

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ ВО ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Бикалутамид Акорд 50 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg бикалутамид.

Ексципиенси со познато дејство:

Секоја таблета содржи 56 mg лактоза монохидрат.

За цела листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бели до бледо жолтеникави, кружни биконвексни, филм-обложени таблети кои на едната страна се обележани со 'B 50' и обични на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третирање на напреднат рак на простата во комбинација со лутеинизирачки хормон-ослободувачки хормон (LHRH), аналогна терапија или хируршка кастрација.

4.2 Посологија и метод на администрација

Дозирање

Возрасни мажи, вклучувајќи и постари мажи: една таблета (50 mg) еднаш на ден.

Терапијата со Бикалутамид Акорд 50mg треба да започне најмалку 3 дена пред да се започне со терапија со LHRH аналогна терапија или во исто време со хируршка кастрација.

Педијатриска популација

Бикалутамид е контраиндициран за употреба кај деца (видете дел 4.3).

Ренално оштетување: не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со ренално оштетување. Не постои искуство со употребата на бикалутамид кај пациенти со тешка ренално оштетување (креатинин клиренс <30ml/min) (видете дел 4.4).

Хепатални оштетување: не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со благи хепатални оштетувања. Кај пациенти со умерени и тешки хепатални оштетувања, може да се појави зголемена акумулација на лекот (видете дел 4.4).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на кои било ексципиенси наведени во дел 6.1.

Контраиндициран за употреба кај жени, деца и адолесценти (видете дел 4.6).

Истовремена употреба на терфенадин, астемизол или цисаприд со бикалутамид е контраиндицирано (видете дел 4.5).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања за употреба на лекот

Започнувањето на третманот треба да биде под директен надзор на специјалист. Бидејќи не постои искуство со употребата на бикалутамид кај пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс <30/min), кај тие пациенти бикалутамид треба да се употребува со голема внимателност.



Бикалутамид екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Податоците покажуваат дека неговата елиминација може да биде поспора кај лица со сериозно хепатално оштетување и тоа може да доведе до акумулација на бикалутамид. Поради тоа, бикалутамид треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со умерено до сериозно хепатално оштетување.

Треба да се спроведуваат периодични тестирања на хепаталната функција поради можни хепатални промени. Се очекува поголемиот дел од промените да се појават во рок од 6 месеци од терапијата со бикалутамид.

При употреба на бикалутамид забележани се сериозни промени на црниот дроб и хепатална инсуфициенција и пријавени се и фатални исходи (видете дел 4.8).

Терапијата со бикалутамид треба да се прекине ако се појават сериозни промени.

Намалување на толеранцијата на гликоза е забележано кај мажи кои примаат LHRH агонисти. Ова може да се манифестира како дијабетес или губење на гликемична контрола кај оние кои и претходно постоечки дијабетес. Затоа треба да се има предвид да се следи гликозата во крвта кај пациенти кои примаат бикалутамид во комбинација со LHRH агонисти.

Бикалутамид се покажал како инхибитор на цитохром P450 (CYP3A4), поради тоа посебна претпазливост е потребна во случај на истовремена администрација со лекови кои претежно се метаболизираат од CYP3A4, видете дел 4.3 и 4.5.

Терапија на андрогена депривација може да го продолжи QT интервалот.

Кај пациенти со историја на или фактори на ризик за продолжување на QT и кај пациенти што во исто време примаат лекови што може да го продолжат QT интервалот (видете дел 4.5), лекарите треба да го проценат соодносот на корист и ризик, вклучувајќи ги и потенцијалните *Torsade de pointes* пред започнувањето на терапијата со Бикалутамид Акорд.

Антиандрогена терапија може да предизвика морфолошки промени во сперматозоидите. Иако ефектот на бикалутамид врз морфологијата на спермата не е евалуиран и не се пријавени такви промени кај пациенти кои примале Бикалутамид Акорд, пациентите и/или нивните партнери треба да земаат соодветна контрацепција за време и за 130 дена по терапијата со бикалутамид.

Потенцирање на кумаринските антикоагуланти ефекти е забележана кај пациенти кои примаат истовремена терапија со Бикалутамид Акорд, што може да резултира со зголемување на протромбинското време (PT) и меѓународниот нормализиран сооднос (INR). Некои случаи се поврзани со ризик за крварење. Се препорачува внимателно следење на PT/INR и треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на антикоагулантот (видете дел 4.5 и 4.8).

Лактоза: Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, дефицит на Lapp-lactase или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Нема податоци за какви било фармакодинамски или фармакокинетички интеракции меѓу бикалутамид и LHRH аналози.

In vitro студиите покажале дека R-бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4, со послаби инхибиторни ефекти на CYP 2C9, 2C19 и 2D6 активност.

