

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Synthron 50 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 60,44 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako BCM 50 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka prostate v kombinaciji z analogi LHRH (gonadoliberina) ali kirurško kastracijo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odrasli moški, vključno s starejšimi bolniki: odmerek je ena 50-mg tableta peroralno enkrat na dan.

Zdravljenje z bikalutamidom je treba začeti vsaj 3 dni pred začetkom zdravljenja z analogom LHRH ali hkrati s kirurško kastracijo.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

##### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja zdravila (glejte poglavje 4.4).

##### *Pediatrična populacija*

Bikalutamid ni indiciran pri otrocih in mladostnikih.

#### Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele in s tekočino.

### 4.3 Kontraindikacije

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah in otrocih (glejte poglavje 4.6).

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

Sočasno z bikalutamidom je kontraindicirana uporaba terfenadina, astemizola ali cisaprida (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzorovati zdravnik specialist.

Bikalutamid se v veliki meri presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko bikalutamid pri osebah s hudo okvaro jeter odstrani počasneje; to lahko poveča njegovo kopičenje. Zato je treba bikalutamid pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb so priporočljive redne kontrole delovanja jeter. Pričakovati je mogoče, da se večina sprememb pojavi v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

V redkih primerih so med zdravljenjem z bikalutamidom opazili hude jetrne spremembe in odpoved jeter, poročali so pa tudi o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8). Če so spremembe hude, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot sladkorna bolezen ali izguba urejenosti glikemije pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki dobivajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, zato pride v poštev kontroliranje glukoze v krvi.

Ugotovljeno je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je potrebna previdnost med njegovo uporabo hkrati z zdravili, ki se pretežno presnovijo s CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V redkih primerih so bile pri bolnikih, ki so jemali bikalutamid v odmerku 50 mg, opisane fotosenzitivne reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj se med zdravljenjem z bikalutamidom v odmerku 50 mg izogibajo pretiranemu neposrednemu izpostavljanju sončni svetlobi ali UV-svetlobi; v poštev pride uporaba zaščitnih sredstev za sončenje. Če je fotosenzitivna reakcija trdovratnejša in/ali huda, je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanja intervala QT in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, katera lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), mora zdravnik pred uvedbo zdravljenja z bikalutamidom pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo pojava aritmije tipa *torsade de pointes*.

Antiandrogenero zdravljenje lahko povzroči morfološke spremembe pri spermatozoidih. Kljub temu, da učinka bikalutamida na morfologijo sperme niso preučevali in o takih spremembah pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid niso poročali, bi morali bolniki in/ali njihovi partnerji uporabljati ustrezno kontracepcijo med in še 130 dni po končanem zdravljenju z bikalutamidom.

Pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid sočasno s kumarinskimi antikoagulanti, so poročali o okrepljenih antikoagulacijskih učinkih, kar lahko privede do povečanja protrombinskega časa (Prothrombine Time – PT) in mednarodno umerjenega razmerja (International Normalised Ratio – INR). Nekatere primere so povezali s povečanim tveganjem za krvavitve. Priporočljivo je skrbno spremljanje PT/INR in razmislek o prilagoditvi odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Študije *in vitro* so pokazale, da R-bikalutamid zavira CYP 3A4, manj pa zavira 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 %. Takšen porast bi lahko bil pomemben za zdravila z nizkim terapevtskim indeksom. Zato je hkratna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna med hkratno uporabo bikalutamida s snovmi, kakršne so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Potrebno je lahko zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če obstajajo znaki močnejših ali neželenih učinkov zdravila. Med uporabo ciklosporina je po uvedbi ali opustitvi bikalutamida priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo ciklosporina v plazmi in bolnikovo klinično stanje.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavrejo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom ali ketokonazolom. Teoretično bi to lahko povečalo koncentracijo bikalutamida v plazmi, to pa bi teoretično lahko povzročilo povečanje neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovega vezavnega mesta na beljakovinah. Ob sočasnem dajanju z bikalutamidom so poročali o povečanju učinka varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Če predpišemo bikalutamid bolnikom, ki se že zdravijo s kumarinskimi antikoagulanti, je priporočljivo skrbno spremljati PT/INR in razmisliti o prilagoditvi odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, je potrebno skrbno pretehtati sočasno uporabo bikalutamida z zdravili, ki podaljšajo interval QT ali z zdravili, ki lahko inducirajo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Bikalutamid je pri ženskah kontraindiciran in ga nosečnice ne smejo jemati.

### Dojenje

Bikalutamid je pri ženskah kontraindiciran in ga doječe matere ne smejo jemati.

### Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno poslabšanje plodnosti pri samcih (glejte poglavje 5.3). Pri moških je treba predpostaviti pojav obdobja zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi bikalutamid poslabšal bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa je treba bolnike opozoriti, da se občasno lahko pojavi zaspanost. Bolniki, ki se jim to zgodi, morajo biti previdni.

