

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bicalan 150 mg, film coated tablets  
Бикалан 150 mg, филмирани таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg бикалутамид (bicalutamide).  
Помощни вещества: съдържа 181 mg лактоза монохидрат  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с надпис ВСМ 150 от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Бикалан 150 mg е показан за самостоятелно или комбинирано, с радикално отстраняване на простатната жлеза или лъчетерапия, лечение на напреднал рак на простатата с повишен риск от прогресия на заболяването (вж. точка 5.1).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително и в напреднала възраст: 150 mg (1 таблетка), един път дневно, приета по едно и също време (обикновено сутрин или вечер).

Деца и юноши: Бикалутамид не е показан при деца и възрастни.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност.

Лечението продължава най-малко 2 години.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с използване на бикалутамид при пациенти с тежко бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага коригиране на дозата при болни с леко чернодробно увреждане. Възможно е, при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, да се наблюдава кумулиране на лекарствения продукт (вж. точка 4.4).

#### 4.3 Противопоказания

Бикалутамид е противопоказан при жени и деца.



Бикалутамид 150 mg не трябва да се използва при пациенти със свръхчувствителност към бикалутамид или към някое от помощните вещества.

Бикалутамид не трябва да се прилага съвместно с терфенадин, астемизол или цизаприд (вж. точка 4.5).

Бикалутамид не трябва да се използва в случаи на тежко чернодробно увреждане.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Бикалутамид се метаболизира екстензивно в черния дроб. Наличните данни показват, че елиминацията може да е забавена при пациенти с тежко чернодробно увреждане, което може да доведе до увеличена кумулация на активното вещество. При болни с умерено до тежко чернодробно увреждане е необходимо бикалутамид да се прилага внимателно. Препаратът е противопоказан при болни с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Рядко се наблюдават тежки чернодробни увреждания при употреба на този продукт. В такива случаи, лечението с бикалутамид трябва да се прекрати.

Трябва да се има предвид необходимостта от периодичен контрол на чернодробната функция, поради възможност за поява на чернодробни изменения. Очаква се повечето изменения да се появят през първите 6 месеца от лечението с бикалутамид.

При прогресия на заболяването, едновременно с повишаването на стойностите на PSA, трябва да се помисли за преустановяване на лечението с бикалутамид.

Тъй като няма опит с употребата на бикалутамид при пациенти с тежко чернодробно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), при тези пациенти бикалутамид трябва да се използва винаги много внимателно.

Оказва се, че бикалутамид потиска цитохром P450 (CYP 3A4) и затова трябва да се внимава, когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP 3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5).

При болни със сърдечни заболявания се препоръчва периодичен контрол на сърдечната функция.

Този лекарствен продукт 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**

При проведени *in vitro* проучвания е установено, че R-енантиомерът на бикалутамид действа като инхибитор на CYP 3A4 и има по-слаб инхибиращ ефект върху активността на CYP 2C9, CYP 2C19 и 2D6.

Въпреки, че при проведени *in vitro* проучвания е установена тенденция за инхибиране на 3A4 от бикалутамид, редица клинични изпитвания показват, че е малко вероятно, за повечето лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450, степента на този ефект да има особено клинично значение.



Независимо от това, за лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират в черния дроб, инхибирането на CYP 3A4 в резултат на действието на бикалутамид може да е от значение. Ето защо, едновременното използване на терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказано.

Трябва да се внимава при едновременно прилагане на бикалутамид със съединения като циклоспорин и калциеви антагонисти. Може да се наложи редуциране на дозата на тези лекарствени продукти, особено при наличие на доказателство за засилен ефект или нежелани реакции. За циклоспорин се препоръчва строг контрол на плазмените концентрации и клиничните показатели след започване или прекратяване на лечението с бикалутамид.

Трябва да се внимава при прилагане на бикалутамид при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които инхибират процесите на оксидация в черния дроб, например циметидин и кетоконазол. Това може да стане причина за повишени плазмени концентрации на бикалутамид, което теоретично може да доведе до повече нежелани реакции.

Проучвания *in vitro* показват, че бикалутамид може конкурентно да измести кумариновия антикоагулант варфарин от мястото му на свързване с протеините. Ето защо се препоръчва редовно проследяване на протромбиновото време след започване на лечение с бикалутамид при пациенти, които вече приемат кумаринови антикоагуланти.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Бикалутамид е противопоказан при жени и затова не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене.