Иако клиничките студии во кои е користено антипирин како маркер на активност на цитохром P450 (CYP), не покажале докази за потенцијал за интеракција на лекот со бикалутамид, средната изложеност на мидазолам (AUC) била зголемена за 80%, по истовремена администрација на бикалутамид во текот на 28 дена. За лекови со мал терапевтски индекс, таквото зголемување може да биде релевантно. Како таква, контраиндицирана е истовремена употреба на терфенадин, астемизол и цисаприд (видете дел 4.3) и треба да се внимава при истовремена употреба на бикалутамид со соединенија како што се циклоспорин и блокатори на калциумовите канали. Може да има потреба од намалување на дозата на овие лекови, особено ако постојат докази за зголемен или негативен ефект на лекот. За циклоспорин, се препорачува внимателно мониторирање на

плазматските концентрации и клиничката состојба по започнување или прекинување на терапијата со бикалутамид.

Предпазливост е потребна при употреба на бикалутамид со други лекови кои може да ја инхибираат оксидацијата на лекот, на пр. циметидин и кетоконазол. Теоретски, ова може да резултира со зголемени плазматски концентрации на бикалутамид, што теоретски би можело да доведе до зголемување на несаканите дејства.

In vitro студии покажуваат дека бикалутамид може да го измени кумаринскиот антикоагуланс, варфарин, од неговите места на врзување со протеини. Поради тоа, ако се започне со терапија со бикалутамид кај пациенти кои веќе примаат кумарински антикоагуланти, се препорачува внимателно мониторирање на протромбинското време.

Бидејќи терапијата со андрогенска депривација може да го продолжи QT интервалот, истовремена употреба на Бикалутамид Акорд со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот или лекови кои можат да индуцираат *Torsade de pointes* како класа IA (на пример, кинидин, дисопирамид) или класа III (на пример, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), внимателно треба да се процени употреба на антиаритмички лекови, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и сл. (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Студии за интеракција на лекови се спроведени само кај возрасни лица.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бикалутамид Акорд 50mg се контраиндицирани за употреба кај жени и не смеат да се даваат на бремени жени или жени кој дојат.

Фертилитет

Реверзибилно оштетување на фертилноста кај мажите е забележано во студиите на животни (видете дел 5.3). Кај мажите треба да се претпостави период на намалена плодност или неплодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не постои веројатност дека бикалутамид може ја наруши способноста на пациентите да возат или да управуваат со машини. Меѓутоа, треба да се напомене дека повремено може да се појави сомноленција. Сите пациенти што се соочиле со тоа, треба да бидат претпазливи.

4.8 Несакани дејства

Во оваа точка, несаканите дејства се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$); непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1 Зачестеност на несакани реакции

Системска органска класа	Фреквенција	Несакана реакција
Нарушувања во крвта и лимфниот систем	Многу чести	Анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем	Помалку чести	Хиперсензитивност, ангиоедем и уртикарија
Нарушувања во метаболизмот и исхраната	Чести	Намален апетит
Психијатриски нарушувања	Чести	Намалено либидо, депресија
Нарушувања на нервниот систем	Многу чести	Вртоглавица

	Чести	Сомноленција
Срцеви нарушувања	Чести	Миокарден инфаркт (пријавени се фатални исходи) ⁴ , Срцева слабост ⁴
	Непознати	Продолжување на QT (видете дел 4.4 и 4.5).
Васкуларни нарушувања	Многу чести	Бран на топлина
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Интерстицијална белодробна болест ⁵ (пријавени се фатални исходи).
Гастроинтестинални нарушувања	Многу чести	Абдоминална болка констипација гадење
	Чести	Диспепсија надуеност
Хепатобилијарни нарушувања	Чести	Хепатотоксичност, жолтица, хипертрансаминаза ¹
	Ретки	Хепатална инсуфициенција ² (пријавени се фатални исходи).
Нарушувања на кожата и поткожните ткива	Чести	Алопеција хирзутизам/повторно растење на косата сува кожа пруритус, осип
	Ретки	Реакција на фотосензитивност
Ренални и уринарни нарушувања	Многу чести	Хематурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Многу чести	Гинекомастија и осетливост на градите ³
	Чести	Еректилна дисфункција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрирање	Многу чести	Астенија, едем
	Чести	Болка во градите
Испитувања	Чести	Зголемување на телесната тежина



1. Хепаталните промени ретко се сериозни и често се транзитори, се решаваат или се подобруваат со продолжена терапија или после прекинување на терапијата
2. Наведени како несакана реакција на лекот по прегледување на пост-маркетиншките податоци. Фреквенцијата е утврдена од инциденцата на пријавени несакани дејства на хепатална инсуфициенција кај пациенти кои примале терапија во отворена група што примала бикалутамид во ЕРС студии во доза од 150 mg.
3. Може да се намали со истовремена кастрација.
4. Регистрирани во фармако-епидемиолошка студија на LHRH агонисти и анти-андрогени кои се користат во третманот на канцер на простата. Ризикот се зголемува кога бикалутамид се користи во комбинација со LHRH агонисти, но не е забележано зголемување на ризикот кога бикалутамид се користел како монотерапија за лекување на канцер на простата.
5. Наведени како несакана реакција на лекот по прегледување на пост-маркетиншките податоци. Фреквенцијата е утврдена од инциденцата на пријавени несакани реакции на интерстицијална пневмонија во рандомизиран период на третирање од ЕРС студии во доза од 150 mg.

