

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BICKAM 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 50 mg tableta vsebuje 69,26 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta z napisom 'BIC 50' na eni strani in 'G' na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka prostate v kombinaciji z analogom hormona, ki sprošča luteinizirajoči hormon (LHRH) ali kirurško kastracijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, tudi starejši bolniki: ena tableta (50 mg) enkrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom BICKAM je treba uvesti najmanj 3 dni pred začetkom zdravljenja z analogom LHRH ali sočasno s kirurško kastracijo.

Pediatrična populacija

Zdravilo BICKAM je kontraindicirano pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerjanja ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro pa lahko pride do povečanega kopičenja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo BICKAM je kontraindicirano pri ženskah (glejte poglavje 4.6) in otrocih.

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje terfenadina, astemizola ali cisaprida in bikalutamida je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora direktno nadzirati zdravnik specialist.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša QT interval.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala ali z dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala v preteklosti in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi lahko podaljšala QT interval (glejte poglavje 4.5), morajo zdravniki pred začetkom zdravljenja z zdravilom BICKAM oceniti razmerje med koristmi in tveganjem, vključno s potencialom za torsade de pointes.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro upočasni njegovo izločanje, kar bi lahko povečalo kopičenje zdravila. Zato je potrebno bikalutamid pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro uporabljati previdno.

Zaradi možnosti nastanka jetrnih sprememb je potrebno razmisliti o izvajanju periodičnih preiskav delovanja jeter. Spremembe delovanja jeter se večinoma pojavljajo v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Pri jemanju bikalutamida so redko opažali hude jetrne spremembe in odpoved jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8), v kolikor pa do njih pride, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri moških, ki so prejeli agoniste LHRH, so opažali zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot sladkorna bolezen oziroma kot neurejenost glikemije pri tistih, ki že imajo sladkorno bolezen. Iz tega razloga je treba pri bolnikih, ki prejemajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, razmisliti o spremljanju koncentracije glukoze v krvi.

Bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je pri njegovi sočasni uporabi z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP 3A4 potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolniki z redkimi dednimi motnjami galaktozne intolerance, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker lahko zdravljenje z deprivacijo androgenov podaljša QT interval, je treba sočasno uporabo zdravila BICKAM z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo QT interval, ali z zdravili, ki lahko sprožijo torsade de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki, itd., skrbno oceniti (glejte poglavje 4.4).

Med bikalutamidom in analogi LHRH ni znakov farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec CYP 3A4 s šibkejšim zaviralnim učinkom na aktivnost CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Klinične študije, v katerih so kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP) uporabili antipirin, sicer niso odkrile znakov možnega medsebojnega delovanja midazolama in bikalutamida, toda povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) se je po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala do 80 %. Pri zdravilih z majhno terapevtsko širino bi lahko bilo tolikšno povečanje pomembno, zato je sočasno dajanje terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), pazljivost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi bikalutamida in učinkovin kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalov. Odmerek teh zdravil je potrebno zmanjšati, zlasti kadar se njihov učinek poveča ali se pojavijo neželeni učinki. Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom je po začetku zdravljenja z bikalutamidom in ob prenehanju zdravljenja z njim priporočljivo skrbno spremljanje plazemskih koncentracij in kliničnega stanja bolnika.

Pri sočasnem predpisovanju biklutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavirajo oksidacijo zdravil, npr. s cimetidinom in ketokonazolom, je potrebna previdnost. Teoretično bi se lahko pri hkratnem jemanju tovrstnih zdravil povečala plazemska koncentracija bikalutamida, kar bi lahko vodilo do povečane pojavnosti neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na plazemskih beljakovinah, zato je priporočljivo, da ob začetku zdravljenja bolnikov z bikalutamidom, ki že prejemajo kumarinske antikoagulate, skrbno nadzorovati protrombinski čas.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo BICKAM je kontraindicirano pri ženskah (glejte poglavje 4.3) in ga nosečnice ali doječe matere ne smejo prejemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo je verjetno, da bi zdravilo BICKAM zmanjšalo bolnikovo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, vendar je potrebno upoštevati, da se lahko občasno pojavi zaspanost. Bolniki, pri katerih se pojavi zaspanost, morajo biti med vožnjo in upravljanjem strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo BICKAM so bolniki na splošno dobro prenašali, le v nekaj primerih je bilo potrebno prekiniti zdravljenje zaradi neželenih pojavov.

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov

razvrstitev po organskih sistemih	pogostnost	učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšanje libida, depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica
	pogosti	zaspanost
Bolezni srca	pogosti	miokardni infarkt (poročali so o primerih s smrtnim izidom) ¹ , odpoved srca ¹
	neznana pogostnost	podaljšanje QT intervala (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	oblivi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč ² (poročali so o primerih s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, obstipacija, navzea
	pogosti	dispepsija, flatulenca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, hipertransaminazemija ³
	redki	odpoved jeter ⁴ (poročali so o primerih s smrtnim izidom)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, hirsutizem/ ponovna rast las/dlak, suha koža, srbenje, izpuščaj

Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti pogosti	ginekomastija in občutljivost prsi ⁵ erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti pogosti	astenija, edemi bolečina v prsih
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

¹ Navedeni neželeni učinek so opazili v farmakoepidemiološki študiji uporabe LHRH agonistov in antiandrogenov za zdravljenje raka prostate. Tveganje se je verjetno povečalo pri kombiniranem zdravljenju bikalutamida in agonistov LHRH, pri samostojnem zdravljenju raka prostate samo z bikalutamidom se tveganje ni povečalo.

