

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Бикалутамид Акорд 50 mg филмирани таблетки**  
**Bicalutamide Accord 50 mg film-coated tablets**

|  |                     |
|--|---------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА            |                     |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                     |
| Към Рег. №                                     | 20110410            |
| Разрешение №                                   |                     |
| BG/MA/MP -                                     | 66659-60 30-09-2024 |
| Одобрение №                                    | /                   |

## 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 (таблетки).

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. Няма опит с употребата на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).

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). Теоретично, в този случай може да се обмисли доза от 1 таблетка през ден, но няма опит с тази употреба (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.

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 изменения и чернодробна недостатъчност са наблюдавани рядко при бикалутамид, като има съобщения и за летален изход (вж. точка 4.8).

Лечението 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.

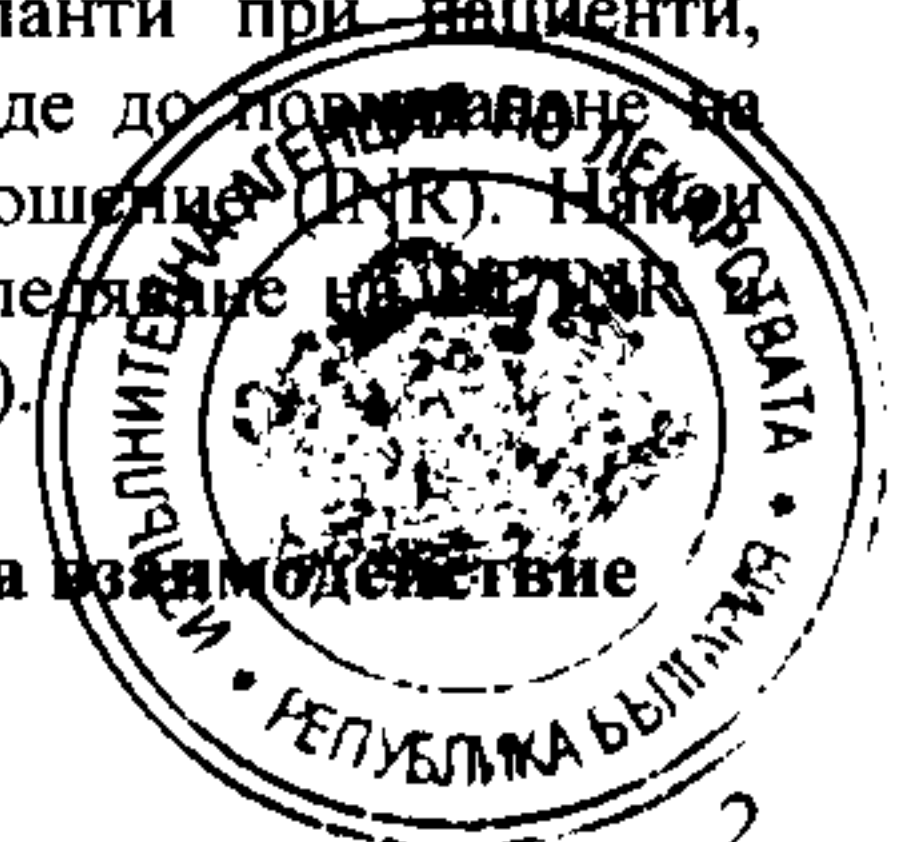
Антиандрогенната терапия може да причини морфологични промени в сперматозоидите. Въпреки че ефектът на бикалутамид върху морфологията на сперматозоидите не е оценен и не са докладвани такива промени при пациенти, които са приемали бикалутамид, пациентите и/или техните партньорки трябва да прилагат адекватна контрацепция по време на и за 130 дни след лечението с бикалутамид (вж. също точка 4.6).

Пациентите с редки наследствени проблеми непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Съобщава се за потенциране на ефектите кумариновите антикоагуланти при пациенти, получаващи едновременно терапия с бикалутамид, което може да доведе до повишаване на протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR). Някои случаи са свързани с риск от кървене. Препоръчва се внимателно проследяване на INR и трябва да се обмисли корекция на дозата на антикоагуланта (вж. точка 4.5).

#### 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 клиничните 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. Има съобщения за повишаване на протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение на кумаринови антикоагуланти с бикалутамид. Ето защо, когато бикалутамид се прилага едновременно при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, се препоръчва стриктно мониториране на PT/INR и да се има предвид коригиране на дозата на антикоагуланта (вж. точка 4.4).