#### Фертилитет

При проучвания при опитни животни е установено обратимо увреждане на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). При мъже трябва да се приеме, че е налице известен период на намален или липсващ фертилитет.

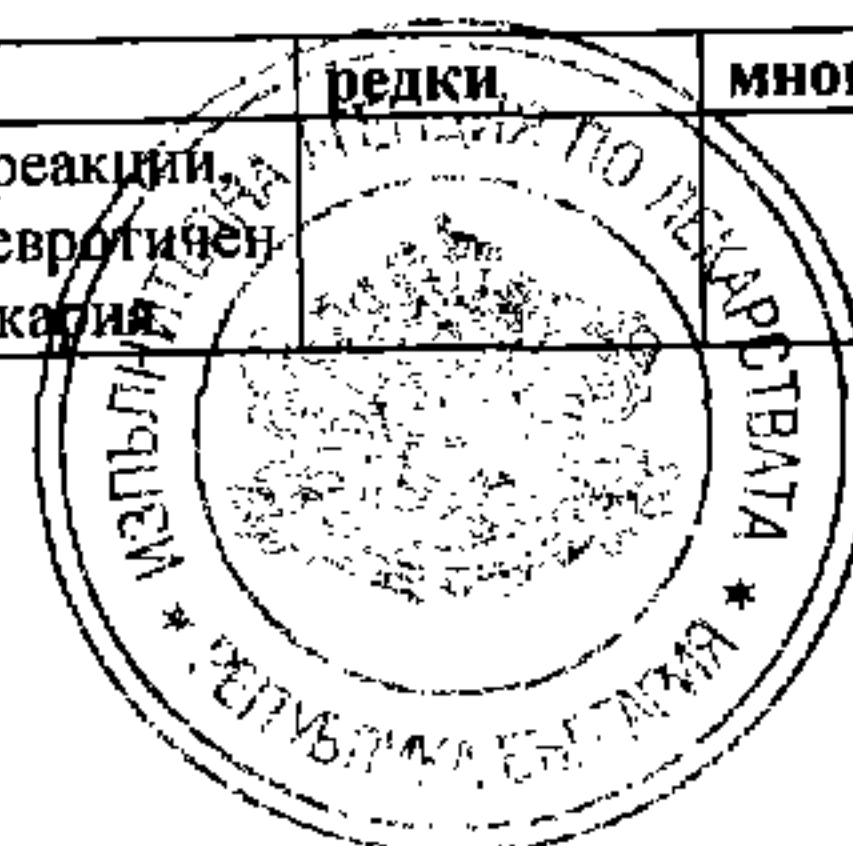
#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е бикалутамид да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, трябва да се има предвид, че рядко може да се появят замаяност или сънливост. В такива случаи, пациентите трябва да внимават особено много.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя, като: много чести ( $\geq 1/10$  от лекуваните пациенти), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$  от лекуваните пациенти), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$  от лекуваните пациенти), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $1/1\ 000$  от лекуваните пациенти), много редки ( $< 1/10\ 000$  от лекуваните пациенти).

Система Орган Клас	Честота				
	много чести	чести	нечести	редки	много редки
Нарушения на имунната система			Алергични реакции вкл. ангионевротичен едем и уртикария		





Система Орган Клас	Честота				
	много чести	чести	нечести	редки	много редки
Психични нарушения			Депресия		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Интерстициална белодробна болест		
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене		Повръщане	
Хепато-билиарни нарушения		Чернодробни промени (повишени нива на трансаминази те, холестаза, жълтеница) <sup>2)</sup>			Чернодробна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чувствителност на гърдите <sup>1)</sup> Гинекомастия <sup>1)</sup>				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Сухота на кожата	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Горещи вълни <sup>1)</sup>	Астения Сърбеж			

<sup>1)</sup> Може да се облекчи с едновременна кастрация.

<sup>2)</sup> Чернодробните промени обикновено не са тежки и често отзвучават или се подобряват по време на терапевтичния курс или слез преустановяване на лечението.

