

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІКАЛУТАМІД-ВІСТА (BICALUTAMIDE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: bicalutamide;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг бікалутаміду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон, кросповідон, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, оболонка: лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол (ПЕГ 4000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою; на одному боці таблеток гравіювання «BCM 50».

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бікалутамід є нестероїдним антиандрогеном, що не має іншого впливу на ендокринну систему. Препарат зв'язується з андрогенними рецепторами, не активуючи експресію генів, таким чином пригнічуючи андрогенні стимули. В результаті пригнічення спостерігається регресія пухлини передміхурової залози. При відміні бікалутаміду у певної частини пацієнтів може виникнути синдром відміни.

Бікалутамід є рацемічною сумішшю із антиандрогенною активністю, представлений майже виключно (R)-енантіомером.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл

Бікалутамід добре всмоктується після перорального прийому. Немає доказів клінічно значимого ефекту прийому їжі на біодоступність препарату.

(S)-енантіомер дуже швидко виводиться порівняно із (R)-енантіомером; період напіввиведення останнього з плазми становить приблизно 1 тиждень.

При щоденному застосуванні бікалутаміду (R)-енантіомер через його тривалий період напіввиведення кумулюється у плазмі в 10-кратній концентрації.

Плато концентрації (R)-енантіомера на рівні приблизно 9 мкг/мл спостерігається при застосуванні денної дози 50 мг бікалутаміду. У стабільній фазі на частку переважно активного (R)-енантіомера припадає 99 % загальної кількості циркулюючих енантіомерів.

Фармакокінетика (R)-енантіомера не залежить від віку, наявності ураження нирок або легкого чи помірного ураження печінки. Існують докази, що у пацієнтів із тяжкими ураженнями печінки (R)-енантіомер повільніше елімінується із плазми.

Бікалутамід має високий ступінь зв'язування з білками (рацемат – 96 % (R)-енантіомер – > 99 %) та інтенсивно метаболізується (шляхом окисдації та глюкуронізації), його метаболіти однаковою мірою виділяються з сечею та жовчю.

У ході клінічного дослідження середня концентрація (R)-бікалутаміду у спермі чоловіків, які отримували бікалутамід у дозі 150 мг, становила 4,9 мкг/мл. Кількість бікалутаміду, яка потенційно потрапляє в організм жінки під час статевих зносин, є низькою та може становити приблизно 0,3 мкг/мл. Цей рівень є нижчим за той, що у лабораторних тварин призводить до зміни потомства.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування розповсюдженого раку простати у комбінації з терапією аналогами рилізінг-фактора лютетінізуючого гормону (РФЛГ) чи хірургічною кастрацією.

Протипоказання.

Бікалутамід протипоказаний для застосування жінкам та дітям.

Бікалутамід не слід призначати пацієнтам, у яких спостерігалися реакції гіперчутливості до діючої речовини чи будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Протипоказане одночасне застосування бікалутаміду із терфенадином, астемізолом чи цизапридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не існує доказів фармакодинамічної чи фармакокінетичної взаємодії бікалутаміду та аналогів рилізінг-фактора лютетінізуючого гормону.

Дослідження *in vitro* показали, що R-бікалутамід є інгібітором CYP 3A4 та виявляє менший інгібіторний ефект на активність CYP 2C9, 2C19 та 2D6.

Хоча клінічні дослідження, у ході яких застосовували антипірін як маркер активності цитохрому P450 (CYP), не свідчать про потенційну взаємодію із бікалутамідом, середня концентрація мідазоламу (площа під фармакокінетичною кривою) збільшилась до 80 % після одночасного його застосування протягом 28 днів із бікалутамідом. Для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном таке підвищення може мати велике значення. Тому одночасне застосування із терфенадином, астемізолом та цизапридом є протипоказаним. Також бікалутамід слід з обережністю застосовувати із такими сполуками, як циклоспорини та блокатори кальцієвих каналів. Може виникнути необхідність у зменшенні дози цих препаратів, особливо якщо є ознаки посилення впливу препарату чи виникають побічні ефекти у результаті його застосування. При застосуванні циклоспорину рекомендують проводити ретельне спостереження за його концентрацією у плазмі та за клінічним станом пацієнта після початку чи припинення лікування бікалутамідом.

