

## **Состав**

*действующее вещество:* бикалутамид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит бикалутамида 150 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, лактоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, полидекстроза, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки с тиснением «BCL» с одной стороны и гладкие с другой; без трещин и сколов.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антиандрогенные средства. Код АТХ L02B B03.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Бикалутамид является нестероидным антиандрогенным средством, лишенным другой эндокринной активности. Вступает в связь с андрогенными рецепторами без активации генной экспрессии, блокируя таким образом андрогенную стимуляцию. Это приводит к регрессии опухолей простаты. У части больных прекращения терапии бикалутамидом может спровоцировать синдром отмены.

Есть рацемическим соединением; антиандрогенная активность проявляет исключительно (R)-энантиомер.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Бикалутамид 150 мг исследовали как терапию для пациентов с локализованными (T1-T2, N0 или NX, M0) или местно-распространенными (T3-T4, любые N, M0; T1-T2, N+, M0) опухолями предстательной железы без метастазов в ходе объединенного анализа трех плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, в которых приняли участие 8113 пациентов. Бикалутамид

назначали как неотложную гормональную терапию или как адъювантную терапию при радикальной простатэктомии или радиотерапии (в основном внешняя дистанционная лучевая терапия). На момент медианы наблюдения 9,7 года в 36,6% и 38,17% пациентов, принимавших бикалутамид или плацебо соответственно, отмечено объективное прогрессирование заболевания.

Снижение риска объективного прогрессирования заболевания зафиксировано у большинства пациентов в группах, однако оно было наиболее заметным у лиц, имеющих высокий риск прогрессирования болезни. Поэтому клиницисты могут решать, что оптимальной стратегией лечения пациентов с низким риском прогрессирования заболевания, в частности при адъювантном применении препарата после радикальной простатэктомии, может быть отсрочка гормональной терапии до появления признаков прогрессирования болезни.

На момент медианы периода наблюдения 9,7 года никакой разницы в общей выживаемости не отмечено, причем смертность составила 31,4% (относительный риск (ОР) = 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,94-1,09 ). Однако при проведении анализа результатов исследованных подгрупп некоторые тенденции были очевидны.

Данные о выживаемости без прогрессирования заболевания и общую выживаемость, основанные на анализе методом Каплана-Мейера, у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы приведены в следующих таблицах:

Таблица 1. Соотношение пациентов с местно-распространенным раком и прогрессированием заболевания в подгруппах с различными схемами лечения

<b>Популяционный анализ</b>	<b>Группа лечения</b>	<b>Явления на момент 3 лет, %</b>	<b>Явления на момент 5 лет, %</b>	<b>Явления на момент 7 лет, %</b>	<b>Явления на момент 10 лет, %</b>
Динамическое наблюдение (n=657)	Бикалутамид 150 мг	19,7	36,3	52,1	73,2
	Плацебо	39,8	59,7	70,7	79,1
Радиотерапия (n=305)	Бикалутамид 150 мг	13,9	33,0	42,1	62,7
	Плацебо	30,7	49,4	58,6	72,2

Радикальная простатэктомия (n=1719)	Бикалутамид 150 мг	7,5	14,4	19,8	29,9
	Плацебо	11,5	19,4	23,2	30,9

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным заболеванием в подгруппах с различными схемами лечения

Популяционный анализ	Группа лечения	Явления на момент 3 лет, %	Явления на момент 5 лет, %	Явления на момент 7 лет, %	Явления на момент 10 лет, %
Динамическое наблюдение (n=657)	Бикалутамид 150 мг	14,2	29,4	42,2	65,0
	Плацебо	17,0	36,4	53,7	67,5
Радиотерапия (n=305)	Бикалутамид 150 мг	8,2	20,9	30,0	48,5
	Плацебо	12,6	23,1	38,1	53,3
Радикальная простатэктомия (n=1719)	Бикалутамид 150 мг	4,6	10,0	14,6	22,4
	Плацебо	4,2	8,7	162,6	20,2

У пациентов с локализованным заболеванием, получавших только бикалутамид, достоверной разницы в выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса нет. Также у пациентов с локализованным заболеванием, получавших бикалутамид как адъювантную терапию после радиотерапии (ОР 0,98; 95% ДИ 0,80-1,20) или радикальной простатэктомии (ОР 1,03; 95% ДИ 0,85- 1,25), достоверного различия в общей выживаемости не отмечено. У пациентов с локализованным заболеванием, к которым в противном случае применили бы тактику динамического наблюдения, также сохраняется тенденция к снижению уровня выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ОР 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32). С учетом соотношения польза/риск применения бикалутамида пациентам с локализованным заболеванием не считается целесообразным.

В другой программе эффективность бикалутамида 150 мг у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы без метастазирования, которым была показана немедленная кастрация, продемонстрированная в общем

анализе двух исследований, в которых приняли участие 480 пациентов с раком предстательной железы без метастазирования (M0), которые не получали предшествующей терапии. На момент медианы периода наблюдения 6,3 года уровень смертности составил 56% и достоверно не отличался в группах применения бикалутамида и кастрации (ОР 1,05; ДИ 0,81-1,36) однако равноценность обоих методов лечения нельзя оценить статистически.

