

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БИКАНА®

Регистрационный номер: ЛП-002486

Торговое название препарата: Бикана®

Международное непатентованное название: бикалутамид (bicalutamide)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

Активное вещество

Бикалутамид	50,0 мг	150,0 мг
-------------	---------	----------

Вспомогательные вещества

Магния алюмометасиликат	10,0 мг	30,0 мг
-------------------------	---------	---------

Карбоксиметилкрахмал натрия	4,0 мг	12,0 мг
-----------------------------	--------	---------

Магния стеарат	2,0 мг	6,0 мг
----------------	--------	--------

Лудипресс	134,0 мг	402,0 мг
-----------	----------	----------

в пересчете на компоненты

Лактозы моногидрат	124,6 мг	373,8 мг
--------------------	----------	----------

Повидон	4,7 мг	14,1 мг
---------	--------	---------

Кросповидон	4,7 мг	14,1 мг
-------------	--------	---------

Оболочка: Опадрай II желтый 85F32771	8,0 мг	-
--------------------------------------	--------	---

(поливиниловый спирт – 35,0 – 49,00%, тальк 9,80 – 25,00%, макрогол 3350 – 7,35 – 35,20%, титана диоксид и железа оксид жёлтый – 15,15 – 30,00%)

Опадрай II желтый 85F32733 (поливиниловый спирт – 35,0 – 49,00%, тальк – 9,80 – 25,00%, макрогол 3350 – 7,35 – 35,20%, титана диоксид и железа оксид жёлтый – 15,15 – 30,00%)	-	24,0 мг
---	---	---------

Описание:

Дозировка 50 мг: овальные таблетки двояковыпуклой формы, покрытые плёночной оболочкой светло-жёлтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Дозировка 150 мг: ромбовидные таблетки двояковыпуклой формы, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиандроген.

Код АТХ: L02BB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бикалутамид – противоопухолевое средство, представляет собой рацемическую смесь с нестероидной антиандрогенной активностью преимущественно (R)-энантиомера, не обладает иной эндокринной активностью. Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами на поверхности клеток органов-мишеней, подавляет стимулирующее влияние андрогенов, не активируя экспрессию генов. В результате происходит регрессия злокачественных новообразований предстательной железы. У некоторых пациентов прекращение приема бикалутамида может привести к развитию клинического синдрома «отмены» антиандрогенов.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь бикалутамид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) (R)-энантиомера – 31,3 часа.

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

Метаболизм. Интенсивно метаболизируется в печени (путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой) до неактивного (S)- и активного (R)-энантиомеров.

Выведение. Бикалутамид выводится в виде метаболитов почками и с желчью в равных соотношениях. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения ($T_{1/2}$) последнего – около 7 дней. При ежедневном приеме бикалутамида концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного $T_{1/2}$, 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 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.

Фармакокинетика (R)-энантиомера не зависит от возраста, состояния функции почек, нарушений функции печени легкой или средней степени.

Имеются данные о том, что у больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности замедляется выведение (R)-энантиомера из плазмы.

Показания к применению

Рак предстательной железы:

- лечение распространенного рака предстательной железы в комбинации с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (аналог ГнРГ) или хирургической кастрацией;
- монотерапия или адъювантная терапия в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией местнораспространенного рака предстательной железы (Т3-Т4, любая N, M0; T1-T2, N+, M0);
- лечение местнораспространенного, неметастатического рака предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприемлемы или не применимы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бикалутамиду или любому другому компоненту препарата.

Одновременный прием терфенадина, астемизола и цизаприда.

Бикалутамид противопоказан детям и женщинам.

С осторожностью

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу); нарушение функции печени; одновременное применение с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов; одновременное применение с препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств (циметидин или кетоконазол).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным или в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости

Препарат назначается взрослым мужчинам (в том числе пожилого возраста).

При распространенном раке предстательной железы – внутрь по 50 мг один раз в сутки, в сочетании с одновременным началом лечения аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией.

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

Бикалутамид следует принимать продолжительно, как минимум в течение 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

Нарушение функции почек: коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени: пациентам с легкими нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними или тяжелыми нарушениями функции печени возможна повышенная кумуляция бикалутамида, в связи с чем препарат применять следует с осторожностью.

Побочное действие

Бикалутамид хорошо переносится большинством больных, и лишь в редких случаях его приходится отменять из-за развития побочных эффектов.

Побочные эффекты, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения.

Определение частоты: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

Нарушения со стороны органов кроветворения: очень часто – анемия*.

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень часто – гинекомастия (может сохраняться после прекращения терапии, особенно в случае приема препарата в течение длительного времени), болезненность грудных желез; часто - снижение полового влечения, эректильная дисфункция.

