Бикалутамид, в целом, обладает хорошей переносимостью, лишь в редких случаях препарат отменяют из-за вызванных побочных эффектов. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Фармакологическое действие бикалутамида может обуславливать следующие побочные эффекты:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия.*

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

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита.

Психические нарушения: часто – депрессия, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – сонливость, головокружение.*

*Нарушения со стороны сердца: часто - инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)**, сердечная недостаточность**;* *частота неизвестна - удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5).*

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 летальным исходом)***.*

Желудочно-кишечные нарушения: часто - боль в животе, тошнота*, запор*, диспепсия, метеоризм.*

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатотоксичность***, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха***; редко - печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с летальным исходом)***.*

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

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

Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочной железы: очень часто - гинекомастия (может сохраняться даже после прекращения терапии, особенно в случае

приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез, часто - эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - астения; часто - отечность, боль в груди.*

Лабораторные и инструментальные данные: часто – 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.

**** Описанные изменения функции печени редко оценивались как серьезные, часто носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (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, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизмененном 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

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме крови увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного периода полувыведения ($T_{1/2}$), что делает возможным прием препарата 1 раз в сутки.

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50 мг равновесная концентрация (C_{ss}) (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.

Элиминация

Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Метаболиты выводятся с мочой и желчью примерно в равных соотношениях. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего — около 7 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат;
целлюлоза микрокристаллическая;
карбоксиметилкрахмал натрия;
повидон-K17;
магния стеарат;
вода очищенная.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза;
титана диоксид;
макрогол-4000.

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 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

Или по 10, 30 таблеток в контурную ячейковую 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 ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

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

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000465)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20 декабря 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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