З обережністю слід призначати бікалутамід при застосуванні препаратів, які можуть пригнічувати окислення препарату (таких як циметидин, кетоконазол). Теоретично це може призвести до підвищення концентрації бікалутаміду у плазмі, що може зумовити посилення побічних ефектів препарату.

Дослідження *in vitro* показали, що бікалутамід може витіснити кумариновий антикоагулянт варфарин із ділянок його зв'язування з білками. Тому у разі призначення бікалутаміду пацієнтам,

які вже отримують кумаринові антикоагулянти, рекомендують проводити ретельний моніторинг протромбінового часу.

У зв'язку з тим, що антиандрогенна терапія може призводити до подовження інтервалу QT, слід з обережністю призначати бікалутамід одночасно з лікарськими засобами, які здатні спричиняти подовження інтервалу QT або викликати розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует» (Torsade de pointes), тобто такими як антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики і т.д. (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії були проведені тільки у дорослих.

Особливості застосування.

Лікування препаратом Бікалутамід-Віста слід починати під безпосереднім наглядом лікаря.

Бікалутамід активно метаболізується в печінці. Деякі дані дають підставу вважати, що у пацієнтів із тяжкими ураженнями печінки виведення препарату уповільнюється, а це може привести до кумуляції бікалутаміду. Тому бікалутамід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із помірними чи тяжкими ураженнями печінки.

Через можливість змін функції печінки слід періодично проводити контроль печінкових проб. Більшість змін спостерігаються протягом перших 6 місяців застосування бікалутаміду.

Зрідка при застосуванні бікалутаміду спостерігають зміни у функції печінки тяжкого ступеня, були отримані повідомлення про летальні випадки (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо спостерігаються тяжкі зміни функції печінки, лікування бікалутамідом слід припинити.

Для пацієнтів, які мають об'єктивне прогресування захворювання разом з підвищеним рівнем ПСА, слід розглянути можливість припинення терапії бікалутамідом.

У чоловіків, які приймають агоністи рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, спостерігається зменшення толерантності до глюкози. Це може проявитися цукровим діабетом або втратою глікемічного контролю у пацієнтів з уже виявленим діабетом. У зв'язку з цим слід приділити увагу моніторингу рівня глюкози в крові

пацієнтів, які отримують бікалутамід у комбінації з агоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону.

Показано, що бікалутамід пригнічує активність цитохрому P₄₅₀ (CYP 3A4), тому слід проявляти обережність у разі одночасного його призначення із препаратами, що метаболізуються переважно CYP 3A4 (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою лактазною недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Терапія антиандрогенами може призводити до подовження інтервалу QT.

У пацієнтів, які мають фактори ризику або випадки подовження інтервалу QT в анамнезі, а також у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що можуть подовжувати QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікарі повинні до початку лікування бікалутамідом оцінити співвідношення ризик/користь, враховуючи потенційний ризик виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует» (Torsade de pointes).

Антиандрогенна терапія може викликати зміни у морфології сперматозоїдів. Хоча вплив бікалутаміду на морфологію сперматозоїдів не оцінювали, і про такі зміни у пацієнтів, які отримували бікалутамід, не повідомляли, пацієнтам та/або їх партнерам під час лікування і протягом 130 днів після терапії препаратом бікалутамід слід використовувати ефективні методи контрацепції

Застосування у період вагітності або годування груддю. Бікалутамід протипоказаний для застосування жінкам. Його протипоказано призначати у період вагітності чи годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бікалутамід не має здатності впливати на керування автомобілем чи роботу зі складними механізмами. Однак, слід мати на увазі, що часто може виникати сонливість, дуже часто – запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають цей препарат, повинні дотримуватися обережності.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі пацієнти чоловічої статі, включаючи пацієнтів літнього віку: перорально по 1 таблетці 50 мг один раз на добу. Лікування бікалутамідом слід починати щонайменше за 3 дні до початку терапії аналогами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону або одночасно із хірургічною кастрацією.