В ходе объединенного анализа двух исследований, в которых приняли участие 805 пациентов с метастазированием (M1), которые не получали предшествующую терапию, при уровне смертности 43% бикалутамид 150 мг был оценен как менее эффективен, чем кастрация, по времени выживания (ОР 1,30; ДИ 1,04-1,65), при этом численная разница во времени к летальному исходу составляла 42 дня (6 недель) при медиане выживаемости 2 года.

### Дети

Никаких исследований при участии детей не проводили (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности и кормления грудью»).

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Бикалутамид хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Еда не проявляет какого-либо существенного клинического эффекта на биодоступность.

По сравнению с (R)-энантиомера (S)-энантиомер быстро выводится из организма, период полувыведения первого составляет примерно 1 неделю.

### *Распределение*

При ежедневном применении бикалутамида в дозе 150 мг концентрация (R)-энантиомера в плазме крови возрастает в 10 раз в результате длительного периода полувыведения.

Плато концентрации (R)-энантиомера на уровне примерно 22 мкг/мл отмечено при назначении суточной дозы 150 мг бикалутамида. Преимущественно активный (R)-энантиомер составляет 99% от общего количества циркулирующих энантиомеров в стадии насыщения.

### *Метаболизм и выведение*

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияет ни возраст, ни нарушения функции почек или печени легкой и средней степени. При тяжелом нарушении

функции печени (R)-энантиомер выводится из плазмы крови медленнее.

Бикалутамид имеет высокую степень связывания с белками (рацемований 96%, (R)-энантиомер: > 99%) и интенсивно метаболизируется (путем окисления и глюкуронирования) метаболиты выводятся почками и с желчью примерно в одинаковых соотношениях.

Во время клинического исследования средняя концентрация (R)-бикалутамида в сперме мужчин, получавших бикалутамид 150 мг, составляла 4,9 мкг/мл. Количество бикалутамида, потенциально попадает в организм женщины-партнера во время полового акта, низкая и может составлять примерно 0,3 мкг/мл, что ниже, чем уровень, который у лабораторных животных приводит к воздействию на потомство.

## **Показания**

Бикалутамид-Тева таблетки 150 мг назначать в качестве монотерапии и как адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомии или лучевой терапией пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы в случае высокого риска прогрессирования заболевания (см. Раздел «Фармакодинамика»).

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

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бикалутамиду или другим компонентам препарата;
- одновременное лечение терфенадином, астемизолом или цизапридом (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- противопоказано применять женщинам и детям (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Исследования *in vitro* показали, что R-бикалутамид является ингибитором CYP 3A4 и проявляет меньший ингибиторный эффект на активность CYP 2C9, 2C19 и 2D6.

Хотя клинические исследования, в ходе 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 приема в течение 28 дней с бикалутамида. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном такое повышение может иметь важное значение. Соответственно, одновременное применение с терфенадином, астемизолом и цизапридом противопоказано (см. «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать одновременно циклоспорин и блокаторы кальциевых каналов.

Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы этих препаратов, особенно если есть признаки усиления влияния препарата или возникают побочные эффекты в результате его применения. При применении циклоспорина рекомендуют проводить тщательное наблюдение за его концентрацией в плазме и за клиническим состоянием пациента после начала или прекращения лечения бикалутамидом.

Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении веществ, которые могут ингибировать окисление бикалутамида, то есть лекарственных средств, содержащих кетоконазол или циметидин. Это может вызвать повышение уровня бикалутамида в плазме крови, что может привести к усилению побочных реакций препарата.

Исследования *in vitro* показали, что бикалутамид способен вытеснять антикоагулянт кумаринового ряда варфарин из участков его связывания с белками. Поэтому необходимо тщательно контролировать протромбиновое время при назначении бикалутамида пациентам, которым проводится лечение антикоагулянтами кумаринового.

Следует с осторожностью применять лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT или спровоцировать развитие двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*) ввиду того, что антиандрогенная терапия может удлинять интервал QT. К таким лекарственным средствам относятся: антиаритмические средства IA класса (например хинидин, дизопирамид) и III класса (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотики (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Особенности применения**

Начало лечения следует осуществлять под непосредственным наблюдением специалиста.

Бикалутамид-Тева активно метаболизируется в печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени возможно замедление выведения препарата, что может привести к повышенной кумуляции бикалутамида. Поэтому следует с осторожностью проводить лечение Бикалутамид-Тева пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени.

Из-за возможности изменения функции печени следует периодически контролировать печеночные пробы. Ожидается, что большинство изменений возможны в течение первых 6 месяцев применения бикалутамида.

