

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ

Бикусан 50 mg филмирани таблетки  
Bicusan 50 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (*bicalutamide*).

Помощно вещество с известно действие: Една таблетка съдържа 56,56 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бикусан 50 mg филмирани таблетки са кръгли, двойноизпъкнали, бели, с размер 7 mm в диаметър, с надпис "B 50" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал карцином на простатата в комбинация с аналог на LHRH или оперативна кастрация.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително и старческа възраст: по една филмирана таблетка (от 50 mg) дневно със или без храна.

Лечението с Бикусан трябва да започне поне 3 дни преди лечението с аналога на LHRH или едновременно с оперативната кастрация.

#### *Педиатрична популация*

Бикалутамид не е показан за употреба при деца и юноши.

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека форма на чернодробно увреждане.

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане лекарственият продукт може да кумулира (вж. точка 4.4).

#### 4.3 Противопоказания

Бикусан е противопоказан при жени и деца (вж. точка 4.6).

SE/H/1379/001-002/R/001

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140290
Разрешение №	BB/HA/MP-46433
Общ срок на валидност	08-07-2019



Бикусан не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към активното и/или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на Бикусан с терфенадин, астемизол или цизаприд е противопоказано (вж. 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 при пациенти с тежки чернодробни нарушения елиминирането му може да се забави и да доведе до кумулиране на бикалутамид. При пациенти с умерени и тежки чернодробни нарушения бикалутамид трябва да се прилага с повишено внимание.

Необходимо е да се провежда периодично изследване на чернодробната функция поради възможни чернодробни изменения. Основната част от тези промени се очаква да се наблюдават през първите шест месеца от лечението с бикалутамид.

Тежки чернодробни изменения и чернодробна недостатъчност са наблюдавани рядко при прием на бикалутамид; съобщава се и за фатален изход (вж. точка 4.8). Ако измененията са тежки терапията с бикалутамид трябва да се преустанови.

Бикалутамид инхибира цитохром P450 (CYP 3A4), поради което е необходимо внимание при едновременното му приложение с лекарства, метаболизиращи се основно от CYP 3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5).

При мъже, приемащи LHRH агонисти се наблюдава понижен глюкозен толеранс. Това може да се прояви като диабет или загуба на гликемичен контрол при пациенти със съществуващ такъв. При пациенти, получаващи бикалутамид в комбинация с LHRH агонисти е необходимо контролиране на стойностите на кръвната захар.

При прекратяване на терапията с андрогени може да се удължи QT интервала. При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (вж. точка 4.5), лекарите трябва да направят оценка на съотношението полза/риск, включително потенциала за torsade de pointes преди началото на терапията с бикалутамид.

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

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

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

*In vitro* изследвания показват, че R-бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4, с по-слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP 2C9, CYP 2C19 и 2D6.

При клинични изпитвания, които използват антипирин като маркер на P450 (CYP 3A4) активността няма доказателства за възможно лекарствено взаимодействие с бикалутамид, но въпреки това е установено, че средната експозиция на мидазолам (AUC) се повишава до 80% след едновременно приложение с бикалутамид в продължение на 28 дни. За лекарствена система с терапевтичен индекс, подобно повишаване на стойността на този показател би могло да бъде от



значение. 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 понижаване на дозата за тези лекарства, ако са налице клинични данни за усилване на ефекта или поява на нежелани лекарствени реакции. При лечение с циклоспорин се препоръчва строго мониториране на плазмените концентрации и клиничното състояние в началото и края на терапията 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 повишени плазмени концентрации на бикалутамид и да предизвика засилване на нежеланите лекарствени реакции.

*In vitro* изследвания показват, че бикалутамид може да измести кумариновите антикоагуланти, варфарин, от мястото на свързване с плазмените протеини. Поради това при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти и които започват лечение с бикалутамид се препоръчва протромбиновото време да се мониторира внимателно.

Тъй като при прекратяване на лечението с андроген може да се удължи QT интервала, едновременното прилагане на бикалутамид с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsade de pointes, като клас IA (напр хинидин, дизопирамид) или клас III (напр амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. трябва да бъде внимателно преценено (вж. точка 4.4).

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бикалутамид е противопоказан при жени и не трябва да се прилага 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 се отбележи, 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 ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/1\ 000$ ); много редки ( $<1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции

Система Орган Клас	Честота	Нежелани лекарствени 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	Понижен апетит
Психични нарушения	Чести	Понижено либидо, депресия
Нарушения на нервната	Много чести	Замаяност



система	Чести	Сомнолентност
Сърдечни нарушения	Чести С неизвестна честота	Инфаркт на миокарда (съобщавано е за фатален изход) <sup>a</sup> , Сърдечна недостатъчност <sup>a</sup> Удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Интерстициална белодробна болест <sup>b</sup> (съобщавано е за фатален изход)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести	Болка в областта на корема, констипация, гадене Диспепсия, флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Чести Редки	Хепатотоксичност, жълтеница, хипертрансаминаземия <sup>c</sup> Чернодробна недостатъчност <sup>d</sup> (съобщавано е за фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Редки	Алоpecia, хирзутизм/повторно израстване на коса, обрив, суха кожа, пруритус Реакция на фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести Чести	Гинекомастия и болезненост на гърдите <sup>e</sup> Ерекtilна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Чести	Астения, оток Болка в областта на гърдите
Изследвания	Чести	Повишаване на теллото

