

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**BICUSAN**  
**БИКУСАН**

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bicusan 150 mg film-coated tablets

Бикусан 150 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕНИ СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка: Бикалутаамид (*bicalutamide*) 150 mg

Помощни вещества: За пълния списък на помощните вещества вж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Описание – кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с бял цвят, с надпис "BCM 150" от едната страна

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Продуктът е показан, както самостоятелно, така и като адювантно лечение към радикалната простатектомия или лъчетерапия при пациенти с локално авансирал карцином на простатата с висок риск за прогресия на заболяването (виж т. 5.1).

Лечение на локално авансиран, неметастазирал рак на простатата, когато хирургичната или химическата кастрация или друго медикаментозно лечение не е подходящо или не се понася от пациента.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително и в напреднала възраст: една таблетка от 150 mg еднократно дневно. Лечението с продукта трябва да започне поне 3 дни преди лечението с аналога на LHRH или с оперативната кастрация. Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода.

Продуктът трябва да се приема постоянно в продължение на най-малко 2 години или до прогресиране на заболяването.

##### Деца и подрастващи

Бикусан не се прилага при деца и подрастващи.

##### Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. При такива с умерено до тежко увреждане може да се наблюдава повишено кумулиране на продукта.

#### 4.3. Противопоказания

- Бикалутаамид е противопоказан при жени и деца;
- Бикалутаамид не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към активното и/или помощните вещества на продукта;
- Едновременно приложение с terfenadine, astemizole или cisapride

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5422, 17.07.09
Одобрено:	38/15.06.09



точка 4.5).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с продукта трябва да започне под непосредствено наблюдение от специалист.

Бикалутамид се метаболизира екстензивно в черния дроб. Данните показват, че неговото елиминиране може да бъде забавено при лица с тежки чернодробни нарушения, което е възможно да доведе до кумулиране на бикалутамид. При пациенти с умерени и тежки чернодробни нарушения, продуктът трябва да се прилага с повишено внимание.

Необходимо е да влезе в съображение периодично изследване на чернодробната функция поради възможност от развитие на чернодробни изменения. Вероятността от такива е по-голяма в първите шест месеца от началото на лечението.

Тежки чернодробни изменения и чернодробна недостатъчност са били наблюдавани рядко при прием на бикалутамид. В тези случаи е необходимо прекратяване на лечението.

При пациентите, при които е налице обективна прогресия на заболяването, съпроводено с повишени стойности на PSA, следва да бъде обсъдено прекратяване на лечението с бикалутамид.

Бикалутамид е показал инхибираща активност по отношение на P450 (CYP 3A4), което изисква внимание при едновременното му приложение с лекарства, метаболизиращи се основно от CYP 3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ин витро изследвания са показали, че R- бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4, с по-слаб инхибиторен ефект по отношение активността на CYP 2C9, CYP 2C19 и 2D6.

В клинични изпитвания, при които като маркер на P450 (CYP) активността е прилаган антипирин, е установено, че средната стойност на експозиция на AUC за мидазолам се повишава до 80% след едновременно приложение с бикалутамид в продължение на 28 дни, въпреки това обаче няма доказателства за потенциално възможно взаимодействие на мидазолам с бикалутамид. За лекарства с малък терапевтичен индекс, подобно повишаване стойността на този показател трябва да влезе в съображение като релевантно. Поради това едновременното приложение с терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3). Необходимо е внимание при едновременно приложение на бикалутамид с продукти, съдържащи циклоспорин или калциеви антагонисти. Изисква се намаление на дозата за тези лекарства, ако са налице клинични данни за усилен или нежелан ефект. Препоръчва се при лечение с циклоспорин да бъдат строго мониторираны плазмените концентрации и клиничното състояние при започване или прекратяване на лечението с бикалутамид.

Повишено внимание се изисква при прилагане на бикалутамид с други лекарства, които могат да инхибират лекарственото оксидиране в черния дроб, напр. циметидин и кетоконазол. Теоретично това може да доведе до



повишаване на плазмените концентрации на бикалутамид, което също теоретично да предизвика засилване на нежеланите ефекти.

Ин витро изследвания са показали, че бикалутамид може да измести кумариновите антикоагуланти, варфарин от мястото на свързване с плазмените протеини. Поради това се препоръчва, при започване на лечение с бикалутамид при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти строг контрол върху стойностите на протромбиновото време.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Бикалутамид е противопоказан при жени и не трябва да бъде прилаган при бременни или кърмещи жени.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е бикалутамид да наруши способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо да бъде отбелязано, че понякога е възможно да се наблюдава сомнолентност, поради което при някои по-засегнати пациенти е необходимо внимание.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции в тази секция са дефинирани като: много чести нежелани реакции (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1000 до <1/100); редки ( $\geq$ 1/10000 и <1/1000); много редки (<1/10000); неизвестни (не могат да се определят от наличните данни).

