

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАЛУТИД 50 mg филмирани таблетки
CALUTIDE 50 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Ред. № 20080187

Разрешение № 1 - 23669, 14 - 10 - 2013

Собрание № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: лактозаmonoхидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, кръгла двойноизпъкнала, филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Калутид е показан за лечение на напреднал рак на простатата в комбинация с аналог на LHRH или оперативна кастрация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Лечението с бикалутамид трябва да започне поне 3 дни преди започването на лечението с аналога на LHRH или по едно и също време с хирургична кастрация.

Деца и юноши: бикалутамид не е показан при деца и юноши.

Бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при 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 при пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане може да се наблюдава повишено натрупване (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бикалутамид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Употребата при жени, деца и юноши 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. Денните 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.

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

Липсват данни за никакви фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия между бикалутамид и LHRH аналоги.

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 съществащата 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 мониторират стриктно след започване или прекратяване на терапия с бикалутамид.



Трябва да се подхожда с повищено 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. Следователно се препоръчва стриктно мониториране на протромбиновото време, ако се започва терапия с бикалутамид при пациенти, които вече получават кумаринови антикоагуланти.

4.6 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 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 повищено внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития се подреждат по честота 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 (докладвани са смъртни случаи) ⁴ , Сърдечна недостатъчност ⁴
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест ⁵ (има съобщения за случаи на 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 на фатален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алопеция Хирзутизъм/повторно израстване на косми Суха кожа Пруритус Обрив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много чести	Гинекомастия и болезненост на гърдата ³
	Чести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения



	Чести	Гръден болка
Изследвания	Чести	Наддаване на тегло

1. Чернодробните промени рядко са тежки и често са преходни, изчезващи или подобряващи се при продължителна терапия или последващо прекратяване на терапията (вж. точка 4.4)
2. Изброена като нежелана лекарствена реакция, след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата се определя от честотата на докладваните нежелани лекарствени реакции на чернодробна недостатъчност при пациенти, получаващи лечение в открити практически центрове, основани на научни доказателства (EPC), свързани 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. Рискът изглежда 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. Изброена като нежелана лекарствена реакция, след преглед на пост-маркетинговите данни. Честотата се определя от честотата на докладваните нежелани лекарствени реакции на интерстициална пневмония в рандомизиран период на лечение от 150 mg в открити практически центрове, основани на научни доказателства (EPC).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Тъй като бикалутамид спада към анилидините съединения, съществува теоретичен риск от развитие на метхемоглобинемия. Метхемоглобинемия е наблюдавана при животни след предозиране. Това означава, че пациент с остра интоксикация може да има цианоза. 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 виталните показатели.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормонални антагонисти и свързани средства, нестероидни антиандрогени,
ATC код: L02 BB03.

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

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

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 таблетки. В стационарно състояние преимуществено активният (R)-енантиомер съставя 99% от общото количество енантиомери в циркулацията.

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

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

В едно клинично проучване средната концентрация на бикалутамид в семенната течност на мъже, получаващи бикалутамид 150 mg, е 4,9 микрограма/ml. Количество 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е чист и мощен антагонист на андрогените 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, неоплазии или рак на чернодробните и Лайдиговите клетки; смущение в секуналната 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.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Лактозаmonoхидрат
Кросповидон (микронизиран)
Повидон
Царевично нишесте
Натриев лаурил сулфат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид колоиден безводен
Филмирано покритие:
Опадрай Y-1-7000 бял
Дестилирана вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в PVC/алуминиеви блистери

Калутид 50 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери в опаковка от по 10.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

МС ФАРМА АД
Ул. „Земляне“ № 35
София 1618
България

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080187

**9 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

17.09.2008

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.03.2013