Пријавување на сомневање за несакани реакции

Пријавувањето на сомневање на несакани реакции по добивање на дозволата за промет на лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на корисноста/ризикот од лекот. Од медицинските лица се бара да пријават какво било сомневање за несакани реакции преку националниот систем за пријавување. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема искуство со предозирање кај луѓе. Нема специфичен антидот; третманот треба да биде симптоматски. Дијализа не може да биде многу од корист, бидејќи бикалутамид силно се врзува со протеини и не се излачува непроменет во урината. Генерално се препорачува општа грижа, вклучувајќи и често мониторирање на виталните знаци.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотераписка група: Хормонски антагонисти и сродни лекови, нестероидни антиандрогени, АТС код: L02BB03.

Бикалутамид е нестероиден антиандроген, кој не поседува друга ендокрина активност. Се врзува за андрогените рецептори без активирање на генската експресија и на тој начин го инхибира андрогениот стимулус. Регресија на туморот на простата е резултат на оваа инхибиција. Од клиничка гледна точка, прекинувањето на бикалутамид може да резултира со антиандроген синдром на повлекување кај поедини пациенти. Бикалутамид е рацемат што неговата антиандрогена активност комплетно се должи на (R)-енантиомерот.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Бикалутамид добро се апсорбира после перорално администрација. Нема податоци за никаков клинички релевантен ефект на храната врз биорасположивоста.

Дистрибуција

Бикалутамидот силно се врзува со протеини (рацемат 96% (R) –енантиомер > 99%) и интензивно се метаболизира (преку оксидација и глукуронидација): Неговите метаболити се елиминираат преку бубрезите и жолчката во речиси подеднакви пропорции.



Биотрансформација

(S)-енантиомерот брзо се елиминира во однос на (R)-енантиомерот, чиј што плазматски полуживот на елиминација изнесува околу 1 недела.

При дневна администрација на Бикалутамид Акорд 50mg, (R)-енантиомерот се акумулира околу 10 пати во плазмата како последица на неговиот долг полу-живот.

Стабилни плазматски концентрации на (R)-енантиомер од приближно 9 микрограми/ml се забележани при дневно администрање на дози од 50 mg од Бикалутамид Акорд.

Во стабилна состојба, претежно активниот (R)-енантиомер изнесува 99% од вкупните циркулирачки енантиомери.

Елиминација

Во клиничките студии, просечната концентрација на R-бикалутамид во спермата на мажи кои примале Бикалутамид од 150 mg изнесувала 4,9 микрограми/ml. Количината на бикалутамид која потенцијално може да се пренесе на женскиот партнер за време на сексуалениот однос е ниска и со екстраполација може да се изедначи со приближно 0,3 микрограми/kg. Тоа е под потребното ниво кое би можело да индуцира промени кај потомството на лабораториските животни.

Посебни популации

Фармакокинетиката на (R)-енантиомерот не се под влијание од возраста, бубрежното нарушувања или благи до умерени хепатални нарушувања. Постојат докази дека кај пациентите со сериозни хепатални нарушувања, (R)-енантиомерот побавно се елиминира од плазмата.

5.3 Предклинички податоци за сигурност на лекот

Бикалутамид е потентен антиандроген и мешан функционално оксидазен ензимски индуктор кај животни. Целните органски промени, вклучувајќи ја и туморската индукција кај животните, се поврзани со овие активности. Ниту еден од наодите во претклиничкото испитување не се смета дека е релевантен за третманот на пациенти со напреднат рак на простата.

Промена на атрофијата на тестисите се случила 4 месеци по завршувањето на дозирањето во 6-месечната студија кај стаорци (во дози од приближно 1,5 пати од терапевтски концентрации од хуманата препорачана доза од 50 mg). Не е забележано оздравување после 24 недели по завршувањето на дозирањето во 12-месечната студија кај стаорци (во дози од приближно 2 пати од концентрациите на хуманата препорачана доза од 50 mg). По 12-месечно повторено дозирање кај кучиња (при дози од приближно 7 пати од терапевтските концентрации при препорачана хумана доза од 50 mg), инциденцата на атрофија на тестисите била иста кај дозираните и контролните кучиња по 6-месечен период на опоравување. Во студијата за фертилитет (во дози од приближно 1,5 пати од терапевтски концентрации при препорачана хумана доза од 50 mg), машките стаорци имале зголемено време за успешно парење веднаш по 11 неделно дозирање, пресврт бил забележан по 7 недели по прекин на дозата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат
Натриум скроб гликолат (тип А)
Повидон К-30
Магнезиум стеарат.

Филм-обвивка:

Хипромелоза Е5
Макрогол 400



Титаниум диоксид Е171

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Овој лек не бара посебни услови за чување

6.5 Природа и содржина на контејнерот

Таблетите се спакувани во PVC-PVdC/алуминиумски блистери
Bicalutamide 50 mg филм обложени таблети се спакувани во блистери во пакување од 28 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните услови.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Европа Лек Фарма ДООЕЛ Ул.Јадранска Магистрала бр.31 ,Скопје Р.Македонија

8 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ: 11-7242/1 од 09.08.2019

9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО: 11-7242/1 од 09.08.2019

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

Мај 2023 година