Ниркова недостатність: пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність: пацієнтам із легкою печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. У пацієнтів із помірною чи тяжкою печінковою недостатністю може спостерігатися підвищене накопичення препарату.

Діти. Бікалутамід протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Немає даних щодо передозування у людей. Специфічного антидоту не існує; лікування симптоматичне. Діаліз може бути неефективним, оскільки бікалутамід значною мірою зв'язується з білками та не виявляється у незміненому вигляді у сечі. При передозуванні показана загальна підтримувальна терапія, включаючи моніторинг життєво важливих показників.

Побічні реакції.

Побічні реакції зазначено за частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідкі ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$), дуже рідкі ($\leq 1/10\ 000$), частота невідома (на основі доступних даних неможливо встановити частоту виникнення).

| Система органів | Частота | Побічна реакція |
|---|----------------|---|
| Порушення з боку крові та лімфатичної системи | Дуже часті | Анемія |
| Порушення з боку імунної системи | Нечасті | Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, кропив'янка |
| Порушення метаболізму та харчування | Часті | Зменшення апетиту |

| | | |
|--|-------------------|--|
| Психічні розлади | Часті | Зниження лібідо, депресія |
| Порушення з боку нервової системи | Дуже часті | Запаморочення |
| | Часті | Сонливість |
| Порушення з боку серця | Часті | Інфаркт міокарда (є повідомлення про летальні випадки) ⁴ , серцева недостатність ⁴ |
| | Невідом а частота | Подовження інтервалу QT (див. розділи "Особливості застосування" та " Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій") |
| Судинні порушення | Дуже часті | Припливи |
| Порушення з боку середостіння, грудної клітки та дихальної системи | Нечасті | Інтерстиціальна легенева хвороба ⁵ . Є повідомлення про летальні випадки. |
| Порушення з боку травної системи | Дуже часті | Біль у животі, запор, нудота |
| | Часті | Диспепсія, метеоризм |
| Гепатобіліарні розлади | Часті | Гепатотоксичність, жовтяниця, підвищення активності трансаміназ ¹ |
| | Рідкі | Печінкова недостатність ² . Є повідомлення про летальні випадки. |
| Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини | Часті | Алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри, свербіж, висип |
| | Нечасті | Фотосенсибілізація |
| Порушення з боку нирок та сечовидільної системи | Дуже часті | Гематурія |
| Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз | Дуже часті | Гінекомастія та болючість молочних залоз ³ |
| | Часті | Еректильна дисфункція |
| Загальні порушення та стан місця введення | Дуже часті | Астенія |
| | Часті | Біль у грудях, набряк |
| Обстеження | Часті | Збільшення маси тіла |

¹ Зміни з боку печінки рідко є тяжкими та часто минають або слабшають при продовженні лікування чи після його припинення.

² Включено до переліку побічних реакцій на лікарський засіб після розгляду післяреєстраційних даних. Частота була визначена за частотою повідомлень про побічні явища печінкової недостатності у хворих, які отримують лікування у відкритих дослідженнях Early Prostate Cancer programme (EPC) у групах бікалутамідом 150 мг.

³ Може зменшитись при супутній кастрації.

⁴ Спостерігалось під час фармако-епідеміологічного дослідження застосування агоністів рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону та антиандрогенів для лікування раку передміхурової залози. Ризик збільшувався, якщо бікалутамід 50 мг застосовували у комбінації з агоністами рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону, проте збільшення ризику не було відмічено при застосуванні бікалутаміду 150 мг як монотерапії для лікування раку передміхурової залози.

⁵ Включена у перелік побічних реакцій після отримання постмаркетингових даних. Частота була визначена за частотою повідомлень про випадки інтерстиціальної пневмонії у період рандомізованого лікування 150 мг EPC.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С. Л. (Synthon Hispania, S.L.).

Місцезнаходження.

Пол. Лес Салінес, вул. К/Кастелло, 1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.