

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бикалодекс 50 mg филмирани таблетки
Bicalodex 50 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg бикалутамид (bicalutamide).
За помощни вещества виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Филмираните таблетки са бели до кремави, овални, двойноизпъкнали, върху едната повърхност има знак 'B 50', а другата повърхност е гладка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал рак на простата в комбинация с лечение с аналог на LHRH или оперативна кастрация

Лекарственият продукт е предназначен за възрастни мъже.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни мъже, включително в напреднала възраст: приема се по една таблетка от 50 mg веднъж дневно, винаги по едно и също време на деня (обикновено сутрин или вечер).
Лечението с бикалутамид трябва да бъде започнато най-малко 3 дни преди началото на терапията с аналог на LHRH или едновременно с оперативната кастрация.

Деца: бикалутамид е противопоказан за употреба при деца.

Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане: Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко увреждане на черния дроб. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане лекарственото вещество може да кумулира в по-висока степен (виж т.4.4).

4.3 Противопоказания

Бикалутамид е противопоказан при деца и жени.

Бикалутамид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някое от веществата, което влиза в състава на таблетката.

Приложението на бикалутамид едновременно с терфенадин, астемизол и цизаприд е противопоказано.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бикалутамид се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Елиминирането на бикалутамид може да бъде забавено при лица с тежко чернодробно увреждане и това би могло да доведе до



повишена кумулация на бикалутамид. Поради това бикалутамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Редовно трябва да се изследва чернодробната функция поради възможност от промени в стойностите на чернодробните параметри. Повечето от тези случаи се появяват през първите шест месеца от започване на терапията.

Рядко са наблюдавани сериозни чернодробни промени, но ако промените са тежки, лечението с бикалутамид трябва да се прекрати.

Бикалутамид инхибира ензимната система цитохром P450 (CYP 3A4), така че едновременното приложение с лекарства, метаболизирани предимно от CYP 3A4, изискват специално внимание. При пациенти с обективна прогресия на заболяването и с повишено PSA терапията с бикалутамид трябва да бъде преустановена.

Филмираните таблетки съдържат лактоза монохидрат. Неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Няма данни за каквито и да било фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия между бикалутамид и аналози на LHRH.

Проучвания *in vitro* са показали, че R-бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4, с по-слаби инхибиращи ефекти върху CYP 2C9, 2C19 и активност на 2D6.

Макар че са проведени клинични проучвания с използване на антипирин като маркер за активността на системата цитохром P450, не е доказан потенциал на бикалутамид за взаимодействие. Средното експониране на мидазолам (AUC) обаче е било увеличено с 80 % след едновременно приложение с бикалутамид за период от 28 дни. Такова увеличение може да бъде сериозно за лекарства с тесен терапевтичен индекс. По тази причина е противопоказано едновременното приложение с терфенадин, астемизол и цизаприд, а повишена предпазливост трябва да се проявява при употреба заедно с циклоспорин и калциеви антагонисти. Необходимо е да се намалят дозите, главно ако се появи потенциране на ефекта или нежелани реакции на лекарствените вещества.

При прилагане на циклоспорин е необходимо редовно мониториране на плазмените нива и клиничното състояние на пациента в началото на лечението с бикалутамид и след неговото прекратяване.

Трябва да се проявява повишено внимание при предписване на бикалутамид с други лекарства, които могат да потиснат оксидацията на лекарството, напр. кетоконазол или циметидин. В такъв случай е възможно да се повишат плазмените нива на бикалутамид, което да доведе до засилена поява на нежелани реакции.

Проучвания *in vitro* са показали, че бикалутамид може да измести кумариновия антикоагулант варфарин от мястото му на свързване с протеините. Поради това при започване на терапия с бикалутамид при пациенти, които вече са на лечение с кумаринови антикоагуланти се препоръчва строго да се следи протромбиновото време.

