

Состав

действующее вещество: bicalutamide;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит бикалутамида 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, повидон, кросповидон, натрия лаурилсульфат, магния стеарат оболочка: лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол (ПЭГ 4000).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной стороне таблеток - гравировка «BCM 150».

Фармакотерапевтическая группа

Антиандрогенные средства. Код АТХ L02B B03.

Фармакодинамика

Механізм дії. Бікалутамід є нестероїдним антиандрогеном, що не має іншого впливу на ендокринну систему. Лікарський засіб зв'язується з немутантними андрогенними рецепторами («дикого типу»), не активуючи експресію генів, таким чином пригнічуючи активність андрогенів. У результаті такого пригнічення спостерігається регресія пухлин передміхурової залози. При відміні бікалутаміду в певній частини пацієнтів може виникати синдром відміни.

Клінічна ефективність та безпека. Бікалутамід, 150 мг, досліджували під час терапії пацієнтів із локалізованими (T1-T2, N0 чи Nx, M0) або місцево розповсюдженими (T3-T4, N, M0; T1-T2, N+, M0) пухлинами передміхурової залози без метастазів у процесі трьох плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень, у яких взяли участь 8113 пацієнтів. У цих дослідженнях бікалутамід призначали як невідкладну гормональну терапію або як допоміжний засіб при радикальній простатектомії чи радіотерапії (головним чином, зовнішня дистанційна променева терапія). На момент медіани спостереження 9,7 року у 36,6 % та 38,17 % усіх пацієнтів, які приймали бікалутамід чи плацебо відповідно, спостерігалось об'єктивне прогресування захворювання. Зменшення ризику об'єктивного прогресування захворювання спостерігалось у більшості пацієнтів у

групах, проте було найбільш помітним у тих, які мали найвищий ризик прогресування захворювання. Тому клініцисти можуть вирішити, що оптимальною стратегією лікування для пацієнтів із низьким ризиком прогресування захворювання, особливо при ад'ювантному застосуванні лікарського засобу після радикальної простатектомії, може бути гормональна терапія до початку прогресування захворювання. На момент медіани періоду спостереження 9,7 року жодної різниці у рівні загального виживання не спостерігалось, причому смертність становила 31,4 % (відношення ризиків (ВР)=1,01; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,94-1,09). Однак під час аналізу результатів дослідницьких підгруп деякі тенденції були очевидними. Дані щодо виживання без прогресії захворювання та дані щодо загального виживання, що ґрунтувалися на аналізі за методом Каплана-Мейера, у пацієнтів із місцево розповсюдженим раком простати наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1. Співвідношення кількості пацієнтів із місцево розповсюдженим раком та пацієнтів із прогресуванням захворювання у підгрупах із різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Події (%) на момент 3 роки	Події (%) на момент 5 років	Події (%) на момент 7 років	Події (%) на момент 10 років
Динамічне спостереження (n=657)	Бікалутамід 150 мг	19,7 %	36,6 %	52,1 %	73,2 %
	Плацебо	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Радіотерапія (n=305)	Бікалутамід 150 мг	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Плацебо	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Радикальна простатектомія (n= 1719)	Бікалутамід 150 мг	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Плацебо	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Таблиця 2. Загальне виживання у пацієнтів із місцево розповсюдженим раком у підгрупах із різними схемами лікування

Популяційний аналіз	Група лікування	Події (%) на момент 3 роки	Події (%) на момент 5 років	Події (%) на момент 7 років	Події (%) на момент 10 років
---------------------	-----------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	------------------------------

Динамічне спостереження (n=657)	Бікалутамід 150 мг	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Плацебо	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Радіотерапія (n=305)	Бікалутамід 150 мг	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Плацебо	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Радикальна простатектомія (n= 1719)	Бікалутамід 150 мг	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Плацебо	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

У пацієнтів із локалізованим захворюванням, які отримували тільки бікалутамід, достовірної різниці у виживанні без прогресування захворювання немає. Також у пацієнтів із локалізованим захворюванням, які отримували бікалутамід як ад'ювантну терапію після радіотерапії (BP=0,98; 95 % ДІ 0,80–1,20) чи радикальної простатектомії (BP=1,03; 95 % ДІ 0,85–1,25), достовірної відмінності у рівні загального виживання не спостерігалось. У пацієнтів із локалізованим захворюванням, до яких в іншому випадку застосовували б тактику динамічного спостереження, також спостерігається тенденція до зменшення рівня виживання порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (BP=1,15; 95 % ДІ 1,00–1,32). З огляду на це співвідношення ризику/користі застосування бікалутаміду пацієнтам із локалізованим захворюванням не вважається доцільним.