Освен посочените нежелани лекарствени реакции, при проведени клинични изпитвания по време на лечение с бикалутамид с/без LHRH аналог, са установени следните нежелани реакции (според изследователите, потенциални нежелани лекарствени реакции с честота  $\geq 1/100$ ).

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Анемия

Много редки: Тромбоцитопения

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Захарен диабет, наддаване на тегло

Нечести: Анорексия, хипергликемия, загуба на тегло

#### Нарушения на нервната система

Чести: Световъртеж, безсъние

Нечести: Сомнолентност



### Сърдечни нарушения

Много редки: Сърдечна недостатъчност, ангина пекторис, проводни дефекти, вкл. удължаване на PR и QT-интервалите, аритмия и неспецифични промени в ЕКГ

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея

### Стомашно-чревни нарушения

Чести: Запек

Нечести: Сухота в устата, диспепсия, флатуленция

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, изпотяване, хирзутизъм

Нечести: Алопеция

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Никтурия

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: намалено либидо, еректилна дисфункция импотентност

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: Оток, общо болка, болка в таза, тръпки

Нечести: Коремна болка, болка в гръдния кош, главоболие, болки в гърба и врата.

## **4.9. Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране. Тъй като бикалутамид е анилидно съединение, съществува теоретичен риск от развитие на метхемоглобинемия. Такава е наблюдавана при опитни животни след предозиране. Съответно, пациентът с остра интоксикация може да е цианотичен. Не е известен специфичен антидот; лечението трябва да бъде симптоматично. Малко е вероятна ползата от провеждане на хемодиализа, тъй като бикалутамид се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не се отделя в непроменен вид в урината. Прилагат се общи поддържащи мерки и често проследяване на виталните показатели.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код: L02BB03

Фармакотерапевтична група: антиандроген, цитостатик

Бикалутамид е нестероиден антиандрогенен продукт 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. От клинична гледна точка, при някои пациенти, прекъсването на лечението може да доведе до манифестиране на синдром на отвикване от антиандрогена.



Бикалутамид е рацемат с антиандрогенната активност, която се дължи почти изключително само на R-енантиомера.

При комбиниран анализ на 3 плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, в които са включени 8 113 пациента, е проучен ефектът на бикалутамид 150 mg, приложен като средство за незабавна хормонална терапия или като допълнително средство за лечение на радикална простатектомия или лъчетерапия (предимно използване на външно облъчване), при лечение на локализиран (T1-T2, N0 или NX, M0) или локално адвансирал (T3-T4, всички N, M0; T1-T2, N+, M0) не-метастазиращ тумор на простатата. В периода на проследяване със средна продължителност 7,4 години е отбелязана фактическа прогресия на заболяването при 27,4% от болните, третирани с бикалутамид и при 30,7% от пациентите, приемали плацебо.

При повечето пациенти е отбелязано намаляване на риска от фактическа прогресия на заболяването, което е особено изразено при болните с увеличен риск от прогресия на заболяването. По тази причина, клиницистите биха могли да преценят, че при пациенти, при които е налице нисък риск от прогресия на заболяването, преди всичко при използване на лекарствения продукт като допълнителна терапия след радикално отстраняване на простатната жлеза, е уместно отлагане на хормоналното лечение до поява на прогресия на признаците на заболяването.

При проведеното проследяване в продължение на средно 7,4 години, не е установена разлика в преживяемостта, като е отбелязана смъртност от 22,9% (HR=0,99; 95% интервал на достоверност 0,91 до 1,09). При някои анализи на подгрупите, обаче, са отбелязани някои очевидни тенденции.

Данните за общата преживяемост без прогресия на заболяването за пациенти с локално адвансирало заболяване са обобщени в следните таблици:

