

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Бикалутамид Канон**

**Регистрационный номер:** ЛП-№(005864)-(РГ-РУ)

**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, кроскармеллоза 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, кроскармеллоза 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:** противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; антагонисты гормонов и родственные соединения; антиандрогены.

**Код АТХ:** L02BB03.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**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».

**Фармакокинетика**

**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.

**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 (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>, любая N, M0, T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>, N+, M0) в качестве монотерапии или адьювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией;
- Бикалутамид Канон в дозе 150 мг также показан для лечения местнораспространенного нематастатического рака предстательной железы

в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы или неприемлемы.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к бикалутамиду или другим компонентам препарата;
- Женщины;
- Детский возраст до 18 лет;
- 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**

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

*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 кастрацией.

**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**

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота побочных эффектов распределяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\text{от } \geq 1/100 \text{ до } < 1/10$ ); нечасто ( $\text{от } \geq 1/1000 \text{ до } < 1/100$ ); редко ( $\text{от } \geq 1/10000 \text{ до } < 1/1000$ ); 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 ( $\text{от } \geq 1/100 \text{ до } < 1/10$ ): «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)\*\*; средняя недостаточность\*\*, удлинение интервала QT; редко ( $\text{от } \geq 1/10000 \text{ до } < 1/1000$ ): 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)\*. Транзитное 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.

#### Передозировка

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Проведение диализа неэффективно, так как бикалутамид прочно связывается с белками плазмы и не выводится почками в неизменном виде. Показаны общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно важных функций организма.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Доказательства 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, потребуются снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития побочных реакций. После начала применения или отмены бикалутамида рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспоринона в плазме и клинического состояния пациента.

Проявлять осторожность при одновременном применении бикалутамида и препаратов, угнетающих митохондриальное 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 непрямым антикоагулянтам кумаринового ряда, в том числе варфарина (конкуренция за связывание с белками). Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время при назначении бикалутамида пациентам, получающим непрямым 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 «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, преишемственно метаболизируемыми с участием изофермента CYP 3A4 (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время при назначении бикалутамида пациентам, получающим непрямым 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 «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.

Препарат Бикалутамид Канон содержит натрий.

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

#### Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

#### 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 упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковок 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 упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковок 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.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: [safety@canonpharma.ru](mailto: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](http://www.canonpharma.ru) в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

#### Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

#### Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12

#### Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12

#### Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1

#### Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)