В іншій програмі ефективність бікалутаміду для лікування пацієнтів із місцево розповсюдженим раком простати без метастазування, яким була показана негайна кастрація, була продемонстрована у 2 дослідженнях, у яких взяли участь 480 попередньо не лікованих пацієнтів із раком простати без метастазування (M0). На момент медіани періоду спостереження 6,3 року рівень смертності становив 56 % і достовірно не відрізнявся у групах застосування бікалутаміду та кастрації (BP=1,05; ДІ 0,81–1,36), однак рівноцінність обох методів лікування не можна оцінити статистично.

У процесі 2 досліджень, у яких взяли участь 805 попередньо не лікованих пацієнтів із метастазуванням (M1) при рівні смертності 43 %, бікалутамід був оцінений як менш ефективний, ніж кастрація, щодо часу виживання (BP=1,30; ДІ 1,04–1,65), при цьому чисельна різниця у часі до смерті становила 42 дні (6 тижнів) при медіані виживання 2 роки. Бікалутамід є рацематом із антиандрогенною активністю, представлений майже виключно R-енантіомером.

Діти. Жодних досліджень за участю дітей не проводили (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Фармакокинетика

Абсорбция. Бикалутамид хорошо всасывается после приема внутрь. Нет доказательств клинически значимого эффекта еды на биодоступность лекарственного средства.

Распределение. Бикалутамид имеет высокую степень связывания с белками (рацемат - 96% (R) -энантиомер -> 99%) и интенсивно метаболизируется (путем окисления и глюкуронизации), его метаболиты равной степени выделяются с мочой и желчью.

Метаболизм. (S) -энантиомер очень быстро выводится по сравнению с (R) -энантиомер; период полувыведения последнего из плазмы составляет примерно 1 неделю.

При ежедневном применении бикалутамида (R) -энантиомер за его длительный период полувыведения кумулируется в плазме крови в 10-кратной концентрации.

Плато концентрации (R) -энантиомера на уровне примерно 22 мкг/мл наблюдается при применении суточной дозы 150 мг бикалутамида. В стабильной фазе на долю преимущественно активного (R) -энантиомера приходится 99% от общего количества циркулирующих энантиомеров.

Выведение (вывод). В процессе клинического исследования средняя концентрация (R) -бикалутамида в сперме мужчин, которые его получали в дозе 150 мг составила 4,9 мкг/мл. Количество бикалутамида, потенциально попадает в организм женщины-партнера во время полового сношения, низкая и может составлять примерно 0,3 мкг/мл. Этот уровень ниже того, который у лабораторных животных приводит к изменению потомства.

Особые группы пациентов. Фармакокинетика (R) -энантиомера не зависит от возраста, наличия поражения почек или легкого или умеренного поражения печени. Существуют доказательства, что у пациентов с тяжелыми поражениями печени (R) -энантиомер медленнее выводится из плазмы крови.

Показания

Бикалутамид-Виста 150 мг показан для монотерапии или как адъювантная терапия в сочетании с радикальной простатэктомии или лучевой терапией пациентам с местно распространенным раком предстательной железы при высоком риске прогрессирования заболевания (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Бикалутамид-Виста 150 мг также показан для лечения пациентов с местно распространенным неметастатическим раком предстательной железы, для которых хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприемлемы или не могут быть применены.

Противопоказания

Бикалутамид-Виста противопоказан женщинам и детям.

Бикалутамид-Виста не следует назначать пациентам, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства.

Противопоказано одновременное применение бикалутамида с терфенадином, астемизолом или цизапридом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования *in vitro* показали, что R-бикалутамид является ингибитором CYP 3A4 и обнаруживает меньше ингибиторный эффект на активность CYP 2C9, 2C19 и 2D6. Хотя клинические исследования, в процессе которых применяли антипирин как маркер активности цитохрома P450 (CYP), не свидетельствуют о потенциальном взаимодействии с бикалутамидом, средняя концентрация мидазолама (площадь под фармакокинетической кривой) увеличилась до 80% после одновременного его применения в течение 28 дней с бикалутамидом.