При применении бикалутамида сообщали о редких случаях развития тяжелых нарушений со стороны печени и печеночной недостаточности, иногда заканчивались летально (см. Раздел «Побочные реакции»). При возникновении тяжелых нарушений печени при применении Бикалутамид-Тева лечения следует прекратить.

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

Бикалутамид является ингибитором цитохрома P450 (CYP 3A4), поэтому следует быть осторожными при применении этого препарата с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP 3A4 (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В редких случаях сообщали 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.

Антиандрогенная терапия может удлинять интервал QT.

У пациентов, имеющих факторы риска или имели случаи пролонгации интервала QT в анамнезе и у пациентов, одновременно принимающих лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») перед началом лечения врач должен оценить соотношение польза/риск, учитывая также возможность возникновения двунаправленной веретенообразной

желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes).

Антиандрогенная терапия может вызвать изменения в морфологии сперматозоидов. Хотя влияние бикалутамида на морфологию сперматозоидов не оценивали, и о таких изменениях у пациентов, получавших бикалутаמיד, не объявляли, пациентам и/или их партнерам во время лечения и в течение 130 дней после терапии бикалутамидом следует использовать эффективные методы контрацепции.

Это лекарственное средство содержит 105 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа, мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять данное лекарственное средство.

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

Нарушение способности пациентов к управлению транспортными средствами управления механизмами на фоне применения бикалутамида маловероятно. Однако следует иметь в виду, что часто может возникать сонливость и головокружение (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие этот препарат, должны быть осторожными.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Бикалутаמיד противопоказан женщинам противопоказано принимать его в период беременности.

#### Кормление грудью

Бикалутаמיד 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**

#### *Дозировка*

Взрослым мужчинам, в том числе пожилого возраста по 1 таблетке 1 раз в сутки в одно и то же время (утром или вечером) в течение не менее 2 лет или до появления признаков прогрессирования заболевания.

### *Особые группы*

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

Печеночная недостаточность: коррекция дозы для больных с легкой печеночной недостаточностью не требуется.

Повышенная кумуляция может наблюдаться у больных с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Препарат противопоказан детям (см. раздел «Противопоказания»).

### **Передозировка**

Данных о передозировке у человека нет. Специфического антидота нет, лечение - симптоматическое. Диализ может быть неэффективным, поскольку бикалутамид в значительной степени связывается с белками и не обнаруживается в неизменном виде в моче. Показана поддерживающая терапия, включая контроль за жизненно важными функциями организма.

### **Побочные реакции**

По частоте побочные реакции распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* часто: анемия.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто: гиперчувствительность, ангионевротический отек, крапивница.

*Со стороны метаболизма и питания:* часто: снижение аппетита.

*Со стороны психики:* часто: снижение либидо, депрессия.

*Со стороны нервной системы:* часто: головокружение, сонливость.

*Со стороны сердца:* часто: удлинение интервала QT (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Со стороны сосудов:* часто: приливы.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто: интерстициальная болезнь легких (сообщали о летальных случаях).

*Со стороны пищеварительной системы:* часто: боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, тошнота.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто: гепатотоксичность, желтуха, повышение уровня трансаминаз; редко: печеночная недостаточность (сообщали о летальных случаях).

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* очень часто: высыпания; часто: алопеция, гирсутизм/восстановления роста волос, сухость кожи, зуд; редко: фотосенсибилизация.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* часто: гематурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* очень часто: гинекомастия, болезненность молочных желез; часто эректильная дисфункция.

*Общие расстройства:* очень часто: астения; часто: боль в грудной клетке, отек.

*Обследование:* часто: увеличение массы тела.

a - Включена в перечень побочных реакций после получения послерегистрационных данных. Частота была определена по сообщениям о случаях интерстициальной пневмонии у пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг в период рандомизированных ЭДС-исследований (Early Prostate Cancer programme);

b - со стороны печени редко бывают тяжелыми и часто проходят или ослабевают при продолжении лечения или после его прекращения;

c - включена в перечень побочных реакций после получения послерегистрационных данных. Частота этой реакции установлена на основе частот случаев печеночной недостаточности у пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг в ходе открытого исследования ЭДС;

d - согласно правилам кодирования, используемых в исследованиях EPC, побочная реакция «сухость кожи» была закодирована под COSTART термином «высыпания». Поэтому отдельно частота ее возникновения не может быть определена для бикалутамида в дозе 150 мг, однако предполагается такая же частота, как при применении 50 мг;

e - большинства пациентов, которые получают бикалутамид 150 мг в качестве монотерапии, сообщали о гинекомастии и/или болезненность молочных желез. В исследованиях эти симптомы

считались тяжелыми у 5% пациентов. Гинекомастия может не исчезнуть самостоятельно после прекращения терапии, особенно после длительного лечения.

### Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства. Это позволяет продолжать мониторинг баланса польза/риск лекарственного средства. Специалистов в области здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Эли Хурвиц 18 Инд. зона, Кфар-Саба, Израиль.

### **Источник инструкции**

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