**Таблица 1 Честота на нежеланите реакции**

Система Орган Клас	Честота	Бикалутамид 150 mg (монотерапия)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (включително ангионевротичен оток и уртикария)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
Психични нарушения	Чести	Понижено либидо, депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, сомнолентност
Съдови нарушения	Чести	Пристъпно зачервяване/горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Интерстициални белодробни заболявания
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, запек, диспепсия, флатуленция, гадене
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Чернодробни изменения (вкл. повишени нива на чернодробните трансаминази, жълтеница)/жлъчно-чредоробни нарушения <sup>a</sup>
	Редки	Чернодробна недостатъчност <sup>b</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Чести	Обрив Алоpecia, хирзутизъм/повторно израстване на коса, суха кожа, уртикария



Система Орган Клас	Честота	Бикалутамид 150 mg (монотерапия)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и болезненост на гърдите <sup>c</sup>
	Чести	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения
	Чести	Гръдна болка, оток
Изследвания	Чести	Повишение на теглото

- <sup>a</sup> Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, изчезващи или подобряващи се с постоянно лечение или след прекратяване на лечението.
- <sup>b</sup> Чернодробна недостатъчност се наблюдава рядко при пациенти, лекувани с бикалутамид, но причинна връзка не е установена безспорно. Необходимо е периодично проследяване на чернодробната функция (вж. точка 4.4).
- <sup>c</sup> Голямата част от пациентите, получаващи бикалутамид 150 mg като монотерапия развиват гинекомастия и/или изпитват болка в гърдите. В изследвания тези симптоми са били оценени като тежки в до 5% от пациентите. Гинекомастията може да не изчезне спонтанно след прекратяване на лечението, особено при продължително лечение ( $\leq 1/10\ 000$ , неизвестни (не могат да се определят от наличните данни).

Допълнително, има съобщения от клинични проучвания за сърдечна недостатъчност (като възможна нежелана лекарствена реакция по проценка на изследователите, с честота  $> 1\%$ ) по време на лечение с бикалутамид едновременно с LHRH аналози. Няма доказателства за причинно-следствена връзка с провежданата терапия.

#### 4.9. Предозиране

Няма натрупан опит за предозиране при хора. Не е известен специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично. Диализата може да не помогне, тъй като бикалутамид се свързва в значима степен с плазмените протеини и не се отделя в непроменен вид с урината. Прилагат се общи поддържащи мерки и често проследяване на виталните показатели.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** антиандроген, АТС код L02 BB 03

Бикалутамид е нестероиден антиандрогенен продукт без ендокринна активност. Свързва се с андрогеновите рецептори без да активира генна експресия и по този начин инхибира андрогенната стимулация. Инхибицията води до регресия на простатните тумори. Прекъсване на лечението може да доведе до синдром на отнемане по отношение на антиандрогените при някои пациенти.

Бикалутамид представлява рацемична смес, (R)-енантиомерът от която притежава по-изразена антиандрогенна активност.

Бикалутамид 150 mg е проучван като терапия при пациенти с локализиран (T1-T2, N0 или NX, M0) или локално авансирал (T3-T4, някои случаи на T2, N+, M0) карцином на простатната жлеза без метастази.



анализ на 3 плацебо контролирани двойно-слепи проучвания, проведени при 8113 пациенти, където продуктът е прилаган като непосредствена хормонална терапия или като допълнение към радикална простатектомия или радиотерапия. След проследяване средно 7.4 години, 27.4% от всички пациенти на бикалутамид и 30.7% от тези на плацебо са били с обективизирана прогресия на заболяването.

Намаляване на риска от обективна прогресия на заболяването е наблюдаван сред повечето групи пациенти, но с най-висока степен на достоверност – при тези с най-висок риск от прогресия на заболяването. Затова клиницистите може да решат, че оптималната медицинска стратегия при пациенти с нисък риск от прогресия при определяне на адювантната терапия след радикалната простатектомия е да се отсрочи хормоналната терапия до появата на признаци за прогресия на заболяването.

По време на 7.4 годишният период на проследяване не са наблюдавани разлики в общата преживяемост при 22.9% смъртност (HR=0.99, 95% доверителен интервал 0.91 до 1.09). Все пак по време на експлораторен анализ на подгрупите станаха видни известни тенденции.