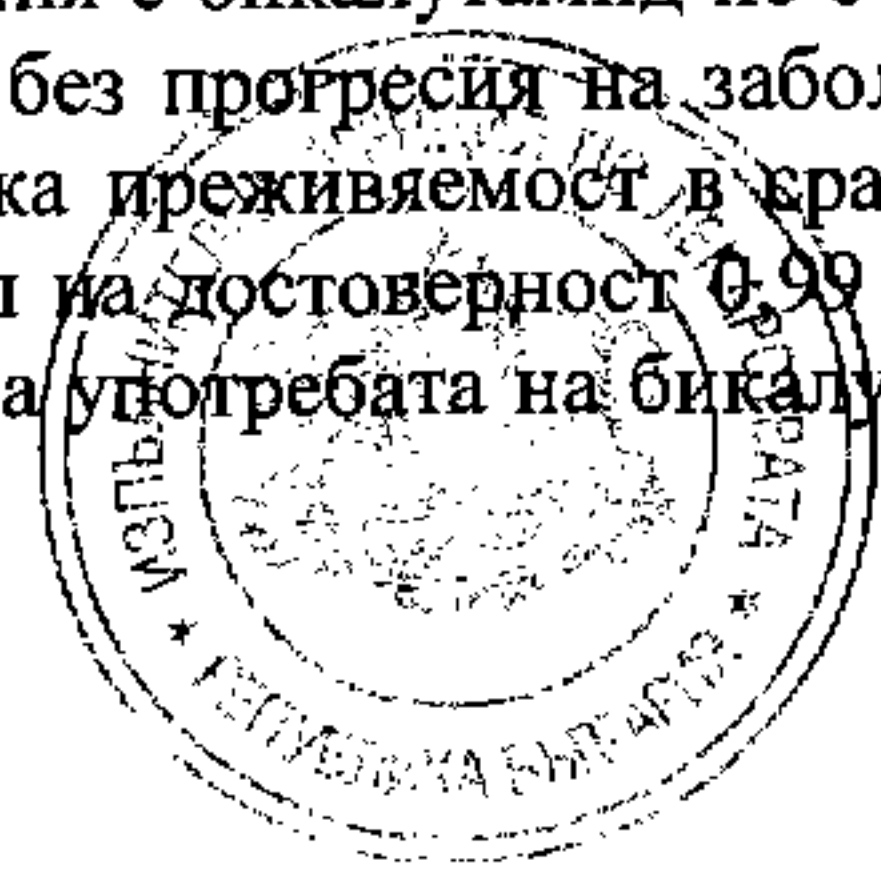
**Таблица 1 Преживяемост без прогресия на заболяването при подгрупа с локално адвансирало заболяване**

Анализиран контингент	Прояви (%) при пациенти, третирани с бикалутамид	Прояви (%) при пациенти, третирани с плацебо	Съотношение на риска (интервал на достоверност 95%)
Изчаквателно поведение	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 до 0,73)
Лъчетерапия	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 до 0,78)
Радикална простатектомия	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 до 0,91)

**Таблица 2 Обща преживяемост при подгрупа с локално адвансирало заболяване**

Анализиран контингент	Смъртност (%) при пациенти третирани с бикалутамид	Смъртност (%) при пациенти третирани с плацебо	Съотношение на риска (интервал на достоверност 95%)
Изчаквателно поведение	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 до 1,01)
Лъчетерапия	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 до 0,95)
Радикална простатектомия	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 до 1,39)

При пациенти с локализирано заболяване на монотерапия с бикалутамид не е отчетена значителна разлика по отношение на преживяемостта без прогресия на заболяването. При тези пациенти е отбелязана тенденция за по-ниска преживяемост в сравнение с болните, третирани с плацебо (HR=1,16; 95% интервал на достоверност 0,99 до 1,37). Като се има предвид това, съотношението полза-риск за употребата на бикалутамид се счита за неблагоприятно при този контингент болни.





Ефективността на бикалутамид 150 mg за лечение на локализиран напреднал, неметастазиран карцином, при който е показано първоначално хормонално лечение, е преценен отделно посредством метаанализ при две проучвания, в които са включени 480 пациента с нелекуван до този момент неметастазиран простатен карцином (M0). При смъртност 56% не е отбелязана статистически значима разлика, както по отношение на преживяемостта при заболяването (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669), така и спрямо продължителността на периода от време до прогресиране на заболяването (HR=1,20 (CI=0,96-1,51), p=0,107) между групите лекувани с бикалутамид и тестектомия. Отбелязана е обща тенденция в полза на терапията с бикалутамид 150 mg спрямо тестектомията по отношение качеството на живот със статистически значими разлики по отношение на половото влечение (p=0,029) и физическата годност (p=0,046).

