

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бикагратис 50 mg филмирани таблетки
Bicagratiss 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 62,7 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на авансирал простатен карцином в комбинация с терапия с LHRH аналог 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 Бикагратис 50 mg таблетки трябва да започне най-малко 3 дни преди започването на лечение с LHRH аналог или по едно и също време с хирургичната кастрация.

Пациенти с 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) (вижте точка 4.4).

Пациенти с 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 (вижте точка 4.4).

Педиатрична популация

Бикалутамид не е показан при деца и юноши.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210025
Разрешение №	BG/MK/MP-53277
Одобрение №	05.02.2021



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към бикалутамид или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата при жени и деца 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. 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 (вижте 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 (CYP3A4), поради което е необходимо повишено внимание при съвместно прилагане с лекарства, метаболизирани предимно от CYP3A4. (вижте точки 4.3 и 4.5).

Терапията с андрогенна 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 потенциалът за Torsade de pointes, преди започване на лечението с Бикагратис.

Бикагратис съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр 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 CYP3A4 с по-слаби инхибиторни ефекти върху активността на CYP2C9, 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 (вижте 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 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.

Тъй като лечението с андрогенна депривация може да удължи QT интервала, едновременното приложение на Бикагратис 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 (вижте точка 4.4)

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 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 (вижте точка 4.8). Всички засегнати пациенти трябва да действат с повишено 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).

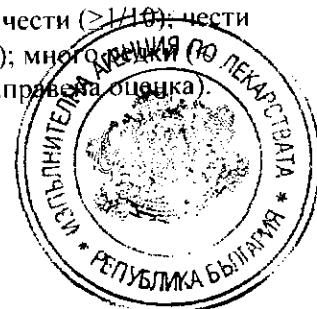


Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
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
	С неизвестна честота	Удължаване на QT интервала (виж т 4.4 и т 4.5)
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Респираторни, гръдни 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	Алоpecia Хирзутизъм/повторно израстване на косата Суша кожа Пруритус



		Обрив
	Редки	Фоточувствителност
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 Оток
	Чести	Гръдна болка
Изследвания	Чести	Надаване на телло

*честотата е изведена от клинични изпитвания/проучвания за безопасност при отсъствие на данни, честотата трябва да бъде определена като „неизвестна“.

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 50 mg е използван в комбинация с LHRH агонисти, но не е наблюдавано повишение на риска, когато бикалутамид 150 mg 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Не съществува специфичен антидот, 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 в



урината. Показани са общи поддържащи грижи, включващи често мониториране на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хормонални антагонисти и свързани средства, нестероидни антиандрогени, АТС код: L02BB03.

Механизъм на действие

Бикалутамид е нестероиден 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

Абсорбция

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

Разпределение

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

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.

Елиминиране

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

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 чист и мощен антагонист на андрогенните 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 сексуалната 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

Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Повидон К-25
Магнезиев стеарат

Филмово покритие (Opadry OY-S-9622)

Хипромелоза (5сР)
Пропилен гликол
Титанов диоксид Е171

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в PVC-PVdC/алуминиеви блистери.
Бикагратис 50 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери в опаковка от по 30 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

Фармагратис ООД
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44, ет. 1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

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

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