## 4.8 Neželeni učinki

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Učinek</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost, angioedem in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšán apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	zmanjšanje libida, depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica
	pogosti	zaspanost
Srčne bolezni	pogosti	miokardni infarkt (poročali so o smrtnih primerih) <sup>4</sup> , odpoved srca <sup>4</sup>
	neznana pogostnost	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	valovi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč <sup>5</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, navzea
	pogosti	dispepsija, flatulenca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, hipertransaminazemija <sup>1</sup>
	redki	odpoved jeter <sup>2</sup> (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast las/dlak, suha koža, srbenje, izpuščaj
	redki	fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija
	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost dojk <sup>3</sup>
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija
	zelo pogosti	astenija, edemi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	polečina v prsnem košu
	pogosti	povečanje telesne mase

- <sup>1</sup> Jetrne spremembe so redko hude in so bile pogosto prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.
- <sup>2</sup> Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov iz obdobja trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence o poročanih neželenih dogodkih jetrne odpovedi pri preiskovani skupini bolnikov, ki je prejela bikalutamid v odmerku 150 mg v odprtih EPC študijah.
- <sup>3</sup> Lahko se zmanjša v primeru sočasne kastracije.
- <sup>4</sup> Opaženo v farmakoepidemiološki študiji agonistov LHRH in antiandrogenov, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka prostate. Videti je bilo, da se tveganje poveča, če se bikalutamid 50 mg uporablja v kombinaciji z agonisti LHRH, vendar povečanja tveganja niso opazili, če je bil bikalutamid 150 mg uporabljen kot samostojno zdravilo za zdravljenje raka prostate.
- <sup>5</sup> Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročanih neželenih dogodkov intersticijske pljučnice v randomiziranem obdobju zdravljenja zgodnjega raka prostate v študiji z odmerkom 150 mg.

Povečanje PT/INR: med spremljanjem v obdobju trženja zdravila so poročali o medsebojnem delovanju kumarinskih antikoagulantov in bikalutamida (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri človeku ni. Specifičnega antidota ni; zdravljenje mora biti simptomatsko. Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine in se nespremenjen ne pojavi v urinu, zato dializa predvidoma ne koristi. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim nadziranjem vitalnih znakov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni. Oznaka ATC: L02 B B03

#### Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Vežan je na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgensko stimulacijo. Posledica tega zavrtja je nazadovanje tumorjev prostate. S kliničnega stališča bi lahko prekinitve zdravljenja pri nekaterih bolnikih povzročila pojav antiandrogenškega odtegnitvenega sindroma.

Bikalutamid je racemat z antiandrogenskim učinkom, ki ga ima skoraj izključno njegov R-enantiomer.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Bikalutamid se po peroralni uporabi dobro absorbira. Ni dokazov, da bi hrana klinično pomembno vplivala na njegovo biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat 96 %, R-bikalutamid 99,6 %) in se izdatno presnovi (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se odstranijo skozi ledvice in v žolču v približno enakih deležih.

### Biotransformacija

S-enantiomer se v primerjavi z R-enantiomerom hitro odstrani, razpolovni čas odstranjevanja R-enantiomera iz plazme je približno 1 teden.

Med redno vsakodnevno uporabo bikalutamida je koncentracija R-enantiomera v plazmi približno desetkrat tolikšna kot koncentracija S-enantiomera; to je posledica dolgega eliminacijskega razpolovnega časa.

Med vsakodnevno uporabo 50 mg bikalutamida doseže koncentracija R-enantiomera v plazmi približno 9 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je 99 % celotnega števila enantiomerov v plazmi R-enantiomer, ki ima tudi prevladujoč delež v terapevtskem učinku.

### Izločanje

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/kg. To je pod mejo, ki povzroča spremembe na potomcih laboratorijskih živali.

### Posebne skupine bolnikov

Na farmakokinetiko R-enantiomera ne vplivajo starost, okvara ledvic ali blaga do zmerna okvara jeter. Ugotovljeno je, da se R-enantiomer pri bolnikih s hudo okvaro jeter počasneje odstrani iz plazme.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid deluje pri živalih kot močan antiandrogen in induktor oksidaznih encimov z mešanim delovanjem. Spremembe na tarčnih organih pri živalih, vključno z indukcijo tumorjev (Leydigovih celic, ščitnice, jeter), so posledica tega delovanja. Atrofija semenskih cevok je pričakovani učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opazili pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. Atrofija mod je izginila 4 mesece po končanem odmerjanju v 6-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 1,5-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg). Atrofija mod ni izginila 24 tednov po končanem odmerjanju v 12-mesečni študiji pri podganah (pri odmerkih približno 2-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg). Po 12-mesečni študiji pri ponavljajočih se odmerkih pri psih (pri odmerkih približno 7-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg) je bila pojavnost atrofije mod po koncu 6-mesečnega obdobja po dajanju zdravila enaka pri psih, ki so prejeli bikalutamid in pri kontrolni skupini psov. V študiji plodnosti (pri odmerkih približno 1,5-krat večjih od koncentracij pri zdravljenju ljudi ob priporočenem odmerku 50 mg) so imeli samci podgan podaljšan čas do uspešne paritve takoj po 11-tedenskem odmerjanju; povrnitev v normalno stanje je bilo opaženo po 7 tednih brez odmerjanja.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
povidon K-29/32  
krospovidon  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

Obloga:

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4.000

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al, škatla.

Pakiranja vsebujejo 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Nizozemska

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

H/08/00279/001-018



**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 07. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 28.07.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.02.2024