

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.
Pomožna snov: ena tableta vsebuje 56 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Bela do umazano bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjnim napisom »B 50« na eni strani in gladka na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka na prostati v kombinaciji z zdravljenjem z analogi LHRH ali kirurško kastracijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli moški, vključno s starejšimi: ena tableta (50 mg) enkrat na dan.

Zdravljenje s 50 mg tabletami bikalutamida je treba začeti najmanj 3 dni pred začetkom zdravljenja z analogom LHRH ali sočasno s kirurško kastracijo.

Otroci in mladostniki: bikalutamid pri otrocih in mladostnikih ni indiciran.

Okvara ledvic: pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Izkušnje v zvezi z uporabo bikalutamida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter: pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro lahko nastopi povečana akumulacija (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za bikalutamid ali katero koli pomožno snov.

Uporaba je kontraindicirana pri ženskah, otrocih in mladostnikih.

Hkratna uporaba bikalutamida s terfenadinom, astemizolom ali cisapridom je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzirati zdravnik specialist.

Ker ni izkušnje z uporabo bikalutamida pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min), je treba bikalutamid pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Bikalutamid se obsežno presnovi v jetrih. Iz podatkov je mogoče sklepati, da je lahko pri hudi okvari jeter njegovo izločanje počasnejše, kar lahko pripelje do večjega kopičenja bikalutamida. Zato je treba pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnosti sprememb v jetrih je treba redno opravljati jetrne teste. Večino sprememb lahko pričakujemo v prvih šestih mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Hude jetrne spremembe in jetrna odpoved pri zdravljenju z bikalutamidom so bile redke, poročali pa so o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8).

V primeru hudih sprememb je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri moških, ki so prejeli agoniste LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže v obliki sladkorne bolezni ali izgube glikemične kontrole pri bolnikih z obstoječo sladkorno boleznijo. Premisliti je treba o nadzoru ravni glukoze v krvi pri bolnikih, ki prejema bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH.

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

Laktoza: Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšanja delovanja laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov o farmakodinamičnem ali farmakokinetičnem medsebojnem delovanju med bikalutamidom in analogi LHRH.

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec CYP 3A4, manjši zaviralni učinek pa ima tudi na delovanje CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Čeprav klinične raziskave z uporabo antipirina kot označevalca delovanja citokroma P450 (CYP) niso potrdile možnosti medsebojnega delovanja zdravil z bikalutamidom, se je srednja vrednost izpostavljenosti (AUC) midazolamu po hkratni 28-dnevni uporabi bikalutamida povečala za do 80%. Za zdravila, ki imajo ozko terapevtsko delovanje, je tako povečanje lahko pomembno. Zato je hkratna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna tudi pri hkratni uporabi bikalutamida s snovmi, kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Odmerek teh zdravil bo morda treba zmanjšati, še posebno če so se pokazali povečani ali neželeni učinki. Za ciklosporin je priporočljivo skrbno spremljanje plazemskih koncentracij in kliničnega stanja po začetku, kakor tudi po prenehanju zdravljenja z bikalutamidom.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavirajo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom in ketokonazolom. Teoretično to lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij bikalutamida, kar lahko pripelje do povečanja neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovega vezavnega mesta na proteinih. Če začnemo uporabljati bikalutamid pri bolnikih, ki že dobivajo kumarinske antikoagulate, je priporočljivo, da skrbno nadzorujemo protrombinski čas.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Bikalutamid Accord 50 mg je kontraindicirano pri ženskah in ga ne smemo dajati nosečnicam ali doječim materam.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ne gre pa prezreti, da se lahko občasno pojavi omotica ali zaspanost (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se pojavijo tovrstni znaki, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednji lestvici: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razpredelnica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Razvrstitev organskega sistema	Pogostnost	Učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije, vključno z angionevrotičnim edemom in koprivnico
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšan libido depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotičnost
	občasni	zaspanost
Bolezni srca	občasni	srčna odpoved ⁴
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska pljučna bolezen Poročali so o smrtnih primerih.
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu, zaprtje, slabost
	pogosti	dispepsija, napenjanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	jetrne spremembe (vključno s povišanimi ravnmi transaminaz, zlatenico)/bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov ¹
	redki	jetrna odpoved ²

Razvrstitev organskega sistema	Pogostnost	Učinek
		Poročali so o smrtnih primerih.
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast las, suha koža, pruritis, osip
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost prsi ³
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija, edem
	pogosti	bolečina v prsih
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

1. Jetrne spremembe so redko hude in so bile često prehodne, minili ali izboljšali so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
2. Odpoved jeter se je pri bolnikih, ki so se zdravili z bikalutamidom, pojavila zelo redko, pa še v teh primerih vzročna povezava ni bila zanesljivo ugotovljena. V poštev pridejo redne preiskave delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).
3. Se lahko zmanjša s sočasno kastracijo.
4. Poročali so o farmako-epidemiološki študiji z agonisti LHRH in antiandrogeni, uporabljenimi za zdravljenje raka prostate. Kaže, da se tveganje večja, ko se zdravilo Bikalutamid Accord uporabi v kombinaciji z agonisti LHRH, vendar povečanega tveganja pri monoterapiji z zdravilom Bikalutamid Accord za zdravljenje raka prostate niso opazili.

