# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бикакон 50 mg филмирани таблетки

Bicacon 50 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg бикалутамид *(bicalutamide).*

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 62,7 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли (с диаметър 6,5 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на авансирал простатен карцином в комбинация с терапия с LHRH аналог или хирургична кастрация.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Възрастни мъже, включително индивиди в старческа възраст: една таблетка (50 mg) веднъж дневно.

Лечението с Бикакон 50 mg таблетки трябва да започне най-малко 3 дни преди започването на лечение с LHRH аналог или по едно и също време с хирургичната кастрация.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане. Липсва опит с употребата на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с леко чернодробно увреждане. Повишено натрупване може да настъпи при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж.

точка 4.4).

Педиатрична популация

Бикалутамид не е показан при деца и юноши.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към бикалутамид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата при жени и деца е противопоказана (вижте точка 4.6).

Съвместното приложение на терфенадин, астемизол или цизаприд с бикалутамид е противопоказано.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Започването на лечение трябва да става под прекия надзор на специалист.

Тъй като липсва опит с употребата на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), бикалутамид трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Бикалутамид се метаболизира екстензивно в черния дроб. Данните предполагат, че елиминирането му може да се забави при индивиди с тежко чернодробно увреждане и това може да доведе до повишено натрупване на бикалутамид. Следователно бикалутамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Трябва да се обмисли периодично изследване на чернодробната функция поради възможността за чернодробни промени. Очаква се по-голямата част от промените да настъпят през първите 6 месеца на терапията с бикалутамид.

Тежки чернодробни промени и чернодробна недостатъчност са наблюдавани рядко при бикалутамид, като има съобщения и за фатален изход (вж. точка 4.8).

Терапията с бикалутамид трябва да се преустанови, ако промените са тежки.

Понижаване на глюкозния толеранс е наблюдавано при мъже, получаващи LHRH агонисти. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичния контрол при индивиди с вече наличен диабет. Поради това трябва да се обмисли мониториране на глюкозата в кръвта при пациенти, получаващи бикалутамид в комбинация с LHRH агонисти.

Доказано е, че бикалутамид инхибира цитохром Р450 (CYP ЗА4), поради което е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане с лекарства, метаболизирани предимно от CYP ЗА4, вж. точки 4.3 и 4.5.

Терапията с адрогенна депривация може да доведе до удължаване на QТ интервала.

При пациентите с анамнеза за рискови фактори за удължаване на QT интервала и такива приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вижте точка 4.5), лекарят трябва да оцени съотношението полза/риск, включително потенциала за Torsade de pointes, преди започване на лечението с Бикакон.

Антиандрогенната терапия може да доведе до морфологични промени в сперматозоидите. Въпреки че ефектът на бикалутамид върху морфологията на сперматозоидите не е бил оценяван и такива промени не са съобщавани при пациенти, които приемат бикалутамид, те и/или техните партньори трябва да използват адекватни методи за контрацепция по време на и до 130 дни след терапията.

Потенциране на ефектите на кумариновите антикоагуланти се съобщава при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с бикалутамид, което може да доведе до увеличено протромбиново време (Prothrombin time, РТ) и международно нормализирано отношение (International normalized ratio, INR). Някои случаи са били свързани с риск от кървене.

Препоръчва се внимателно проследяване на РТ/INR и да се има предвид корекции на дозата на антикоагуланта (вж. точки 4.5 и 4.8).

**Лактоза:** Този продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма доказателства за каквито и да е фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между бикалутамид и LHRH аналози.

*In vitro* проучвания са доказали, че R-бикалутамид е инхибитор на CYP ЗА4, с по-слаби инхибиторни ефекти върху активността на CYP 2С9, 2С19 и 2D6.