Для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном такое повышение может иметь большое значение. Поэтому одновременное применение с терфенадином, астемизолом и цизапридом противопоказано. Также бикалутамид следует с осторожностью применять с такими соединениями, как циклоспорины и блокаторы кальциевых каналов. Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы этих лекарственных средств, особенно если есть признаки усиления влияния препарата возникают побочные эффекты в результате его применения. При применении циклоспорины рекомендуют проводить тщательное наблюдение за его концентрацией в плазме крови и за клиническим состоянием пациента после начала или прекращения лечения бикалутамидом.

С осторожностью следует назначать Бикалутамид-Виста при применении лекарственных средств, которые могут подавлять окисление продукта (таких как циметидин, кетоконазол). Теоретически это может привести к повышению концентрации бикалутамида в плазме крови, что может привести к усилению

побочных эффектов препарата.

Исследования *in vitro* показали, что бикалутамид может вытеснять антикоагулянтов кумаринового варфарин из участков его связывания с белками. Сообщалось об усилении эффектов варфарина и других антикоагулянтов кумаринового при их одновременном приеме с бикалутамидом. Поэтому при назначении бикалутамида пациентам, которые уже получают непрямым антикоагулянтов, рекомендуется проводить тщательный мониторинг протромбинового времени, также нужно рассмотреть вопрос о корректировке дозы антикоагулянтов.

В связи с тем, что антиандрогенная терапия может приводить к удлинению интервала QT, следует с осторожностью назначать бикалутамид одновременно с лекарственными средствами, которые способны продлить интервал QT или вызвать развитие желудочковой тахикардии типа пируэт (*torsade de pointes*), такими как антиаритмические препараты класса IA (хинидин, дизопирамид) или класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики (см. раздел «Особенности применения»).

Дети. Исследование взаимодействия проведены только с участием взрослых.

Особенности применения

Лечение следует начинать под непосредственным наблюдением врача.

Бикалутамид активно метаболизируется в печени. Некоторые данные дают основание считать, что у пациентов с тяжелыми поражениями печени выведение лекарственного средства замедляется, а это может привести к кумуляции бикалутамида. Поэтому бикалутамид следует с осторожностью применять пациентам с умеренным или тяжелыми поражениями печени.

Из-за возможности изменений функции печени следует периодически контролировать печеночных проб. Большинство изменений наблюдаются в течение первых 6 месяцев применения бикалутамида. Изредка при применении бикалутамида наблюдают тяжелые изменения со стороны печени, сообщают даже о летальных случаях. Если наблюдаются тяжелые изменения, лечение бикалутамидом следует прекратить.

При наличии объективных признаков прогрессирования заболевания и при повышенном уровне PSA (простатического специфического антигена) следует рассмотреть возможность прекращения терапии бикалутамидом.

Показано, что бикалутамид подавляет активность цитохрома P450 (CYP 3A4), поэтому следует проявлять осторожность при одновременном его назначения с

лекарственными средствами, которые метаболизируются преимущественно CYP 3A4.

В редких случаях сообщалось о фотосенсибилизации у пациентов, принимавших бикалутамид 150 мг. Пациентам следует рекомендовать избегать прямого воздействия избыточного солнечного света или ультрафиолетового света и пользоваться солнцезащитными средствами во время приема бикалутамида 150 мг. Если реакция фоточувствительности более устойчивой и/или тяжелой, следует начать соответствующее симптоматическое лечение.

Пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, врожденной лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат. В случае установления непереносимости некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Терапия антиандрогенами может приводить к удлинению интервала QT. У пациентов с факторами риска или с наличием удлинения интервала QT в анамнезе, а также у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), врач должен в начале лечения бикалутамидом оценить соотношение риск/польза, учитывая потенциальный риск возникновения желудочковой тахикардии типа пирует. Антиандрогенная терапия может вызвать изменения в морфологии сперматозоидов. Хотя влияние бикалутамида на морфологию сперматозоидов ни оценивали и о таких изменениях у пациентов, получавших бикалутамид, не объявляли, пациентам и/или их партнерам во время лечения и в течение 130 дней после терапии бикалутамидом следует использовать эффективные методы контрацепции.

Сообщалось об усилении эффектов антикоагулянтов кумаринового у пациентов, которые одновременно принимали бикалутамид, что может привести к увеличению протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО). Некоторые случаи были связаны с риском возникновения кровотечения. Рекомендуется тщательно контролировать уровень ПЧ/МНО, также нужно рассмотреть вопрос о корректировке дозы антикоагулянтов.

