

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110410
Разрешение №	BG/MK/Mp-60082
Срок на действие №	24-08-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БИКАЛУТАМИД АКОРД 50 mg филмирани таблетки
BICALUTAMIDE ACCORD 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 56 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение 'B 50' от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на авансирал простатен карцином в комбинация с терапия с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH) 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 Бикалутамид Акорд 50 mg таблетки трябва да започне най-малко 3 дни преди започването на лечение с аналог на LHRH или по едно и също време с хирургичната кастрация.

Педиатрична популация

Бикалутамид е противопоказан при деца (вж. точка 4.3).

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).



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).

4.3 Противопоказания

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

Употребата при жени, деца и юноши е противопоказана (вж. точка 4.6).

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

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 P450 (CYP 3A4), поради което е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане с лекарства, метаболизирани предимно от CYP 3A4, вж. точки 4.3 и 4.5.

Терапията с адрогенна депривация може да доведе до удължаване на QT 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 Бикалутамид Акорд.

Антиандрогенната терапия може да причини морфологични промени в сперматозоидите. Въпреки че ефектът на бикалутамид върху морфологията на сперматозоидите не е оценен и не са докладвани такива промени при пациенти, които са приемали бикалутамид, пациентите и/или техните партньорки трябва да прилагат адекватна контрацепция по време на и за 130 дни след лечението с бикалутамид.

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 3A4, с по-слаби инхибиторни ефекти върху активността на CYP 2C9, 2C19 и 2D6.

Макар че клинични проучвания с използване на антипирин като маркер за активността на цитохром P450 (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 каналчета. Може да се наложи да се понижи дозата на тези лекарства, особено ако има данни за усилена или нежелана лекарствена реакция. За циклоспорин се препоръчва плазмените концентрации и клиничното състояние да се мониторира 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 окислението 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. Следователно се препоръчва стриктно мониториране на протромбиновото време, ако се започва терапия с бикалутамид при пациенти, които вече получават кумаринови антикоагуланти.

Тъй като лечението с андрогенна депривация може да удължи QT интервала, едновременното приложение на Бикалутамид Акорд 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, магалон,



моксифлоксацин, антипсихотици и др., трябва да бъде внимателно оценено (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква бикалутамид да повлиява способността на пациентите за шофиране и работа с машини. Въпреки това трябва да се отбележи, че понякога може да възникне сънливост. Всички пациенти, които са засегнати, трябва да действат с повишено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В тази точка, нежеланите реакции са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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	Събитие
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 (съобщавани са смъртни случаи) ⁴ Сърдечна недостатъчност



	С неизвестна честота	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 ⁵ (има съобщения за случаи с фатален изход)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка Запек Гадене
	Чести	Диспепсия Флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатотоксичност, жълтеница, хипертрансаминаземия ¹
	Редки	Чернодробна недостатъчност ² (има съобщения за случаи с фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алоpecia Хирзутизъм/повторно израстване на косми Суша кожа Пруритус Обрив
	Редки	Реакции на фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и болезненост на гърдите ³
	Чести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения
	Чести	Гръдна болка
Изследвания	Чести	Надаване на тестове



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 EPC изпитвания с бикалутамид 150 mg.
3. Може да се намали от съпътстваща кастрация.
4. Наблюдавана във фармакоепидемиологично проучване на LHRH агонисти и антиандрогени, използвани за лечение на рак на простатата. Изглежда, че рискът е повишен, когато бикалутамид е използван в комбинация с LHRH агонисти, но не е наблюдавано повишение на риска, когато бикалутамид е използван като монотерапия за лечение на рак на простатата.
5. Причислена като нежелана лекарствена реакция след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата е определена от честотата на докладваните нежелани събития за интерстициална пневмония в рандомизирания период на лечение в EPC изпитвания с бикалутамид 150 mg.

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

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора. Не съществува специфичен антидот; лечението трябва да бъде симптоматично. Диализата може да не 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 виталните показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Бикалутамид е нестроиден антиандроген, лишен от друга ендокринна активност. Той се свързва към андрогеновите рецептори, без да активира генна експресия, като не е 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 се свързва във висока степен с протеините (рацемат 96% (R)-енантиомер >99%) и се метаболизира екстензивно (чрез окисление и глюкурониране): метаболитите му се елиминират през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакви 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 50 mg таблетки, (R)-енантиомерът се натрупва около 10 пъти повече в плазмата, вследствие на дългия си полуживот.

При перорално приложение на дози от 50 mg бикалутамид таблетки са наблюдавани стационарни плазмени концентрации (steady state) на (R)-енантиомера от приблизително 9 микрограма/ml. В стационарно състояние, преимуществено активният (R)-енантиомер съставлява 99% от общото количество енантиомери в циркулацията.

Елиминиране

В клинично проучване, средната концентрация на бикалутамид в семенната течност на мъже, приемащи бикалутамид 150 mg, е била 4,9 микрограма/ml. Количеството бикалутамид, потенциално предадено на 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 мощен антиандроген и оксидазен ендимен индуктор със смесена функция при животни. смесена функция в черния дроб. Промените в целевите органи.



включително туморна индукция, при животни, са явно свързани с тази активност. Смята се, че никоя от находките в предклиничните изпитвания при животни, не е от значение за лечението на пациенти с авансирал простатен карцином.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Повидон К-30
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза Е 5
Макрогол 400
Титанов диоксид Е171

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в PVC-PVdC/алуминиеви блистери.
Бикалутамид Акорд 50 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери, в опаковки по 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 или 100 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,



Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110410

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

06/07/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2018