² O neželenem učinku so poročali na podlagi pregleda podatkov iz obdobja trženja. Pogostnost pojavljanja so določili na podlagi poročil pogostnosti pojava intersticijske pljučnice v randomiziranem času zdravljenja v EPC študijah z odmerkom 150 mg.

³ Jetrne spremembe so le redko hude. Pogosto so bile prehodne narave in so z nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi izzvenele ali se izboljšale (glejte poglavje 4.4).

⁴ O neželenem učinku so poročali na podlagi pregleda podatkov iz obdobja trženja. Pogostnost pojavljanja so določili na podlagi poročil o pogostnosti pojava jetrne odpovedi pri skupini bolnikov, ki so se v EPC študijah zdravili z bikalutamidom v odmerku 150 mg. Razmisliti je treba o občasem izvajanju preiskav (glejte poglavje 4.4).

⁵ Težavo je mogoče zmanjšati s sočasno kastracijo.

V kliničnih preskušanjih so poročali o srčnem popuščanju (po mnenju raziskovalcev gre lahko za neželeni učinek zdravila, s pogostnostjo > 1 %), do katerega je prišlo v času sočasnega zdravljenja z bikalutamidom in analogom LHRH. Vzročne povezave z zdraviloma niso dokazali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila pri človeku ni. Specifičnega antidota ni, zdravljenje pa je simptomatsko. Dializa predvidoma ne koristi, saj se bikalutamid obsežno veže na beljakovine in se s sečem ne izloča v nespremenjeni obliki. Indicirano je splošno podporno zdravljenje ob pogostem nadzoru osnovnih življenskih funkcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02 B B03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Preko vezave na androgenske receptorje, brez sočasne aktivacije ekspresije genov, zavira androgeni dražljaj. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prenehanje jemanja zdravila BICKAM lahko pri določenih bolnikih klinično povzroči antiandrogeni odtegnitveni sindrom.

Bikalutamid je racemat, katerega antiandrogeno delovanje je skoraj izključno omejeno na (R)-enantiomer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Bikalutamid se po peroralnem jemanju dobro absorbira. Ni podatkov, ki bi kazali na klinično pomemben vpliv hrane na njegovo biološko uporabnost.

Porazdelitev:

Pri vsakodnevem jemanju bikalutamida se (R)-enantiomer zaradi dolge razpolovne dobe približno 10-kratno kopiči v plazmi. Pri vsakodnevem jemanju bikalutamida v odmerku 50 mg so plazemske koncentracije (R)-enantiomera v stanju dinamičnega ravnovesja približno 9 µg/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je pretežno aktivni (R)-enantiomer zajemal 99 % skupne količine enantiomerov v krvnem obtoku.

Starost, ledvična okvara ali blaga do zmerna jetrna okvara na farmakokinetiko (R)-enantiomera ne vplivajo. Obstajajo dokazi, da se pri preiskovancih s hudo jetrno okvaro (R)-enantiomer počasneje izloča iz plazme.

Biotransformacija:

Bikalutamid se obsežno veže na beljakovine (racemat 96 %, (R)-enantiomer 99 %) in obsežno presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo). Presnovki se izločajo preko ledvic in žolča v približno enakem razmerju.

Izločanje:

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloča. Pri slednjem je razpolovna doba izločanja iz plazme približno 1 teden.

V klinični študiji pri moških, ki so jemali 150 mg bikalutamida je bila povprečna koncentracija R-bikalutamida v spermi 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida, ki se med spolnim odnosom potencialno prenese iz moškega partnerja na žensko je nizka in z ekstrapolacijo morda doseže približno 0,3 µg/ml, kar je manj kot je potrebno za pojav sprememb pri mladičih laboratorijskih živali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid pri živalih deluje kot močan antiandrogen in encimski induktor oksidaz z mešano funkcijo. Posledica tega delovanja pri živalih so spremembe na tarčnih organih, vključno z indukcijo tumorjev. Nobena od ugotovitev v predkliničnem testiranju ne velja za pomembno pri zdravljenju bolnikov z napredujočim rakom prostate.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
povidon K-29/32
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza 15cp (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC /Alu pretisni omoti, prevlečeni s PVdC.

Velikosti pakiranja: 28, 30, 40, 90 in 100.

Vsebnik za tablete iz polipropilena, z varnostno zaporko iz polietilena.

Velikosti pakiranja: 28, 30, 100, 500 in 1000.

Pretisni omoti iz Alu/Alu.

Velikosti pakiranja: 28, 30, 40, 90 in 100.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00274/001-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 5. 3. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 1. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 2. 2015