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), метадон, 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**

##### **Бременност**

Бикалутамид е противопоказан при жени и не трябва да се дава на бременни.

##### **Кърмене**

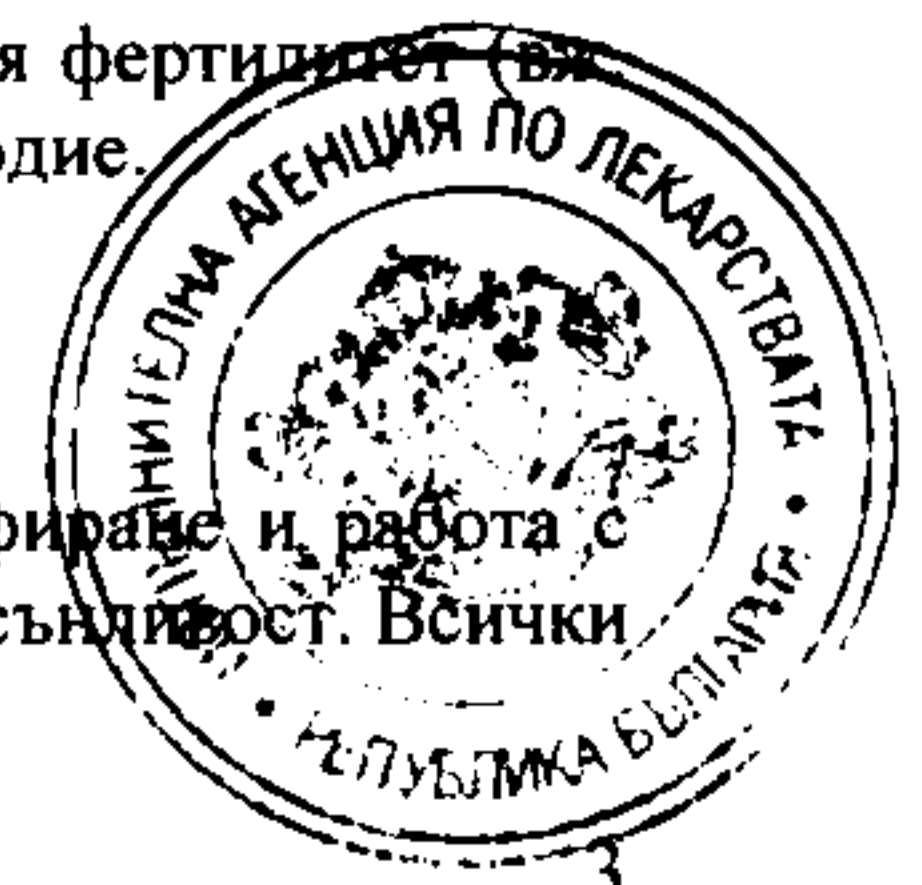
Бикалутамид е противопоказан в периода на кърмене.

##### **Фертилитет**

В проучванията при животни е наблюдавано обратимо увреждане на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). При човека може да се очаква период на субфертилитет или безплодие.