<sup>a</sup> Наблюдавани във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти и антиандрогени, използвани при лечението на карцином на простатата. Рискът се увеличава, когато бикалутамид 50 mg се използва в комбинация с LHRH агонисти, но няма очевидно увеличение на риска, когато бикалутамид 150 mg се използва като монотерапия за лечение на карцином на простатата.

<sup>b</sup> Причислени като нежелана лекарствена реакция след преглед на постмаркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на съобщаваните нежелани събития за интерстициална пневмония при рандомизирано лечение със 150 mg по време на EPC изследвания.

<sup>c</sup> Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, отзвучават или се подобряват с продължителността на терапията или след прекратяване на лечението.

<sup>d</sup> Причислени като нежелана лекарствена реакция след преглед на постмаркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на съобщаваните нежелани събития за чернодробна недостатъчност по време на EPC проучвания при пациентите от групата с открито рамо, лекувани с бикалутамид 150 mg.

<sup>e</sup> Може да бъде намалена при едновременна кастрация.

#### 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

#### 4.9 Предозиране

SE/H/1379/001-002/R/001



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: Антиандрогени, АТС код L02BB03.

Бикалутамид е нестероиден антиандроген без друга ендокринна активност. Той се свързва с андрогенните рецептори, без да активира генната експресия и по този начин инхибира андрогенния стимул. Това инхибиране води до регресия на туморите на простатата. Клинично преустановяване на лечението с бикалутамид може да доведе до антиандрогенен синдром на отнемането при част от пациентите.

Бикалутамид е рацемат, като антиандрогенната му активност се дължи почти изключително само на (R)-енантиомера.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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

(S)-енантиомерът се елиминира по-бързо от (R)-енантиомера, като последният има полуживот на елиминиране около 1 седмица.

При ежедневно приложение на бикалутамид 150 mg, неговият (R)-енантиомер кумулира приблизително десетократно в плазмата, което се дължи на дългия му полуживот.

При прилагане на бикалутамид 150 mg дневно, се наблюдават равновесни плазмени концентрации на (R)-енантиомера приблизително 22 microgram/ml. В равновесно състояние, основният активен (R)-енантиомер представлява приблизително 99 % от общо циркулиращите енантиомери.

Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, наличието на бъбречно увреждане и на леко 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 (рацемата до 96%, (R)-енантиомера > 99%) и се метаболизира активно (чрез окисление и глюкурониране). Метаболитите му се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение.

В клинично проучване е установено, че средната концентрация на (R)-енантиомер в спермата на мъже, приемащи бикалутамид 150 mg е 4,9 µg/ml. Количеството бикалутамид, което потенциално може да премине в партньорката по време на полов акт е ниско и се равнява на около 0,3 µg/kg, т.е. под необходимото, което може да предизвика промени в потомството на лабораторни животни.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

SE/H/1379/001-002/R/001



Бикалутамид е мощен антиандроген и ензимен индуктор на оксидазите със смесена функция при животни. При животни промените в таргетните органи, вкл. и туморната индукция (в Лайдиговите клетки на тестисите, щитовидната жлеза и черния дроб) се свързват с тези действия. Ензимна индукция при човека не е наблюдавана и няма такива находки като при тези с опитите с животни, които да се свързват и за които да се счита, че може да имат отношение към лечението на пациенти с диагностициран рак на простатата. Атрофията на семенните каналчета е характерен за класа на антиандрогените ефект и се наблюдава при всички видове опитни животни. В едно проучване върху плъхове пълно възстановяване на атрофията на тестисите се наблюдава 24 седмици след многократно прилагане на токсични дози в продължение на 12 месеца, докато възстановяване на репродуктивните функции се наблюдава 7 седмици след края на 11-седмичния период на прилагане. Предполага се, че период на субфебрилност или на безплодие може да се наблюдава и при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Таблетно ядро:

Лактоза монохидрат

Повидон

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат

#### Таблетно покритие:

Макрогол 3350

Поливиниллов алкохол

Талк

Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

*Само за HDPE бутилки - Да се използва до 6 месеца след отваряне.*

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от PVC/алуминиево фолио: 10, 14, 28, 30, 40, 50, 56, 84, 90, 98 и 100 таблетки.

HDPE бутилка с LDPE капачка: 10, 14, 28, 30, 40, 50, 56, 84, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

SE/H/1379/001-002/R/001



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.,  
Reykjavikurvegur 76-78,  
220 Hafnarfjordur,  
Исландия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20140290

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

Дата на първо разрешаване: 01.10.2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

SE/H/1379/001-002/R/001