Данните за преживяемост, свободна от прогресия и общата преживяемост за пациенти с локално авансирал карцином са обобщени в таблиците по-долу:

**Таблица 1**

**Преживяемост без прогресия при локално авансирало заболяване по терапевтични подгрупи**

Анализирана популация	Събития (%) при пациентите на бикалутамид	Събития (%) при пациентите на плацебо	Коефициент на риск (95% ДИ)
Под наблюдение без непосредствено лечение	193/335(57.6)	222/322(68.9)	0.60 ( 0.49 до 0.73)
Радиотерапия	66/161(41.0)	86/144(59.7)	0.56 (0.40 до 0.78)
Радикална простатектомия	179/870(20.6)	213/849(25.1)	0.75 (0.61 до 0.91)

**Таблица 2**

**Обща преживяемост при локално авансирало заболяване по терапевтични подгрупи**

Анализирана популация	Смърт (%) при пациентите на бикалутамид	Смърт (%) при пациентите на плацебо	Коефициент на риск (95% ДИ)
Под наблюдение без непосредствено лечение	164/335(49.0)	183/322(56.8)	0.81 (0.66 до 1.01)
Радиотерапия	49/161(30.4)	61/144(42.4)	0.65 (0.44 до 0.95)
Радикална простатектомия	137/870(15.7)	122/849(14.4)	1.09 (0.85 до 1.39)

При пациенти с локализирано заболяване, получаващи бикалутамид самостоятелно, не се наблюдава значима разлика в преживяемостта без прогресия. При тези пациенти има тенденция към намаляване



преживяемостта в сравнение с пациентите на плацебо (HR=1.16; CI 0.99 до 1.37). Въз основа на това профилът полза-риск за приложението на Bicalutamide не се счита благоприятен при тази група пациенти.

Ефективността на бикалутамид 150 mg при лечението на болни с локално авансирал простатен карцином без метастази, при които е било показано първично лечение с хормони, е оценена посредством мета-анализ поотделно, в две клинични проучвания, включващи 480 пациенти с карцином на простатната жлеза без метастази (M0), които не са били лекувани предварително. Между двете групи, лекувани с бикалутамид 150 mg или с кастрация не са установени съществени разлики в преживяемостта (HR=1.05 (CI=0.81-1.36), p=0.669) или в периода до прогресията (HR=1.20 (CI 0.96-1.51), p=0.107). Наблюдавана е тенденция към по-добро качество на живот при болните на бикалутамид 150 mg в сравнение с тези, подложени на кастрация; подгрупите, които дават тези данни показват значително по-висок сексуален афинитет (p=0.029) и общо физическо състояние (0.046).

Комбинираният анализ на две клинични проучвания обхващащи общо 805 пациенти с метастазирал карцином на простатната жлеза, които не са били лекувани предварително и с очаквана смъртност 43%, показва, че лечението с бикалутамид 150 mg е по-малко ефективно от кастрацията по отношение на преживяемост (HR=1.30 [доверителен интервал 1.04-1.65]). Изчислената разлика е 42 дни при средна преживяемост 2 години.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Бикалутамид се резорбира добре след перорално приложение. Няма данни за никакъв клинично-значим ефект на храната върху бионаличността му. (S)-енантиомерът се отделя по-бързо от (R)-енантиомера, като последният има полуживот на елиминиране около 1 седмица.

При ежедневно прилагане на бикалутамид, (R)-енантиомерът кумулира приблизително десетократно в плазмата поради дългия си полуживот. При дневно прилагане на продукта в доза 50 mg са наблюдавани равновесни концентрации на (R)-енантиомера от около 9 mcg/l. При достигане на равновесните концентрации основният активен (R)-енантиомер представлява 99% от общо циркулиращите енантиомери.

Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, наличието на бъбречно увреждане и на лека до умерено чернодробно увреждане. Има доказателства, че при лица с тежко чернодробно увреждане (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

Бикалутамид се свързва във висока степен с плазмените протеини (96%) и се метаболизира активно (чрез окисление и глюкуронизация). Метаболитите му се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е мощен антиандроген и индуктор на оксидазите със смесена функция при животни. Промените в прицелния орган на животните, вкл. и туморна индукция, са свързани с тази активност.

Ензимна индукция при човека не е наблюдавана. Няма находка предклиничните изпитвания, за която да се счита, че е свързана с лечението на пациентите с напреднал рак на простатата.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Повидон  
Кросповидон  
Натриев лаурил сулфат  
Магнезиев стеарат  
*Състав на таблетното покритие*  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза  
Титанов диоксид  
Макрогол (PEG 4000)

### **6.2. Несъвместимости**

Няма.

### **6.3. Срок на годност**

2 /две/ години

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Без специални условия на съхранение в оригиналната опаковка!

### **6.5. Данни за опаковката**

Vicusan 150 mg таблетки, по 10 броя в блистер от PVC/PVDC/Al фолио, по 3 блистера в кутия.  
Vicusan 150 mg таблетки, по 14 броя в блистер от PVC/PVDC/Al фолио, по 2 блистера в кутия.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД  
ул. “Атанас Дуков” № 29,  
1407 София, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№20070102

## **8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

11.10.2007

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2009

