

## **Состав**

*действующее вещество:* bicalutamide;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг бикалутамида;

*вспомогательные вещества:* лактоза, повидон, кросповидон, натрия лаурилсульфат, магния стеарат оболочка: лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (E 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 «ВСМ 50».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антиандрогенные средства. Код АТХ L02B B03.

## **Фармакодинамика**

Бикалутамид является нестероидным антиандрогеном, что нет другого воздействия на эндокринную систему. Лекарственное средство связывается с андрогенными рецепторами без активной экспрессии генов, таким образом подавляя андрогенные стимулы. В результате угнетения наблюдается регрессия опухоли предстательной железы. При отмене бикалутамида в определенной части пациентов может возникнуть синдром отмены. Бикалутамид является рацемической смесью с антиандрогенной активностью, представленный почти исключительно (R) -энантиомер.

## **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 подвергается интенсивному метаболизму (путем окисления и глюкуронизации) его метаболиты выводятся почками и с желчью примерно в одинаковом количестве.

### Метаболизм.

(S) -энантиомер очень быстро выводится по сравнению с (R) -энантиомер; вывода последнего из плазмы крови составляет примерно 1 неделю. При ежедневном приеме лекарственного средства бикалутамид (R) -энантиомер вследствие его длительного периода полувыведения кумулируется в плазме крови в 10-кратной концентрации. Плато концентрации (R) -энантиомера на уровне примерно 9 мкг/мл наблюдается при применении суточной дозы 50 мг бикалутамида. В стабильной фазе на долю преимущественно активного (R) -энантиомера приходится 99% общего количества циркулирующих энантиомеров.

### Выведение (вывод).

В процессе клинического исследования средняя концентрация (R) -бикалутамида в сперме мужчин, получавших бикалутамид в дозе 150 мг составила 4,9 мкг/мл. Количество бикалутамида, потенциально попадает в организм женщины 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, поражения почек или легкой и средней степени тяжести поражения печени. Существуют доказательства, что у пациентов с тяжелыми поражениями печени (R) -энантиомер медленнее выводится из плазмы крови.

## **Показания**

Лечение распространенного рака простаты в сочетании с терапией аналогами релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (РФ ЛГ) или хирургической кастрацией.

## **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**

Не существует доказательств фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия бикалутамида и аналогов РФ ЛГ.

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 препаратов, особенно если есть признаки усиления влияния лекарственного средства 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 варфарина из участков его связывания с белками. Сообщалось об усилении эффектов варфарина и других антикоагулянтов кумаринового при их одновременном приеме с бикалутамидом. Поэтому при применении бикалутамида у пациентов, которые одновременно получают непрямыми антикоагулянтов, рекомендуется проводить тщательный мониторинг

протромбинового времени (ПВ)/международного нормализованного отношения (МНО), 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 вызывать удлинение интервала QT или вызвать развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes), то есть 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 были проведены только у взрослых.

### **Особенности применения**

Лечение препаратом Бикалутамид-Виста 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 изменения в функции печени тяжелой степени, были получены сообщения о летальных случаях (см. Раздел «Побочные реакции»). Если наблюдаются тяжелые изменения функции печени, лечение бикалутамидом следует прекратить.

Для пациентов, которые имеют объективное прогрессирование заболевания с повышенным уровнем ПСА, следует рассмотреть возможность прекращения терапии бикалутамидом.

У мужчин, принимающих агонисты РФ ЛГ, наблюдается уменьшение толерантности к глюкозе. Это может проявиться сахарным диабетом или потерей гликемического контроля у пациентов с уже выявленным диабетом. В связи с этим следует уделить внимание мониторинга уровня глюкозы в крови пациентов, получающих бикалутамид в комбинации с агонистами РФ ЛГ.

Показано, что бикалутамид подавляет активность цитохрома P450 (CYP 3A4), поэтому следует проявлять осторожность при одновременном его назначении с препаратами, которые метаболизируются преимущественно CYP 3A4 (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, врожденной лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Терапия антиандрогенами может приводить к удлинению интервала QT. У пациентов, имеющих факторы риска или случаи удлинения интервала QT в анамнезе, а также у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства, которые могут удлинять QT (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), врачи должны в начале лечения бикалутамидом оценить соотношение риск/польза, учитывая потенциальный риск возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Антиандрогенная терапия может вызвать изменения в морфологии сперматозоидов. Хотя влияние бикалутамида на морфологию сперматозоидов не 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 (ПЧ) и (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 обладает способностью влиять на управление автомобилем или работу с механизмами. Однако следует иметь в виду, что часто может возникать сонливость, часто - головокружение (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие этот препарат, должны соблюдать осторожность.

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

### Беременность.

Бикалутамид противопоказан женщинам. Его противопоказано назначать в период беременности.

### Кормления грудью.

Бикалутамид противопоказан во время грудного вскармливания.

### Фертильность.

В исследованиях на животных наблюдалось обратимое нарушение фертильности самцов. Следует предполагать, что у мужчин тоже возможен период недостаточности репродуктивной функции или бесплодия.

## **Способ применения и дозы**

*Взрослые* пациенты мужского пола, включая пациентов пожилого возраста внутрь по 1 таблетке 50 мг один раз в сутки. Лечение бикалутамидом следует начинать как минимум за 3 дня до начала терапии аналогами рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона или одновременно с хирургической кастрацией.

*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.

## **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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1000$ ), 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	Очень 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	Очень часто	Головокружение
	Часто	Сонливость
3 боку сердца	Часто	Инфаркт миокарда (есть сообщения о летальных случаях) <sup>4</sup> , сердечная недостаточность <sup>4</sup>
	Частота неизвестна	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	Нечасто	Интерстициальная легочная хвороба <sup>5</sup> . Имеются сообщения о летальных случаях.
Со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Боль в животе, запор, тошнота

Часто	Диспепсия, метеоризм	
Гепатобилиарные расстройства	Часто	Гепатотоксичность, желтуха, повышение активности трансаминаз 1
	Рідкі	Печеночная недостаточность Б2. Имеются сообщения о летальных случаях.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Алопеция, гирсутизм/восстановления роста волос, сухость кожи, зуд, сыпь
	Нечасто	Фотосенсибилизация
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Очень часто	Гематурия
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Гинекомастия и болезненность молочных желез 3
	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 Включено в перечень побочных реакций на лекарственное средство после рассмотрения послерегистрационных данных. Частота была определена по частоте сообщений о побочных явлениях печеночной недостаточности у больных, получавших лечение в открытых исследованиях Early Prostate Cancer programme (EPC) в группах бикалутамидом 150 мг.

3 Может уменьшиться при сопутствующей кастрации.

4 Наблюдалось во время фармако-эпидемиологического исследования применения агонистов РФ ЛГ и антиандрогенов для лечения рака предстательной железы. Риск увеличивался, если бикалутамид 50 мг применяли в комбинации с агонистами РФ ЛГ, однако увеличение риска не было отмечено при применении бикалутамида 150 мг в качестве монотерапии для лечения рака предстательной железы.

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

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, no1, Сант Бои где Льобрегат, Барселона, 08830, Испания.

### **Источник инструкции**

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