4.6 Бременност и кърмене

Бикалутамид е противопоказан за употреба при жени и не трябва да се прилага на бременни или кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

До колкото е известно бикалутамид не повлиява способността за шофиране на моторни превозни средства или работа с машини. В отделни случаи е възможна появата на сънливост, поради което е необходима повишена предпазливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

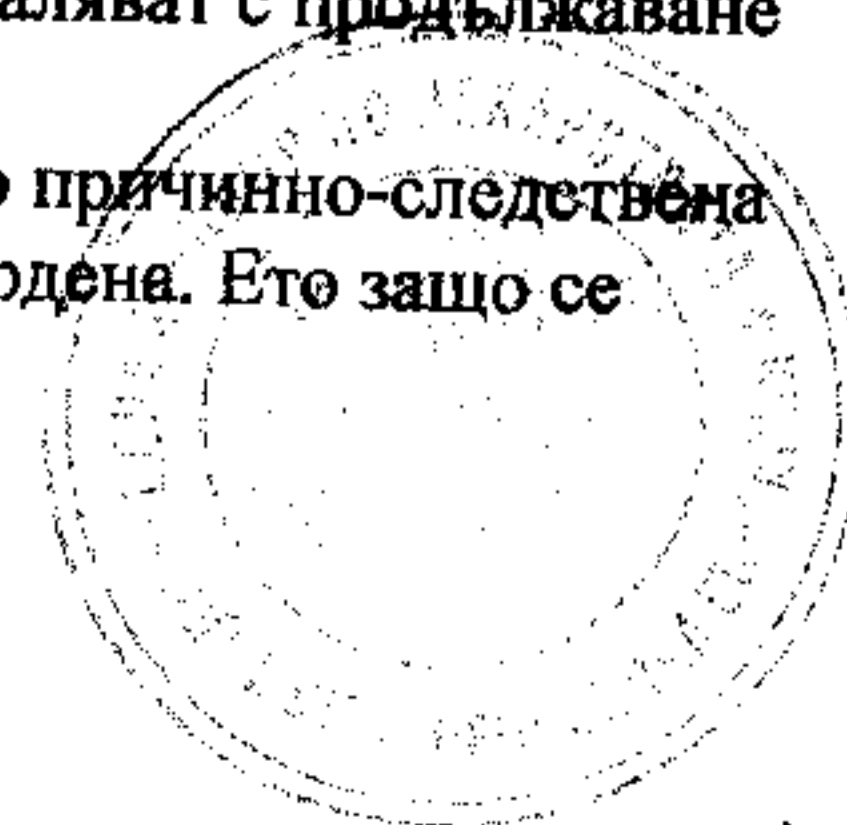


По правило бикалутамид се понася добре и в малко случаи терапията е била преустановена заради нежелани реакции.

Честота на нежеланите реакции

Честота	Системо-органи класов	Реакция
Много чести ($\geq 10\%$)	Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Засилена болезненост на гърдите ¹ Гинекомастия ¹
	Общи нарушения	Топли вълни ¹
Чести ($\geq 1\%$ и $<10\%$)	Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене
	Хепато-билиарни нарушения	Чернодробни изменения (повишени нива на трансаминазите, холестаза и жълтеница) ²
	Общи нарушения	Астения Сърбеж
Нечести ($\geq 0.1\%$ и $<1\%$)	Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включвайки ангионевротичен едем и уртикария.
	Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Интерстициални белодробни заболявания
Редки ($\geq 0.01\%$ и $<0.1\%$)	Стомашно-чревни нарушения	Повръщане
	Нарушения на кожата и подкожната тъкан Хепато-билиарни нарушения	Суха кожа Чернодробна недостатъчност ³

1. Може да се намалят ако се комбинират с кастрация
2. Чернодробните промени често са преходни и изчезват или намаляват с продължаване на терапията или спират след прекъсване на терапията.
3. Много рядко е съобщавано за чернодробна недостатъчност, но причинно-следствена връзка с употребата на бикалутамид досега не е била ясно потвърдена. Ето защо се препоръчват редовни изследвания на чернодробната функция.



Рядко са наблюдавани сърдечно-съдови ефекти като стенокардия, сърдечна недостатъчност, проводни нарушения, включително удължаване на интервалите PR и QT, аритмия и неспецифични промени на ЕКГ. Рядко е докладвано за тромбоцитопения.

В допълнение, при клинични проучвания са докладвани следните нежелани реакции (с честота $\geq 1\%$) по време на лечение с бикалутамид и аналог на LHRH. Не е установена причинно-следствена връзка на тези прояви, тъй като някои от тях са докладвани често при пациенти в напреднала възраст.