Макар че клинични проучвания с използване на антипирин като маркер за активността на цитохром Р450 (CYP) не дават доказателства за потенциал за лекарствено взаимодействие с бикалутамид, средната експозиция на мидазолам (AUC) се увеличава с до 80% след съвместно приложение с бикалутамид в продължение на 28 дни. За лекарства с тесен терапевтичен индекс такова увеличение може да бъде от значение. Поради това съпътстващата употреба на терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказана (вж. точка 4.3) и трябва да се подхожда с повишено внимание при съвместното приложение на бикалутамид със съединения като циклоспорин и блокери на калциевите канали. Може да се наложи да се понижи дозата на тези лекарства, особено ако има данни за усилване на ефекта или нежелана лекарствена реакция. За циклоспорин се препоръчва плазмените концентрации и клиничното състояние да се мониторират стриктно след започване или прекратяване на терапия с бикалутамид.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на бикалутамид с други лекарства, които могат да инхибират оксидирането на лекарството, напр. циметидин и кетоконазол. На теория това би могло да доведе до повишени плазмени концентрации на бикалутамид, което теоретично би могло да доведе до увеличаване на страничните ефекти.

*In vitro* проучвания са доказали, че бикалутамид може да измести кумариновия антикоагулант варфарин от местата за свързване с протеините. Има съобщения за повишен ефект на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, когато са прилагани едновременно с Бикакон. Поради това, при пациенти на лечение с Бикакон, които едновременно получават кумаринови антикоагуланти, се препоръчва внимателно проследяване на PT/INR и да се има предвид корекция на дозата на антикоагуланта (вж. точки 4.4 и 4.8).

Тъй като лечението с андрогенна депривация може да удължи QT интервала, едновременното приложение на Бикакон с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или такива, които могат да предизвикат Torsade de pointes, като антиаритмичните лекарствени продукти от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или от клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и др., трябва да бъде внимателно оценено (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бикакон 50 mg филмирани таблетки е противопоказан при жени и не трябва да се дава на бременни жени или кърмачки.

Обратимо увреждане на мъжкия фертилитет се наблюдава при проучвания с животни (вж. точка 5.3).

Трябва да се допусне период на субфертилитет или инфертилитет при мъже.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се отбележи, че понякога могат да възникнат замаяност и сънливост (вж. точка 4.8). Всички засегнати пациенти трябва да действат с повишено внимание.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития се подреждат по честота по следния начин: много чести (≥1/10); чести (≥1/100, < 1/10); нечести (≥1/1 000, < 1/100); редки (≥1/10 000, < 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 лекарствени реакции**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо-органен клас** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | Много чести | Анемия |
| **Нарушения на имунната система** | Нечести | Свръхчувствителност, ангиоедем и уртикария |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | Чести | Намален апетит |
| **Психични нарушения** | Чести | Намалено либидо  Депресия |
| **Нарушения на нервната система** | Много чести | Замаяност |
| Чести | Сънливост |
| **Сърдечни нарушения** | Чести | Миокарден инфаркт (докладвани са смъртни случаи)4, Сърдечна недостатъчност4 |
| С неизвестна честота | Удължаване на QT интервала (виж т 4.4 и т 4.5) |
| **Съдови нарушения** | Много чести | Горещи вълни |
| **Съдови нарушения** | Много чести | Горещи вълни |
| **Респираторни, гръд.ни и**  **медиастинални нарушения** | С неизвестна честота | Интерстициална белодробна болест5 (има съобщения за случаи на фатален изход) |
| **Стомашно-чревни нарушения** | Много чести | Коремна болка  Запек  Гадене |
| Чести | Диспепсия  Флатуленция |
| **Хепатобилиарнн нарушения** | Чести | Хепатотоксичност, жълтеница, хипертрансаминаземия |
| Редки | Чернодробна  недостатъчност има съобщения за случаи на фатален изход) |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | Чести | Алопеция  Хирзутизъм/повторно израстване на косми  Суха кожа  Пруритус  Обрив |
| Редки | Фоточувствителност |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | Много чести | Хематурия |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | Много чести | Гинекомастия и болезненост на гърдите3 |
| Чести | Еректилна дисфункция |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото иа приложение** | Много чести | Астения  Оток |
| Чести | Гръдна болка |
| **Изследвания** | Чести | Наддаване на тегло |

\*'честотата е изведена от клинични изпитвания/проучвания за безопасност, при отсъствие на данни, честотата трябва да бъде определена като „неизвестна”.

1.Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, изчезващи или подобряващи се при продължителна терапия или последващо прекратяване на терапията.

2.Причислена като нежелана лекарствена реакция след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на докладваните нежелани събития за чернодробна недостатъчност при пациенти, приемащи бикалутамид в отвореното терапевтично рамо в ЕРС изпитвания с бикалутамид 150 mg.