Вспомогательные вещества:

Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Бикалутамид-Виста не влияет на способность управлять автомобилем или работать с механизмами. Однако следует иметь в виду, что часто может возникать сонливость и головокружение (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие этот препарат, должны соблюдать осторожность.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Бикалутамид-Виста противопоказан женщинам. Применение бикалутамида противопоказано женщинам в период беременности.

Кормления грудью.

Бикалутамид-Виста противопоказан в период кормления грудью.

Фертильность.

Обратимое ухудшение мужской фертильности наблюдалось в исследованиях на животных. У человека следует предполагать период субфертильности или бесплодия.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты мужского пола, включая пациентов пожилого возраста внутрь по одной таблетке 150 мг один раз в сутки. Бикалутамид-Виста 150 мг следует принимать длительно, по крайней мере до 2 лет или до появления признаков прогрессирования заболевания.

Особые группы.

Почечная недостаточность: у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность: у пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. У пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью может наблюдаться повышенное накопление лекарственного средства (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети

Бикалутамид-Виста противопоказан детям.

Передозировка

Нет данных о передозировке у людей.

Лечение. Специфического антидота не существует; лечение симптоматическое. Диализ может быть неэффективным, поскольку бикалутамид в значительной степени связывается с белками и не обнаруживается в неизмененном виде в моче. При передозировке показана общая поддерживающая терапия, включая мониторинг жизненно важных показателей

Побочные реакции

Побочные реакции указано по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), жидкие ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основе доступных данных невозможно установить частоту возникновения).

Система органов	Частота	Побочная реакция
Со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Анемия
Со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность, ангионевротический отек, крапивница
Нарушение метаболизма и питания	Часто	Уменьшение аппетита
Психические расстройства	Часто	Снижение либидо, депрессия
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, сонливость
Со стороны сердца	Часто	Удлинение интервала QT (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»)
Сосудистые нарушения	Очень часто	Приливы

Со стороны средостения, грудной клетки и дыхательной системы	Нечасто	Интерстициальная легочная болезнь 5.. Имеются сообщения о летальных случаях.
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, тошнота
Гепатобилиарные расстройства	Часто	Гепатотоксичность, желтуха, повышение активности трансаминаз 1
	Рідкі	Печеночная недостаточность 4. Имеются сообщения о летальных случаях.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто	Высыпания
	Часто	Алопеция, гирсутизм/восстановления роста волос, сухость кожи 3, зуд
	Нечасто	Фотосенсибілізація
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Часто	Гематурия
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Гинекомастия и болезненность молочных желез 2
	Часто	Эректильная дисфункция.
Общие нарушения и состояние места введения	Очень часто	Астения
	Часто	Боль в груди, отек
Обследование	Часто	Увеличение массы тела

1 Изменения со стороны печени редко являются тяжелыми и часто проходят или ослабевают при продолжении лечения или после его прекращения.

2 Большинство пациентов, которые получают бикалутамид 150 мг в качестве монотерапии, отмечают гинекомастии и/или болезненность молочных желез. В ходе исследования 5% пациентов классифицировали эти симптомы как тяжелые. Гинекомастия может не исчезнуть самостоятельно после отмены терапии, особенно после длительного лечения.

3 Согласно правилам кодирования, используемых в исследованиях ЕРС, побочная реакция «сухость кожи» была закодирована под COSTART термином «сыпь». Поэтому отдельная частота ее возникновения не может быть определена для бикалутамида 150 мг, однако предполагается такая же частота, как для 50 мг препарата.

4 Включена в перечень побочных реакций после получения постмаркетинговых данных. Частота была определена по частоте сообщений о случаях поражения печени у пациентов, получавших бикалутамид 150 мг в группе открытого лечения в исследованиях Early Prostate Cancer programme (ЭПС).

5 Включена в перечень побочных реакций после получения постмаркетинговых данных. Частота была определена по частоте сообщений о случаях интерстициальной пневмонии в период рандомизированного лечения бикалутамидом 150 мг в исследованиях EPC.

Увеличение ПЧ/МНО: в отчетах течение послерегистрационного наблюдения сообщалось о взаимодействии антикоагулянтов кумаринового с бикалутамидом.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспании, С. Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. К/Кастелло, по1, Сант Бои где Льобрегат, Барселона, 08830, Испания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).