

Бикалутамид Канон

Регистрационный номер: ЛП-001745

Торговое наименование: Бикалутамид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: бикалутамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Дозировка 50 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: бикалутамид 50,0 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 35,0 мг, крошкармеллоза натрия 6,5 мг, лактозы моногидрат 44,3 мг, натрия стеарилфумарат 1,0 мг, повидон К-30 3,2 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F48105 белый 4,0 мг, в том числе: поливиниловый спирт 1,600 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 0,808 мг, тальк 0,592 мг, титана диоксид 1,000 мг.

Дозировка 150 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: бикалутамид 150,0 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 107,0 мг, крошкармеллоза натрия 19,5 мг, лактозы моногидрат 132,9 мг, натрия стеарилфумарат 3,0 мг, повидон К-30 7,6 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F48105 белый 12,0 мг, в том числе: поливиниловый спирт 4,800 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,424 мг, тальк 1,776 мг, титана диоксид 3,000 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген.

Код АТХ: L02BB03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, нестероидный антиандрогенный препарат - конкурентный антагонист эндогенных андрогенов. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, делает их недоступными для андрогенов, повышая при этом концентрацию гормонов в плазме. Результатом этого является регрессия новообразований предстательной железы.

Применение бикалутамида в дозе 150 мг/сутки больными с локализованным (T1-T2, N0 или NX, M0) или местно-распространенным (T3-T4, любое N, M0; любое T, N+, M0) раком предстательной железы снижает риск прогрессирования заболевания и относительный риск метастазирования в кости.

Вместе с тем эффективность бикалутамида в отношении показателей выживаемости ниже таковой при выполнении хирургической кастрации.

У некоторых пациентов прекращение приема может привести к развитию синдрома «отмены» антиандрогенов (после отмены у 10-15% больных наступает временная стабилизация заболевания).

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (прием пищи не влияет на всасывание). Связь с белками плазмы - 96-99%. Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой) до неактивного (S)- и активного (R)-энантиомеров. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) (R)-энантиомера - 31.3 ч. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения (T_{1/2}) последнего - около 7 дней. При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 150 мг/сут равновесная концентрация в плазме крови (C_{ss}) (R)-энантиомера - 22 мкг/мл. При C_{ss} около 99% всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер. При ежедневном приеме концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного T_{1/2}. Выводится в виде метаболитов почками и с желчью в равных соотношениях. Фармакокинетика (R)-энантиомера не зависит от возраста, состояния функции почек на фоне умеренного нарушения функции печени; у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы.

Показания к применению

- 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 местно-распространенного нематастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие препараты не эффективны или неприемлемы.

Противопоказания

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

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 (диметидин и кетоконазол), с препаратами, преимущественно метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4; при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Бикалутамид противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным.

Грудное вскармливание

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.

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины, в том числе пожилые:

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 кастрации.

При местнораспространенном 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.

Нарушение функции почек:

Коррекции дозы не требуется.

Нарушение 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.

Побочное действие

Бикалутамид, в целом, обладает хорошей переносимостью, лишь в редких случаях препарат отменяют из-за вызванных побочных эффектов.

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

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

Часто (≥1% - <10%): депрессия, анорексия, головокружение[†], сонливость, “приливы” жара[†], зуд, абдоминальная боль[†], запор[†], диспепсия, метеоризм, алоpecia или восстановление роста волос / гирсутизм, сухость кожи, гематурия, тошнота[†], снижение полового влечения, эректильная дисфункция, боль в груди, отечность[†], увеличение массы тела, инфаркт миокарда (сообщалось о случаях с летальным исходом)*, сердечная недостаточность*, гематурия[†], транзиторное повышение активности “печеночных” трансаминаз, гепатотоксичность, желтуха, анемия[†], снижение аппетита, снижение либидо.

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

Редко (≥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 “Взаимодействие с другими лекарственными средствами” и “Особые указания”).

[†] При приеме бикалутамида в дозе 50 мг в комбинации с аналогом ГнРГ побочный эффект наблюдался очень часто.

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

** По данным постмаркетингового применения препарата.

Транзиторное повышение активности “печеночных” трансаминаз, холестаз и желтуха редко оценивались как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезли или уменьшились 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 не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда с бикалутамидом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

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 с мочой в неизменном виде. Показана общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно-важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 фенозона 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.

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 не прямых 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 не прямые антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

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, ибутирид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические препараты (см. раздел «Особые указания»).

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 «Побочное действие»), 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 «Противопоказания») и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сообщалось об усилении действия не прямых антикоагулянтов кумаринового ряда у пациентов, получающих сопутствующую терапию бикалутамидом, 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), 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.

Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что таблетки препарата Бикалутамид Канон содержат лактозы моногидрат.

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.

Форма выпуска

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

Для таблеток дозировкой 50 мг: 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.

Для таблеток дозировкой 150 мг: 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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

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

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону:

8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте

www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» -

«Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,

ул. Заречная, стр. 105 Б, к. 12

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,

ул. Заречная, стр. 105 Б, к. 12

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,

ул. Заречная, стр. 105 Б, к. 12

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,

ул. Заречная, стр. 105 Б, к. 1

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,

ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru