

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bicalan 50 mg, film coated tablets
Бикалан 50 mg, филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (bicalutamide)

Помощни вещества: съдържа 60,44 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с надпис ВСМ 50 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бикалан 50 mg е показан за лечение на напреднал рак на простатата в комбинация с аналог на лутеинизиращия хормон-рилизинг хормон (LHRH) или оперативна кастрация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително в напреднала възраст: 50 mg (1 таблетка), един път дневно, приета по едно и също време (обикновено сутрин или вечер).

Деца и юноши

Бикалутамид не е показан при деца и юноши.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност.

Лечението с бикалутамид трябва да започне най-малко 3 дни преди началото на лечението с LHRH аналог или по време на хирургична кастрация.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с използване на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при болни с леко чернодробно увреждане. Възможно е, при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, да се наблюдава кумулиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

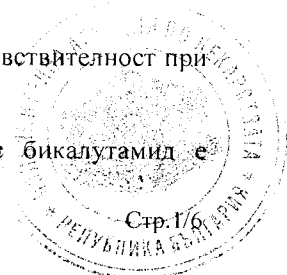
4.3 Противопоказания

Бикалутамид е противопоказан при жени и деца.

Бикалутамид не трябва да се дава на пациенти с данни за реакции на свръхчувствителност при неговата употреба.

Едновременното приложение на терфенадин, астемизол или цизаприд с бикалутамид е противопоказано (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>2008/0199</u>
Разрешение № <u>9313</u> / <u>16.04.2010</u>
Обновление №



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението трябва да започне под прякото наблюдение на лекар-специалист.

Бикалутамид се метаболизира екстензивно в черния дроб. Наличните данни показват, че елиминацията може да бъде забавена при пациенти с тежко чернодробно увреждане и това да доведе до увеличена кумулация на бикалутамид. Ето защо, бикалутамид трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Тежки чернодробни изменения и чернодробна недостатъчност са наблюдавани рядко при употребата на бикалутамид (вж. точка 4.8). Ако измененията са тежки, лечението с бикалутамид трябва да се преустанови

Трябва да се има предвид необходимостта от периодичен контрол на чернодробната функция, поради възможност за поява на чернодробни изменения. Очаква се повечето изменения да се появят през първите 6 месеца от лечението с бикалутамид.

При мъже, приемали агонисти на лутеинизиращия хормон-рилизинг хормон (LHRH) е наблюдавано намаляване на поносимостта към глюкоза. Това може да се прояви с диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти с предшестващ диабет. Затова трябва да се вземе решение за проследяване на кръвната захар при пациенти, които приемат бикалутамид в комбинация с LHRH агонисти.

Доказано е, че бикалутамид инхибира цитохром P450 (CYP 3A4) и затова трябва да се внимава при едновременно прилагане с лекарства, които се метаболизират предимно от CYP 3A4, (вж. точка 4.3 и 4.5).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

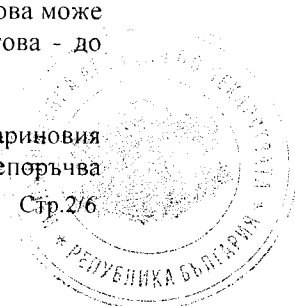
Няма доказателство за някакви фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между бикалутамид и LHRH аналози.

При проведени *in vitro* проучвания е установено, че R-енантиомерът на бикалутамид действа като инхибитор на CYP 3A4 с по-слабо изразен инхибиращ ефект върху активността на CYP 2C9, CYP 2C19 и 2D6.

Въпреки че при клинични изпитвания с използване на антипирин като маркер на активността на цитохром P450 (CYP) не показват потенциал на лекарствени взаимодействия с бикалутамид, средната експозиция на мидазолам (AUC) е увеличена до 80% след едновременно приложение на бикалутамид за 28 дни. За лекарства с тесен терапевтичен индекс такова увеличение може да е от значение. Поради това, едновременната употреба на терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказана (вж. точка 4.3) и трябва да се внимава при съвместното приложение на бикалутамид с вещества като циклоспорини и калциеви антагонисти. Възможно е да се наложи намаляване на дозата на тези лекарства, особено при наличие на данни за засилен или нежелан ефект на лекарството. За циклоспорини се препоръчва плазмените концентрации и клиничното състояние да се проследяват при започване или прекъсване на лечението с бикалутамид.

Трябва да се внимава при предписване на бикалутамид с други лекарства, които може да инхибират оксидацията на лекарството, напр. циметидин и кетоконазол. Теоретично, това може да доведе до повишени плазмени концентрации на бикалутамид и в резултата на това - до увеличаване на нежеланите реакции.

Проучвания *in vitro* показват, че бикалутамид може конкурентно да измести кумариновия антикоагулант варфарин от мястото му на свързване с протеините. Ето защо се препоръчва



редовно проследяване на протромбиновото време след започване на лечение с бикалутамид при пациенти, които вече приемат кумаринови антикоагуланти.