#### **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.

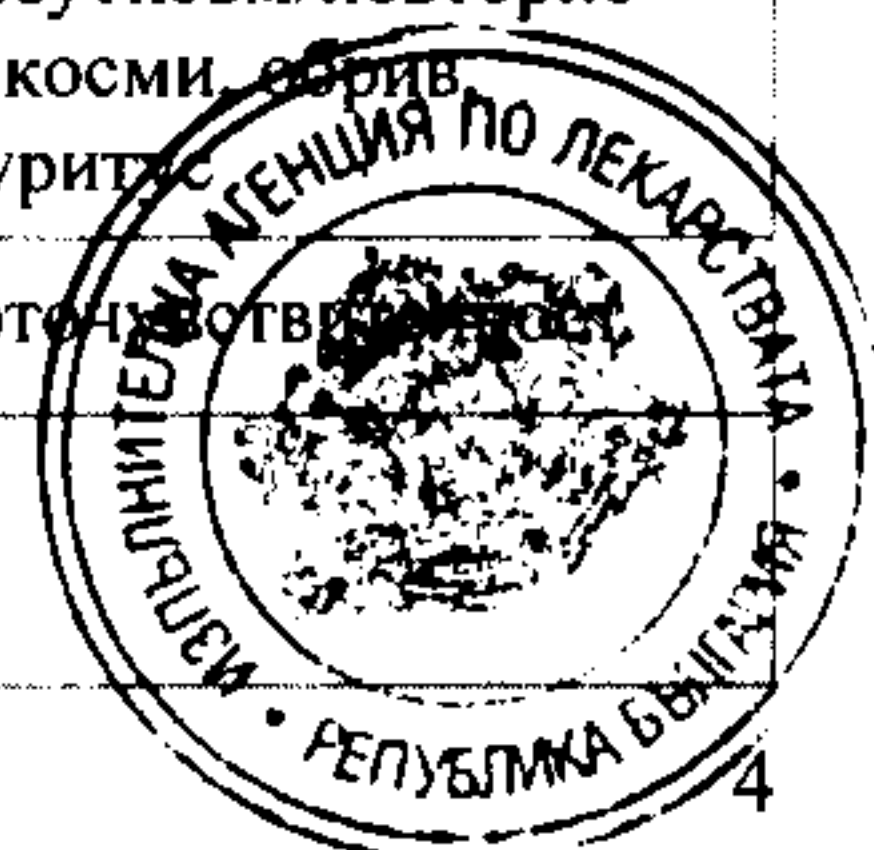


#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В тази точка, нежеланите реакции са дефинирани по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1\ 000$ ); 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) <sup>1</sup><br>Сърдечна недостатъчност <sup>1</sup> |
|  | 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 (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 <sup>2</sup>  |
|  | Редки                | Чернодробна недостатъчност <sup>3</sup> (има съобщения за случаи с фатален изход)                     |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Чести                | Алоpecia, хирзутизъм/повторно израстване на косми, обрив, суха кожа, пруритис                         |
|  | 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 <sup>4</sup> |
|  | Чести       | Еректилна дисфункция                               |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение   | Много чести | Астения  |
|  | Чести       | Гръдна болка                                       |
| Изследвания  | Чести       | Наддаване на тегло                                 |

1. 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.
2. Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, изчезващи или подобряващи се при продължителна терапия или последващо прекратяване на терапията.
3. Чернодробна недостатъчност се наблюдава в редки случаи при пациенти, лекувани с бикалутамид, но причинно-следствената връзка не е установена със сигурност. Трябва да се има предвид редовно проследяване на чернодробната функция (вж. също точка 4.4).
4. Може да се намали от съпътстваща 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.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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

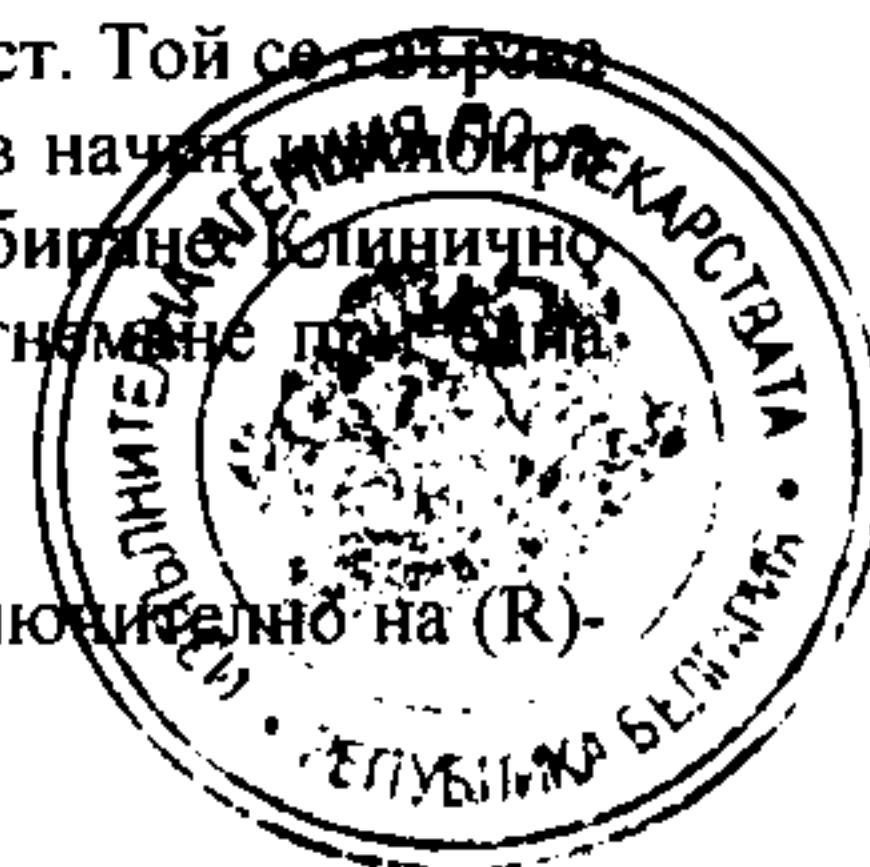
#### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Хормонални антагонисти и свързани средства, антиандрогени, АТС код: L02BB03.