При комбиниран анализ на две клинични проучвания, обхващащи 805 пациента с нелекуван до този момент метастазиращ (M1) карцином на простатата с очаквана смъртност от 43%, е установено, че лечението с бикалутамид 150 mg е по-малко ефективно от тестектомията по отношение на преживяемостта (HR=1,30; интервал на достоверност 1,04-1,65), посредством което е определена разлика до 42 дни, при среден период на преживяемост от 2 години.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Бикалутамид се резорбира добре след перорално приложение. Няма данни за клинично-значим ефект на храната върху неговата бионаличност.

S-енантиомерът се отделя по-бързо в сравнение с R-енантиомера, който има полуживот на елиминиране около 1 седмица.

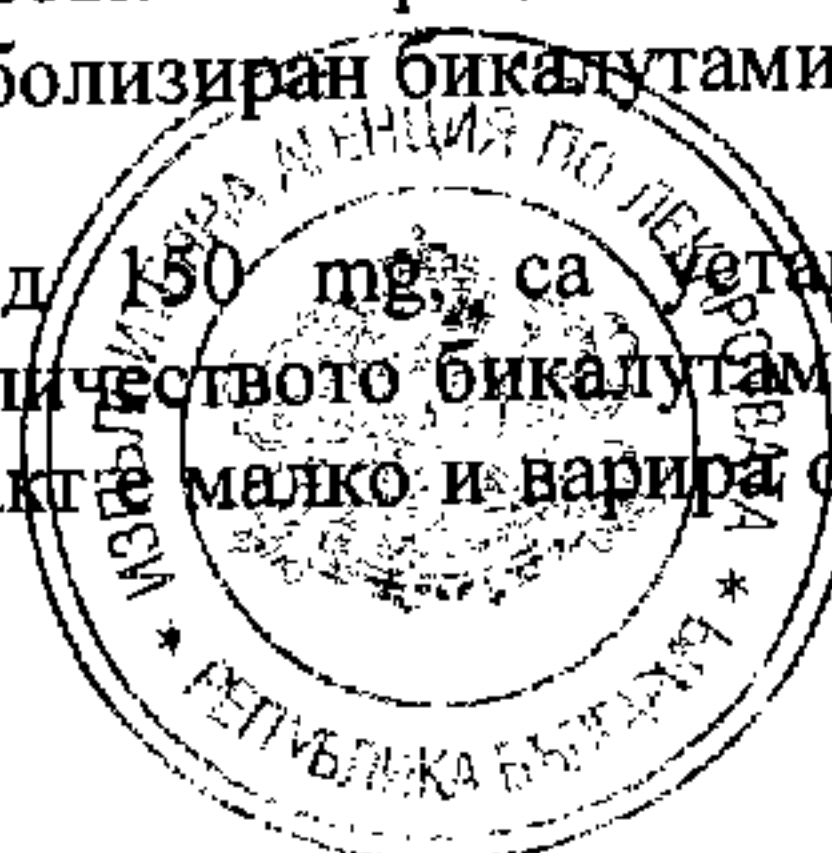
При редовно ежедневно прилагане на бикалутамид, плазмената концентрация на R-енантиомера е десет пъти по-висока от тази на S-енантиомера поради дългия полуживот на елиминиране.

При дневна доза от 150 mg бикалутамид са установени равновесни плазмени концентрации на R-енантиомера от около 22 µg/ml. При достигане на равновесните плазмени концентрации, основният активен R-енантиомер представлява около 99% от общо циркулиращите енантиомери, което е от основно значение за терапевтичния ефект.

Фармакокинетиката на R-енантиомера не се повлиява от възрастта, състоянието на бъбреците или наличието на леко до умерено чернодробно увреждане. Установено е, че при пациенти с тежко чернодробно увреждане, R-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата.

Бикалутамид се свързва във висока степен с плазмените протеини (рацемат 96%, R-бикалутамид 99,6%) и се метаболизира активно (чрез окисление и глюкоронизация).: Метаболитите се отделят през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакво съотношение. След излъчване в жлъчката, настъпват процеси на хидролиза на глюкоронидите. Рядко се открива наличие на метаболизиран бикалутамид в урината.

В спермата на мъже, лекувани с бикалутамид 150 mg, са установени средни концентрации на R-бикалутамид от 4,9 µg/ml. Количеството бикалутамид, което може да премине в женския организъм при полов контакт, е малко и варира около 0,3 µg/kg.