Сърдечно-съдова система: сърдечна недостатъчност

Гастроинтестинална: анорексия, сухота в устата, диспепсия, запек, флатуленция

Централна нервна система: замаяване, безсъние, сънливост, понижено либидо

Дихателна система: диспнея

Уро-генитална: импотентност, никтурия

Кожна и придатъци: алопеция, кожен обрив, изпотяване, хирзутизъм

Метаболизъм и хранене: хипергликемия, захарен диабет, едем, наддаване или спадане на теглото.

Общи: коремна болка, болка в гръдния кош, болка в таза или друга болка, главоболие, втрисане

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при хора. Няма специфичен антидот и лечението е симптоматично. Диализата не е ефективна. Показана е обща поддържаща терапия, включително мониториране на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиандроген, цитостатик

АТС код: L02BB 03

Бикалутамид е нестероиден антиандроген, лишен от друга ендокринна активност. Свързва се с андрогенните рецептори без активиране на генните експресии и по този начин инхибира андрогенния стимул. Резултатът от тази инхибиция е регресия на туморите на простатата.

Бикалутамид е рацемат с антиандрогенен ефект, който е концентриран почти изключително при неговия (R)-енантиомер.

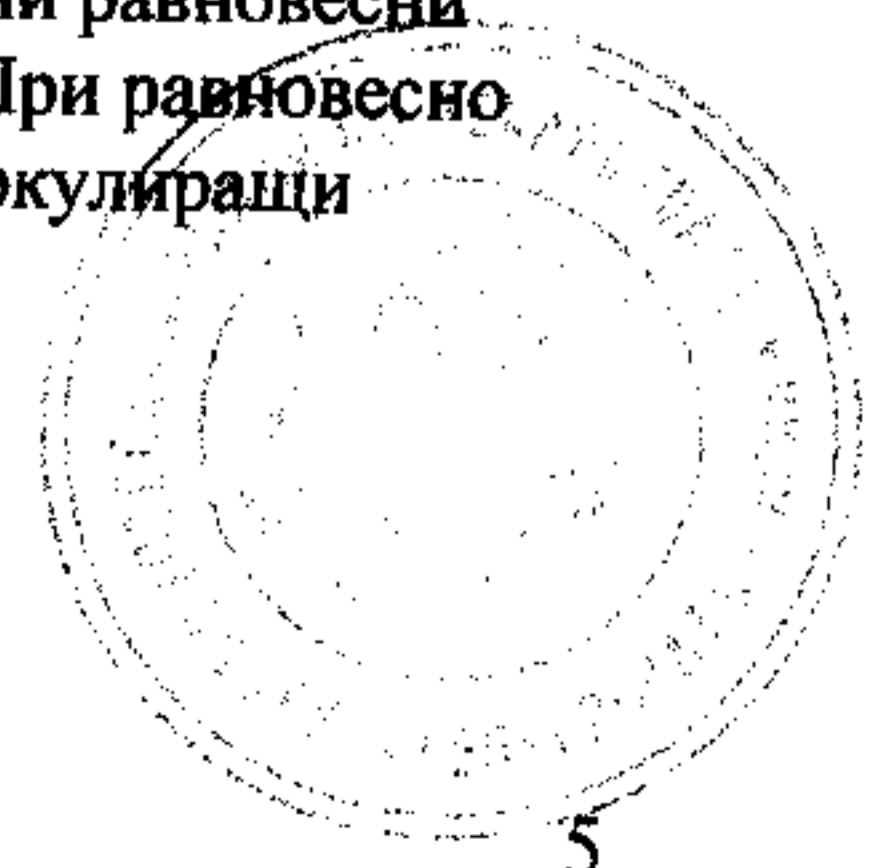
5.2 Фармакокинетични свойства

Бикалутамид се абсорбира добре след перорално приложение. Няма доказателства за какъвто и да е клинично значим ефект на храната върху бионаличността.

(S)-енантиомера се екскретира бързо в сравнение с (R)-енантиомер, като времето на полуживот в плазмата е около седмица.

При редовно ежедневно приложение на бикалутамид концентрацията на (R)-енантиомера в плазмата е приблизително десетократно повече в сравнение с (S)-енантиомера, като резултат от дългото му време на полуживот.