4.6 Бременност и кърмене

Бикалутамид е противопоказан при жени и не трябва да се дава по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

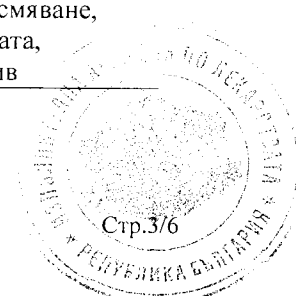
Малко вероятно е бикалутамид да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се отбележи, че рядко може да се появят замаяност или сънливост. В такива случаи, пациентите трябва да внимават особено много.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В тази точка нежеланите реакции са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: честота на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Бикалутамид 50mg (+ LHRH аналог)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (включително ангионевротичен едем и уртикария)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
Психични нарушения	Чести	Понижено либидо, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести Чести	Замаяност Сънливост
Съдови нарушения	Чести	Топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Интерстициално белодробно заболяване
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести	Стомашна болка, констипация, наузея, Диспепсия, флатуленция
Хепато-билиарни нарушения	Чести Редки	Чернодробни изменения (включително повишени нива на трансминазите, жълтеница)/хепато-билиарни нарушения ^a Чернодробна недостатъчност ^b
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia, хирзуитизъм, увеличено окосмяване, сухота на кожата, пруритус, обрив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и чувствителност на гърдите ^в
	Чести	Импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения, болка в гръдния кош, едем
Изследвания	Чести	Напълняване

^а Чернодробните изменения рядко са тежки и често са преходни, отзвучаващи или подобряващи се при продължаване или след преустановяване на терапията.

^б Чернодробна недостатъчност се наблюдава рядко при пациенти, лекувани с бикалутамид, но не е установена със сигурност причинна връзка. Трябва да се помисли за периодично изследване на чернодробната функция (вж. също точка 4.4).

^в Може да се намали с едновременна кастрация.

Освен това, има съобщения за сърдечна недостатъчност при клинични изпитвания (като вероятна нежелана лекарствена реакция по мнение на клиницистите-изследователи, с честота >1%) по време на лечение с бикалутамид плюс аналог на лутеинизиращия хормон-рилизинг хормон (LHRH). Няма доказателство за причинна връзка с лекарствената терапия.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора. Няма специфичен антидот; лечението трябва да е симптоматично. Диализата може да не е от полза, тъй като бикалутамид се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не се отделя в непроменен вид в урината. Показани са общи поддържащи мерки, включващи често проследяване на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиандрогени, АТС код: L02BB03

Бикалутамид е нестероиден антиандроген без ендокринна активност. Свързва се с андрогенните рецептори без да активира генна експресия и по този начин инхибира андрогенната стимулация. Инхибицията води до регресия на простатните тумори. От клинична гледна точка, прекъсването на лечението може да доведе до синдром на отнемане по отношение на антиандрогените при някои пациенти.

Бикалутамид е представява рацемична смес, R-енантиомерът от която притежава по-изразена антиандрогенна активност.

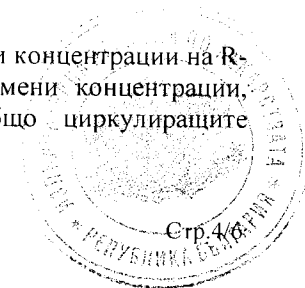
5.2 Фармакокинетични свойства

Бикалутамид се резорбира добре след перорално приложение. Няма данни за клинично-значим ефект на храната върху неговата бионаличност.

S-енантиомерът се отделя по-бързо в сравнение с R-енантиомера, който има полуживот на елиминиране около 1 седмица.

При редовно ежедневно прилагане на бикалутамид, плазмената концентрация на R-енантиомера е десет пъти по-висока от тази на S-енантиомера поради дългия полуживот на елиминиране.

При дневна доза от 50 mg бикалутамид са установени равновесни плазмени концентрации на R-енантиомера от около 9 µg/ml. При достигане на равновесните плазмени концентрации, основният активен R-енантиомер представлява около 99% от общо циркулиращите енантиомери, което е от основно значение за терапевтичния ефект.



Фармакокинетиката на R-енантиомера не се повлиява от възрастта, състоянието на бъбреците или наличието на леко до умерено чернодробно увреждане. Установено е, че при пациенти с тежко чернодробно увреждане, R-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

Бикалутамид се свързва във висока степен с плазмените протеини (рацемат 96%, R-бикалутамид 99,6%) и се метаболизира активно (чрез окисление и глюкоронизация):. Метаболитите се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение. След излъчване в жлъчката, настъпват процеси на хидролиза на глюкоронидите. Рядко се открива наличие на метаболизиран бикалутамид в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е пречистен мощен андрогенен рецепторен антагонист при опитни животни и хора. Основната вторично фармакологично действие е индукция на CYP450 зависимите оксидази със смесена функция в черния дроб. Не е наблюдавана ензимна индукция при хора. Промените в прицелния орган при животни са тясно свързани с първичната и вторична фармакологична активност на бикалутамид, включваща инволюция на андрогенно-зависимите тъкани – тиреоидни, чернодробни или Leydig клетъчни хиперплазии, неоплазми или карцином, нарушения на обособяването на пола при мъжкото поколение, обратимо увреждане на мъжкия фертилитет. При проведените проучвания за генна токсичност не са установени мутагенни свойства на бикалутамид. Счита се, че всички странични ефекти при проучванията при опитни животни са видово-специфични и нямат отношение с областите на приложение на продукта при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Повидон К-29/32
Кросповидон
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/AL блистер, кутия.

Опаковката съдържа 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуsnати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне
Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmaceutika Ges.m.b.H
Armethgasse 3
A-1160 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080199

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

14.10.2008г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

март/2010

