

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 (E 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. Лікарський засіб 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 з антиандрогенною активністю, представлений майже виключно (R)-енантіомером.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Бікалутамід добре всмоктується після перорального прийому. Немає доказів клінічно значимого ефекту вживання їжі на біодоступність лікарського засобу.

Розподіл.

Бікалутамід має високий ступінь зв'язування з білками (рацемат 96 %, (R)-енантіомер > 99 %) і піддається інтенсивному метаболізму (шляхом окиснення та глюкуронізації); його метаболіти виводяться нирками та з жовчю приблизно в однаковій кількості.

Біотрансформація.

(S)-енантіомер дуже швидко виводиться порівняно з (R)-енантіомером; виведення останнього з плазми крові становить приблизно 1 тиждень. При щоденному прийомі лікарського засобу бікалутамід (R)-енантіомер внаслідок його тривалого періоду напіввиведення кумулюється у плазмі крові 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.

Елімінація (виведення).

У процесі 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.

Особливі групи пацієнтів.

Фармакокінетика (R)-енантіомера не залежить від віку, ураження нирок або легкого та помірного ступеня тяжкості ураження печінки. Існують докази, що у пацієнтів з тяжкими ураженнями печінки (R)-енантіомер повільніше виводиться з плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Бікалутамід-Віста протипоказаний для застосування жінкам та дітям.

Бікалутамід-Віста не слід призначати пацієнтам, у яких спостерігалися реакції гіперчутливості до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

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 РФЛГ.

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 процесі яких застосовували антипірин як маркер активності цитохрому P₄₅₀ (CYP), не свідчать про потенційну взаємодію із бікалутамідом, середня концентрація мідазоламу (площа під фармакокінетичною кривою) збільшилася до 80 % після одночасного його застосування протягом 28 днів із бікалутамідом. Для лікарських засобів 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 лікарського засобу чи виникають побічні ефекти у результаті його застосування. При застосуванні циклоспорину рекомендують проводити ретельне спостереження за його концентрацією у плазмі крові та за клінічним станом пацієнта після початку чи припинення лікування бікалутамідом.

З обережністю слід призначати Бікалутамід-Віста при застосуванні лікарських засобів, які можуть пригнічувати окиснення препарату (таких як циметидин, кетоконазол). Теоретично це може призвести до підвищення концентрації бікалутаміду у плазмі крові, що може зумовити посилення побічних ефектів лікарського засобу.

Дослідження *in vitro* показали, що бікалутамід може витіснити кумариновий антикоагулянт варфарин із ділянок його зв'язування з білками. Повідомлялося про посилення ефектів варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів при їх одночасному прийомі з бікалутамідом. Тому під час застосування бікалутаміду у пацієнтів, які одночасно отримують кумаринові антикоагулянти, рекомендують проводити ретельний моніторинг протромбінового часу (ПЧ)/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), також потрібно розглянути питання про коригування дози антикоагулянтів.

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 спричинити 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 (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 лікарського засобу уповільнюється, а це може призвести до кумуляції бікалутаміду. Тому бікалутамід слід з обережністю застосовувати 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 із підвищеним рівнем ПСА, слід розглянути можливість припинення терапії бікалутамідом.

У чоловіків, які приймають агоністи РФЛГ, 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 РФЛГ.

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 лікарський засіб. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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».

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 бікалутамідом слід використовувати ефективні методи контрацепції.

Повідомлялося про посилення ефектів кумаринових антикоагулянтів у пацієнтів, які одночасно приймали бікалутамід, що може призвести до збільшення (ПЧ) та (МНВ). Деякі випадки були пов'язані з ризиком виникнення кровотечі. Рекомендується ретельно контролювати рівні ПЧ/МНВ, також потрібно розглянути питання про коригування дози антикоагулянтів.

Допоміжні речовини:

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Бікалутамід протипоказаний для застосування жінкам. Його протипоказано призначати у період вагітності.

Годування груддю.

Бікалутамід протипоказаний під час грудного вигодовування.

Фертильність.

У дослідженнях на тваринах спостерігалось оборотне порушення фертильності самців. Слід припускати, що в чоловіків теж можливий період недостатності репродуктивної функції або безпліддя.

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

Бікалутамід-Віста 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 лікарський засіб, 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 лікарського засобу.

Діти.

Бікалутамід-Віста протипоказаний для застосування дітям.

Передозування.

Немає даних щодо передозування у людей.

Лікування. 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
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Дуже часті	Анемія
<i>З боку імунної системи</i>	Нечасті	Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, кропив'янка
<i>Порушення метаболізму та харчування</i>	Часті	Зменшення апетиту
<i>Психічні розлади</i>	Часті	Зниження лібідо, депресія
<i>З боку нервової системи</i>	Дуже часті	Запаморочення

	Часті	Сонливість
З боку серця	Часті	Інфаркт міокарда (є повідомлення про летальні випадки) ⁴ , серцева недостатність ⁴
	Частота невідома	Подовження інтервалу QT (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»)
Судинні порушення	Дуже часті	Припливи
З боку середостіння, грудної клітки та дихальної системи	Нечасті	Інтерстиціальна легенева хвороба ⁵ . Є повідомлення про летальні випадки.
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.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часті	Алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри, свербіж, висипання
	Нечасті	Фотосенсибілізація
З боку нирок та сечовидільної системи	Дуже часті	Гематурія
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 отримували 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 РФЛГ та антиандрогенів для лікування раку передміхурової залози. Ризик збільшувався, якщо бікалутамід 50 мг застосовували у комбінації з агоністами РФЛГ, 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 ЕРС.

Збільшення ПЧ/МНВ: у звітах протягом післяреєстраційного спостереження повідомлялося про взаємодію кумаринових антикоагулянтів із бікалутамідом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

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.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, n^o1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.