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

Нарушения со стороны психики: часто – при применении препарата в суточной дозе 150 мг – депрессия.

Нарушения со стороны сердца: часто - сердечная недостаточность, инфаркт миокарда. Риск возникновения осложнений со стороны сердца возникает при применении бикалутамида одновременно с аналогами ГнРГ.

Нарушения со стороны сосудистой системы: очень часто – «приливы» жара к лицу*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота*, диарея, боль в животе*, запор*, снижение аппетита; часто - диспепсия, метеоризм.

Нарушения со стороны гепато-биллиарной системы: часто - гепатотоксичность, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха, холестаз (описанные изменения функции печени полностью исчезают или уменьшаются при продолжении терапии или после отмены препарата); редко – печеночная недостаточность (сообщалось о случаях с фатальным исходом).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, кожный зуд; при применении препарата в суточной дозе 150 мг – алопеция, восстановление роста волос, гирсутизм, сухость кожи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – боль в груди; нечасто – интерстициальные легочные заболевания (сообщалось о случаях с фатальным исходом).

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

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и крапивницу.

Общие нарушения: очень часто – астения, периферические отеки.*

* При приеме препарата *Бикана*[®] в дозе 50 мг в комбинации с аналогами ГнРГ побочный эффект наблюдался очень часто.

Передозировка

О случаях передозировки у человека не сообщалось.

Лечение: специфического антидота не существует, симптоматическая терапия. Проведение диализа неэффективно, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками плазмы и не выводится почками в неизменном виде. Показана общая поддерживающая терапия и контроль за жизненно важными функциями организма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Данных о фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействиях между бикалутамидом и аналогами ГнРГ нет.

В исследованиях *in vitro* показано, что (R) - энантиомер бикалутамида ингибирует изофермент CYP 3A4, в меньшей степени влияет на активность изоферментов CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 2D6. При использовании бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, площадь под кинетической кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама увеличивается на 80%.

Ингибирование изофермента CYP 3A4 под действием бикалутамида может иметь значение при применении лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются в печени. В связи с этим, одновременное применение бикалутамида с терфенадином, астемизолом и цизапридом противопоказано.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении бикалутамида одновременно с циклоспорином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов. В случае усиления эффекта или развития побочных явлений, потребуется снижение дозы этих препаратов. После начала или отмены терапии бикалутамидом рекомендуется проводить мониторинг клинического состояния пациента и концентрации циклоспорина в плазме крови.

Одновременно применять бикалутамид с препаратами, угнетающими микросомальное окисление лекарственных средств, такими как циметидин и кетоконазол, следует с осторожностью, т.к. возможно увеличение концентрации бикалутамида в плазме крови,

что теоретически может привести к увеличению частоты побочных эффектов.

Бикалутамид усиливает действие антикоагулянтов непрямого действия кумаринового ряда, например, варфарина (конкуренция за связь с белками).

Особые указания

Бикалутамид активно метаболизируется в печени. Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и его кумуляции у пациентов с нарушением функции печени, необходимо периодически оценивать функцию печени (большинство изменений функции печени встречаются в течение первых 6 месяцев лечения). В случае развития тяжелых поражений печени необходимо прекратить прием бикалутамида.

Учитывая возможность ингибирования бикалутамидом изофермента CYP 3A4, следует проявлять осторожность при одновременном применении с препаратами, преимущественно метаболизирующимися с участием изофермента CYP 3A4.

При совместном приеме с циклоспорином, после начала использования или отмены бикалутамида рекомендуется проводить тщательный контроль состояния пациента и контроль концентрации циклоспорина в плазме.

При назначении бикалутамида пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время.

При одновременном применении с агонистами ГнРГ возможно снижение толерантности к глюкозе, что может быть проявлением сахарного диабета или снижения уровня гликемического контроля при уже существующем сахарном диабете. Поэтому следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови.

У пациентов с непереносимостью лактозы возможно развитие неблагоприятных побочных реакций, таких как метеоризм (вздутие живота), боли в животе, диарея, реже рвота. Пациентов с непереносимостью лактозы следует проинформировать о том, что в каждой таблетке *Бикана*[®] 50 мг содержится 124,6 мг лактозы моногидрата, в таблетке *Бикана*[®] 150 мг – 373,8 мг лактозы моногидрата.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, т.к. некоторые побочные эффекты препарата, такие как астения, головная боль, головокружение и нарушения сна, могут отрицательно влиять на способность к выполнению работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты

психомоторных реакций. При появлении данных побочных эффектов следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

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

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки полимерной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки полимерной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки полимерной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 28 или 30 таблеток во флаконах полимерных, укупоренных пластмассовыми крышками. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.