#### 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 дължи почти изключително на (R)-енантиомера.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бикалутамид се абсорбира добре, но бавно 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. След екскреция чрез жлъчката се извършва хидролиза на глюкурониди. В урината се открива малко количество непроменен бикалутамид.

### 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

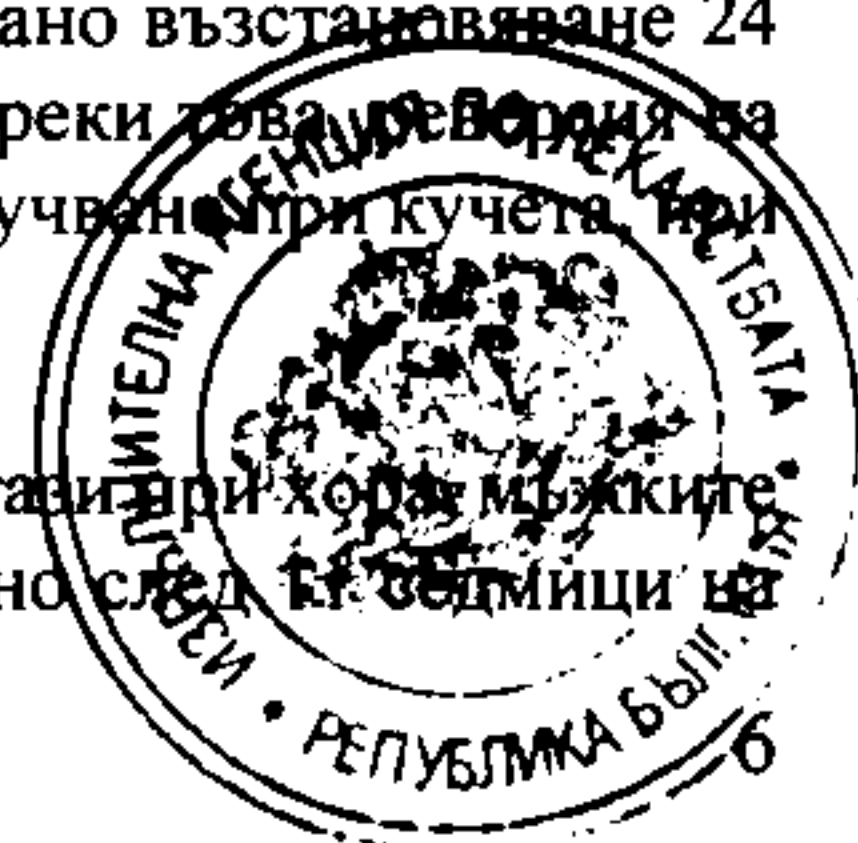
Фармакокинетиката на (R)-енантиомера не се повлиява от възрастта, бъбрено увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане. Има данни, че при индивиди с тежко чернодробно увреждане (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е мощен антиандроген и индуктор на ензима оксидаза със смесена функция при животни. В допълнение към промените в таргетните органи, при животните са наблюдавани тумори на щитовидната жлеза. Съотносимостта при хора е неизвестна.

Атрофията на семенните тубули на тестисите е очакван ефект на класа при антиандрогените и е наблюдавана за всички изследвани животински видове. Реверсия на тестикуларната атрофия се наблюдава 4 месеца след завършване на дозирането в 6-месечно проучване при плъхове с експозиция на бикалутамид, релевантна на тази при хора. Не е наблюдавано възстановяване 24 седмици след завършване на дозирането след 12-месечно проучване. Въпреки това, реверсия на тестикуларната атрофия се наблюдава на 6-тия месец след 12-месечно проучване при кучета, при експозиция 3 до 7 пъти надвишаваща тази при хора.

В проучване за фертилитета с експозиция на бикалутамид, релевантна на тази при хора, мъжките плъхове са имали удължено време до успешно чифтосване непосредствено след 12 седмици на



дозирание; реверсия е наблюдавана след 7 седмици след прекъсване на дозирането.

## **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 лекарствен 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**

Reg.№ 20110410



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

Дата на първо разрешаване: 06.07.2011 г.

Дата на последно подновяване: 27.09.2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2024 г.