3.Може да се намали от съпътстваща кастрация. *I*

4.Наблюдавана във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти и антиандрогени, използвани за лечение на рак на простатата. Изглежда, че рискът е повишен, когато бикалутамид 50 mg е използван в комбинация с LHRH агонисти, но не е наблюдавано повишение на риска, когато бикалутамид 150 mg е използван като монотерапия за лечение на рак на простатата.

5.Причислена като нежелана лекарствена реакция след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата е опредена от честотата на докладваните нежелани събития за интерстициална пневмония в рандомизирания период на лечение в ЕРС изпитвания с бикалутамид 150 mg.

Удължени PT/INR: Съобщени са случаи на взаимодействие на кумаринови антикоагуланти с бикалутамид в постмаркетингово наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул.,Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Не съществува специфичен антидот; лечението трябва да бъде симптоматично. Няма голяма вероятност диализата да бъде от полза, тъй като бикалутамид е свързан във висока степен с протеините и не се открива непроменен в урината. Показани са общи поддържащи грижи, включващи често мониториране на жизнените показатели.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Хормонални антагонисти и свързани средства, нестероидни антиандрогени, АТС код: L02BB 03.

Механизъм на действие

Бикалутамид е нестроиден антиандроген, лишен от друга ендокринна активност. Той се свързва към андрогеновите рецептори, без да активира генна експресия, като по такъв начин инхибира андрогенния стимул. Регресията на простатните тумори се дължи на това инхибиране. Клинично спирането на бикалутамид може да причини антиандрогенен синдром на отнемане при една подгрупа от пациенти.

Бикалутамид е рацемат, чиято антиандрогенна активност се пада почти изключително на (R)- енантиомера.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бикалутамид се абсорбира добре след перорално приложение. Липсват данни за клинично значим ефект на храната върху бионаличността.

### Разпределение

Бикалутамид е свързан във висока степен с протеините (рацемат 96%, R-бикалутамид 99,6%) и се метаболизира екстензивно (чрез оксидиране и глукурониране). Метаболитите му се елиминират през бъбреците и жлъчката в приблизително равни пропорции.

### Биотрансформация

(S)-енантиомерът има бърз клирънс в сравнение с (R)-енантиомера, а последният има около 1 седмица полуживот на елиминиране от плазмата.

При ежедневно прилагане на бикалутамид в доза 50 mg (R)-енантиомерът се натрупва около 10 пъти повече в плазмата вследствие на дългия си полуживот.

Плазмени концентрации при стационарно състояние (steady state) на (R)-енантиомера от

приблизително 9 микрограма/ml са наблюдавани по време на перорално приложение на дози от 50 mg бикалутамид. В стационарно състояние преимуществено активният (R)-енантиомер съставя 99% от общото количество еиантиомери в циркулацията.

Елиминиране

В едно клинично проучване средната концентрация на бикалутамид в семенната течност на мъже, получаващи 150 mg бикалутамид, е 4,9 микрограма/ml. Количеството бикалутамид, потенциално предадено на жена партньорка по време на полов акт, е малко и чрез екстраполиране вероятно се равнява на приблизително 0,3 микрограма/kg. Това е под необходимия минимум за провокиране на промени в потомството на лабораторните животни.

Специални популации

Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, бъбрено увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане. Има данни, че при индивиди с тежко чернодробно увреждане (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е чист и мощен антагонист на андрогенните рецептори при експериментални животни и хора. Главното вторично фармакологично действие е индукцията на CYP450- зависимите оксидази със смесена функция в черния дроб. Ензимна индукция не е наблюдавана при хора. Промените в таргетните органи при животни са явно свързани с първичното и вторичното фармакологично действие на бикалутамид. Това действие включва обратно развитие на андроген-зависими тъкани; фоликуларни аденоми на щитовидната жлеза, хиперплазии, неоплазми или рак на чернодробните и Лайдиговите клетки; смущение в сексуалната диференциация на потомството от мъжки пол; обратимо увреждане на фертилитета при мъжките екземпляри. Проучвания на генотоксичността не разкриват мутагенен потенциал при бикалутамид. Смята се, че всички нежелани реакции, наблюдавани в проучвания при животни, не са от значение за лечението на пациенти с авансирал простатен рак.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД

бул.,,Пейо К. Яворов” № 44 ет. 1

София 1164

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА