

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІКАЛУТАМІД-ВІСТА (BICALUTAMIDE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: bicalutamide;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить бікалутаміду 150 мг;

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 «ВСМ 150».

Фармакотерапевтична група. Антиандрогенні засоби. Код АТХ L02B B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 певної 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-Мейєра, 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 %	36,3 %	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 (ВР=0,98; 95 % ДІ 0,80-1,20) чи радикальної простатектомії (ВР=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 застосували б тактику динамічного спостереження, також спостерігається тенденція до зменшення рівня виживання порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (ВР=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 (ВР=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 (ВР=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»).

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 %) та інтенсивно метаболізується (шляхом оксидації та глюкуронізації), його метаболіти однаковою мірою виділяються із сечею та жовчю.

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

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

Плато концентрації (R)-енантіомера на рівні приблизно 22 мкг/мл спостерігається при застосуванні денної дози 150 мг бікалутаміду. У стабільній фазі на частку переважно активного (R)-енантіомера припадає 99 % від загальної кількості циркулюючих енантіомерів.

Елімінація (виведення). У процесі клінічного дослідження середня концентрація (R)-бікалутаміду в спермі чоловіків, які його отримували у дозі 150 мг, становила 4,9 мкг/мл. Кількість бікалутаміду, яка потенційно потрапляє в організм жінки-партнера 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, наявності ураження нирок або легкого чи помірного ураження печінки. Існують докази, що у пацієнтів із тяжкими ураженнями печінки (R)-енантіомер повільніше елімінується із плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бікалутамід-Віста 150 мг показаний для монотерапії або як ад'ювантна терапія у поєднанні з радикальною простатектомією чи променевою терапією пацієнтам із місцево розповсюдженим раком передміхурової залози при високому ризику прогресування захворювання (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Бікалутамід-Віста 150 мг також показаний для лікування пацієнтів із місцево розповсюдженим неметастатичним раком передміхурової залози, для яких хірургічна кастрація чи інші медичні втручання є неприйнятними чи не можуть бути застосовані.

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 з терфенадином, астемізолом чи цизапридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 антипирин 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 лікарських засобів із вузьким терапевтичним діапазоном таке підвищення може мати велике значення. Тому одночасне застосування із терфенадином, астемізолом та цизапридом протипоказано. Також бікалутамід слід з обережністю застосовувати із такими сполуками, як циклоспорини та блокатори кальцієвих каналів. Може виникнути необхідність у зменшенні дози цих лікарських засобів, 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 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 в плазмі крові, що може зумовити посилення побічних ефектів лікарського засобу.

Дослідження *in vitro* показали, що бікалутамід може витіснити кумариновий антикоагулянт варфарин з ділянок його зв'язування із білками. Повідомлялося про посилення ефектів варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів при їх одночасному прийомі з бікалутамідом. Тому у разі призначення бікалутаміду пацієнтам, які вже отримують кумаринові антикоагулянти, рекомендують проводити ретельний моніторинг протромбінового часу, 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 подовжити інтервал QT або спричинити розвиток шлуночкової тахікардії типу пірует (*torsade de pointes*), такими як антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, дизопірамід) або класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Дослідження взаємодії проведені тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Лікування слід починати під безпосереднім наглядом лікаря.

Бікалутамід активно метаболізується в печінці. Деякі дані дають підставу вважати, що у пацієнтів з 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 тяжкі зміни з боку печінки, повідомляють навіть про летальні випадки. Якщо спостерігаються тяжкі зміни, лікування бікалутамідом слід припинити.

За наявності об'єктивних ознак прогресування захворювання та при підвищеному рівні PSA (простатичного специфічного антигену) слід розглянути можливість припинення терапії бікалутамідом.

Показано, що бікалутамід пригнічує активність цитохрому P₄₅₀ (CYP 3A4), тому слід проявляти обережність у разі одночасного його призначення із лікарськими засобами, що метаболізуються переважно CYP 3A4.

У рідкісних випадках повідомлялося про реакції фотосенсибілізації у пацієнтів, які приймали бікалутамід 150 мг. Пацієнтам слід рекомендувати уникати прямого впливу надмірного сонячного світла або ультрафіолетового світла та користуватися сонцезахисними засобами під час прийому бікалутаміду 150 мг. Якщо реакція фоточутливості є більш стійкою та/або тяжкою, слід розпочати відповідне симптоматичне лікування.

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою лактазною

недостатністю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб. У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Терапія антиандрогенами може призводити до подовження інтервалу QT. У пацієнтів із факторами ризику або з наявністю подовження інтервалу QT в анамнезі, а також у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), лікар повинен 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 протромбінового часу (ПЧ) та міжнародного нормалізованого відношення (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-Віста протипоказаний для застосування жінкам. Застосування бікалутаміду протипоказане жінкам у період вагітності.

Годування груддю.

Бікалутамід-Віста протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність.

Оборотне погіршення чоловічої фертильності спостерігалось у дослідженнях на тваринах. У людини слід припускати період субфертильності або безпліддя.

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

Бікалутамід-Віста не впливає на здатність керувати автомобілем чи працювати зі складними механізмами. Однак слід мати на увазі, що часто може виникати сонливість та 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 одній таблетці 150 мг один раз на добу. Бікалутамід-Віста 150 мг слід приймати тривало, принаймні до 2 років чи до появи ознак прогресування захворювання.

Особливі групи.

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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 в 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 ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідкі ($\leq 1/10000$), частота невідома (на основі доступних даних неможливо встановити частоту виникнення).

Система органів	Частота	Побічна реакція
З боку крові та лімфатичної системи	Часті	Анемія
З боку імунної системи	Нечасті	Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, кропив'янка

Порушення метаболізму та харчування	Часті	Зменшення апетиту
Психічні розлади	Часті	Зниження лібідо, депресія
З боку нервової системи	Часті	Запаморочення, сонливість
З боку серця	Часті	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	Часті	Біль у животі, запор, диспепсія, метеоризм, нудота
Гепатобіліарні розлади	Часті	Гепатотоксичність, жовтяниця, підвищення активності трансаміназ ¹
	Рідкі	Печінкова недостатність ⁴ . Є повідомлення про летальні випадки.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часті	Висипання
	Часті	Алопеція, гірсутизм/відновлення росту волосся, сухість шкіри ³ , свербіж
	Нечасті	Фотосенсибілізація
З боку нирок та сечовидільної системи	Часті	Гематурія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже часті	Гінекомастія та болючість молочних залоз ²
	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 Більшість пацієнтів, які отримують бікалутамід 150 мг як монотерапію, відмічають гінекомастію та/або болючість молочних залоз. У ході дослідження 5 % пацієнтів класифікували ці симптоми як тяжкі. Гінекомастія може не зникнути самостійно після відміни терапії, особливо після тривалого лікування.

³ Згідно правил кодування, що використовуються в дослідженнях EPC, побічна реакція «сухість шкіри» була закодована під COSTART терміном «висип». Тому окрема частота її виникнення не може бути визначена для бікалутаміду 150 мг, однак передбачається така ж частота, як для 50 мг лікарського засобу.

⁴ Включена у перелік побічних реакцій після отримання постмаркетингових даних. Частота була визначена за частотою повідомлень про випадки ураження печінки у пацієнтів, які отримували бікалутамід 150 мг у групі відкритого лікування у дослідженнях Early Prostate Cancer programme (EPC).

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

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°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.