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali. Ker bikalutamid spada med anilidne spojine, teoretično obstaja tveganje za razvoj methemoglobinemije. Methemoglobinemijo so opazili pri živalih po prevelikem odmerku. Tako je lahko bolnik z akutno zastrupitvijo cianotičen. Ker ni ustreznega protistrupa, mora biti zdravljenje simptomatsko. Dializa najverjetneje ne bo pomagala, ker se bikalutamid v veliki meri veže na beljakovine in se ne izloča v nespremenjeni obliki v urin. Potrebna je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim nadzorovanjem vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti hormonov in sorodne snovi, nesteroidni antiandrogeni, oznaka ATC: LO2BB03.

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgenske receptorje, ne da bi sprožil izražanje genov, in tako zavre androgenski dražljaj. Posledica tega zaviranja je nazadovanje tumorja prostate. Klinično lahko prekinitve jemanja bikalutamida v podskupini bolnikov povzroči sindrom odtegnitve antiandrogenov.

Bikalutamid je racemat, njegovo antiandrogensko delovanje pa je skoraj izključno povezano z (R)-enantiomerom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bikalutamid se dobro absorbira po peroralni uporabi. Ni dokazov, da bi imela hrana za zdravljenje pomemben učinek na biološko uporabnost zdravila.

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloči, pri (R)-enantiomeru pa znaša razpolovni čas izločanja iz plazme približno 1 teden.

Pri dnevni uporabi 50 mg tablet bikalutamida se (R)-enantiomer nakopiči v plazmi v približno 10-kratni količini, kar je posledica njegovega dolgega razpolovnega časa.

Pri dnevni uporabi 50-miligramskega odmerka tablet bikalutamida so bile v stanju dinamičnega ravnovesja opažene plazemske koncentracije (R)-enantiomera približno 9 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja pretežno aktivni (R)-enantiomer predstavlja 99% vseh enantiomerov v obtoku.

Farmakokinetika (R)-enantiomera je neodvisna od starosti, ledvične okvare ali blage do zmerne jetrne okvare. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro poročajo o počasnejšem izločanju (R)-enantiomera iz plazme.

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat 96%, R-bikalutamid 99,6%) in se obsežno presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se v približno enakem razmerju izločijo skozi ledvice in žolč.

V klinični študiji je bila srednja koncentracija bikalutamida v semenu moških, ki so dobili 150 mg, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki je bil morda prenesen ženski partnerici med spolnim odnosom, je nizka in je po ekstrapolaciji enaka približno 0,3 mikrograma/kg. To je manj, kot je potrebno za povzročitev spremembe pri naraščanju laboratorijskih živali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid je čist in močan antagonist androgenskih receptorjev pri poskusnih živalih in ljudeh. Glavno sekundarno farmakološko delovanje je indukcija od CYP 450 odvisnih oksidaz z mešano funkcijo v jetrih. Indukcija encima pri ljudeh ni bila opažena. Spremembe ciljnega organa pri živalih so nedvoumno povezane s primarnim in sekundarnim farmakološkim delovanjem bikalutamida. Te obsegajo nazadovanje od androgenov odvisnih tkiv; ščitnične folikularne adenome, hiperplazije in neoplazije ali rak jeter in Leydigovih celic; motnje spolne diferenciacije pri moških potomcih; reverzibilno okvaro plodnosti pri samcih. Študije genotoksičnosti niso pokazale, da bi bikalutamid imel mutagene učinke. Za vse neželene učinke, ki so jih opazili v študijah na živalih, se šteje, da niso pomembni za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom prostate.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

natrijev karboksimetilškrob (tip A)

povidon K-30

magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza E 464

makrogol 400

titanov dioksid E171

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v PVC-PVdC/ aluminijeve pretisne omote.

Bikalutamid Accord 50 mg filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote v škatlah po 14, 20, 28, 30, 60, 84, 90, 98 ali 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila in ravnanje z njim

Neuporabljeno zdravilo ali odpadne snovi zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Združeno kraljestvo

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

5363-I-1012/09; 14 tablet
5363-I-1013/09; 20 tablet
5363-I-417/09; 28 tablet
5363-I-1014/09; 30 tablet
5363-I-1577/09; 60 tablet
5363-I-1015/09; 84 tablet
5363-I-1016/09; 90 tablet
5363-I-1017/09; 98 tablet
5363-I-1018/09; 100 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.05.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2010