По време на приложение на дози от 50 mg бикалутамид дневно са наблюдавани равновесни (steady state) плазмени концентрации на (R)-енантиомера от около 9 mcg/ml. При равновесно състояние главният активен (R)-енантиомер представлява 99 % от общите циркулиращи енантиомери.



Фармакокинетичните параметри на (R)-енантиомера не се повлияват от възрастта, бъбречно увреждане или леко до умерено чернодробно увреждане. Доказано е, че (R)-енантиомерът се елиминира по-бавно от плазмата на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бикалутамид се свързва във висока степен с плазмените протеини (рацемат 96 %, (R)-бикалутамид 99.6 %) и се метаболизира екстензивно (чрез оксидация и глюкуронизация); метаболитите му се елиминират през бъбреците и жлъчката в приблизително еднакви съотношения.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бикалутамид е мощен антиандроген и ензимен индуктор на оксидазите със смесена функция при животни. Промените в таргетните органи, включително туморна индукция при животни, са свързани с тази активност. При хора не е наблюдавана ензимна индукция. Няма находки от предклинични изследвания, доказващи някаква връзка с терапията на пациенти, страдащи от напреднал рак на простатата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат	56.00 mg
Натриев нишестен гликолат	7.50 mg
Повидон К-30	2.50 mg
Магнезиев стеарат	1.50 mg
Хипромелоза Е 5	2.65 mg
Титанов диоксид	0.82 mg
Полиетиленгликол 400	0.53 mg

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

9 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

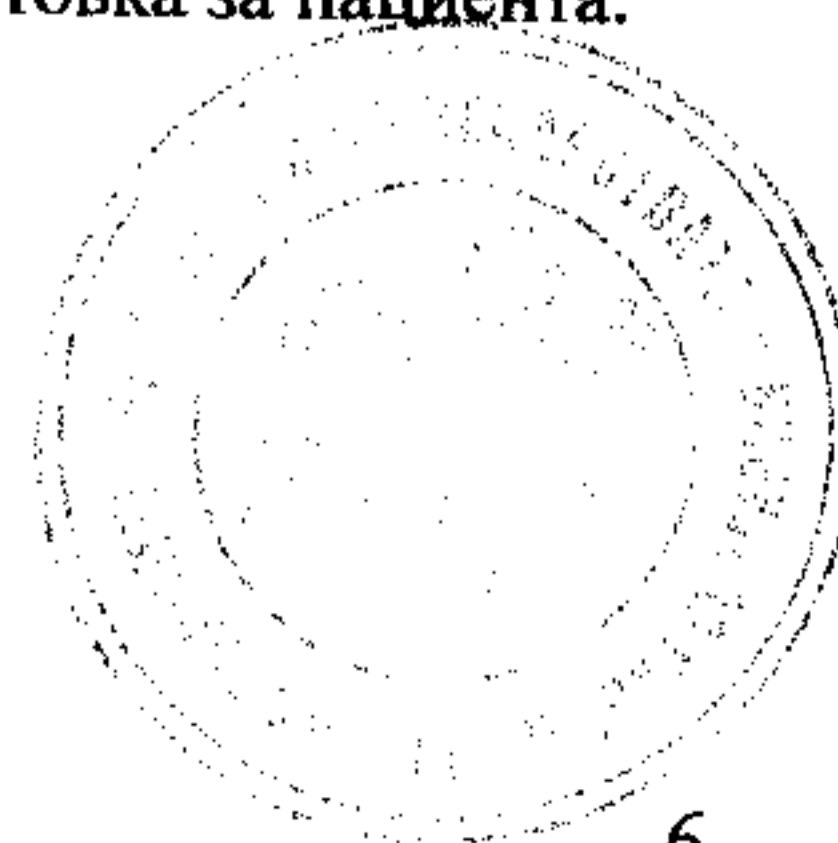
Да се съхранява при температура под 25 °C в оригиналната опаковка

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVdC/Al блистер с 14 таблетки. Два блистера в картонена кутия и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба / изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, бул.“Г.М.Димитров” № 1, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II – 3008 / 17.09.2008

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

17.09.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