Това количество е по-малко от това, което може да предизвика промени в потомството на опитни животни.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Бикалутамид е пречистен мощен андрогенен рецепторен антагонист при опитни животни и хора. Основното вторично фармакологично действие е индукция на CYP450 зависимите оксидази със смесена функция в черния дроб. Не е наблюдавана ензимна индукция при хора. Промените в прицелните органи, включително туморната индукция (клетки на Лайдиг, щитовидна жлеза, черен дроб) при животни са ясно свързани с първичното и вторичното фармакологично действие на бикалутамид. Не е наблюдавана ензимна индукция при хора и нито едно от тези открития не се смята за клинично значимо при лечение на пациенти с рак на простата. Атрофия на семенните каналчета е предвиждания ефект при прием на антиандрогени и е наблюдаван при всички опитни животни. Пълна обратимост на тестикуларната атрофия е наблюдавана 24 седмици след 12 месечно изпитване с многократни дози при плъхове, въпреки че функционална обратимост е наблюдавана при проучвания за репродуктивност 7 седмици след приключване на 11 седмичен период на третиране с определени дози. При хората трябва да се предвиди период на субфертилитет или безплодие. Проучванията за генна токсичност не показват наличие на мутагенен потенциал на бикалутамид.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

*Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат

Повидон К-29/32

Кросповидон

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

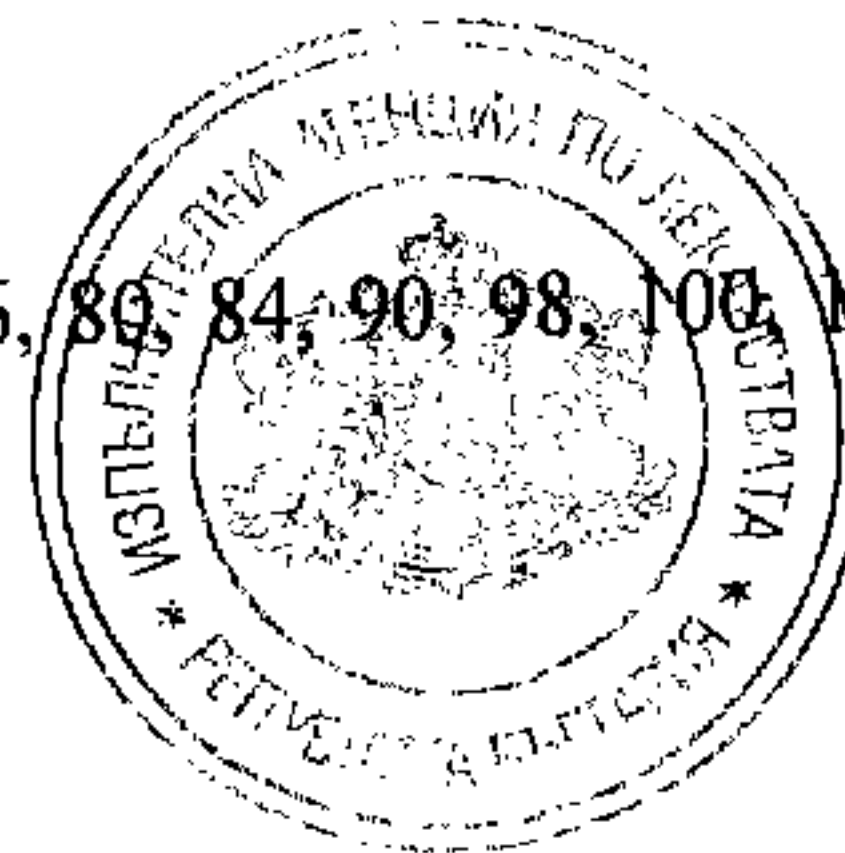
### **6.4. Специални условия на съхранение.**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/AL блистер в кутия.

Опаковката съдържа 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 или 280 филмирани таблетки.





Възможно е да не се предлагат всички големини на опаковката.

**6.6. Специфични предпазни мерки при работа и изхвърляне**  
Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gerot Pharmaceutika Ges.m.b.H  
Arnethgasse 3  
A-1160 Vienna  
Австрия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

юли / 2008

