

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Teva 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 33,25 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »93« na eni in »220« na drugi strani tablete.

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, vključno s starostniki: ena tableta (50 mg) enkrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom Bikalutamid Teva je potrebno začeti sočasno z analogom LHRH ali kirurško kastracijo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter lahko pride do povečanega kopičenja bikalutamida (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano za uporabo pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

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

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

Sočasna uporaba terfenadina, astemizola ali cisaprida in zdravila Bikalutamid Teva je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvajanje zdravljenja mora biti pod nadzorom zdravnika specialista.

Bikalutamid se obsežno presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter upočasnijo njegovo izločanje in to bi lahko povečalo kopičenje bikalutamida. Zdravilo Bikalutamid Teva je zato pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo okvaro jeter potrebno 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 zdravilom Bikalutamid Teva.

Hude jetrne spremembe in jetrno odpoved so med zdravljenjem z bikalutamidom zasledili redko, poročali pa so o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo hude spremembe, je potrebno zdravljenje z zdravilom Bikalutamid Teva prekiniti.

Pri moških, ki so prejeli agoniste LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko izrazi kot sladkorna bolezen ali kot neurejenost glikemije pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki dobivajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, je zato potrebno razmisliti o spremljanju koncentracije glukoze v krvi.

Pokazalo se je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP3A4), zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju z zdravili, ki se pretežno presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravljenje z zdravili, ki zavirajo delovanje androgenov, lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), morajo zdravniki pred uvedbo zdravila Bikalutamid Teva oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, vključno z možnostjo za pojav aritmije Torsades de Pointes.

Zdravljenje z antiandrogenom lahko povzroči morfološke spremembe semenčic. Čeprav učinek bikalutamida na morfologijo sperme ni bil ovrednoten in za bolnike, ki so prejeli bikalutamid, niso poročali o takšnih spremembah, morajo bolniki in/ali njihovi partnerji med in še 130 dni po terapiji z bikalutamidom uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z bikalutamidom, so poročali o povečanem učinku kumarinskih antikoagulantov, kar lahko povzroči povišanje protrombinskega časa (PT) in internacionalnega normaliziranega razmerja (INR). Nekateri primeri so bili povezani s tveganjem za krvavitve. Svetuje se natančno spremljanje PT/INR in prilagoditev odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo.

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

Natrij

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

Ni dokazano, da bi med bikalutamidom in analogi LHRH prišlo do farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec CYP3A4 in ima manjši zaviralni učinek na delovanje CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Kljub temu, da klinične študije pri uporabi antipirina kot markerja aktivnosti citokroma P450 (CYP), niso pokazale na možnost medsebojnega delovanja drugih učinkovin z bikalutamidom, je bila po 28-dnevnem sočasnem dajanju bikalutamida in midazolama, srednja vrednost izpostavljenosti (AUC) povečana do 80 %. Pri zdravilih, ki vsebujejo učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom, je tolikšno povečanje lahko pomembno. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Bikalutamid Teva in učinkovin kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalov. Pri teh zdravilih bo morda potrebno zmanjšati odmerke, zlasti če obstajajo znaki, ki kažejo na povečanje njihovega učinka ali pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom je po začetku zdravljenja z bikalutamidom in ob njegovi ukinitvi priporočljivo skrbno nadzorovati koncentracije v plazmi ter klinično stanje.

Previdnost je potrebna, kadar zdravilo Bikalutamid Teva predpisujemo sočasno z zdravili, ki lahko zavirajo oksidacijo zdravila, kot so cimetidin ali ketokonazol. Teoretično bi to lahko povzročilo povečanje plazemske koncentracije bikalutamida, kar bi lahko privedlo do povečanja neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Pri sočasni uporabi bikalutamida z drugimi kumarinskimi antikoagulanti so poročali o povečanem učinku varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Zato je priporočljivo, da se pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kumarinske antikoagulate in zdravilo Bikalutamid Teva, PT/INR redno spremljata in razmisliti o prilagoditvi odmerka antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker lahko zdravljenje z zdravili, ki zavirajo delovanje androgenov podaljša interval QT, je potrebno skrbno ovrednotiti sočasno jemanje zdravila Bikalutamid Teva z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo QT interval ali z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo Torsades de Pointes, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, dizopiramid) ali antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), z metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano pri ženskah in se ga ne sme dajati nosečim ženskam.

Dojenje

Zdravilo Bikalutamid Teva je kontraindicirano med dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili reverzibilno okvaro moške plodnosti (glejte poglavje 5.3). Potrebno je predvidevati čas zmanjšane plodnosti in neplodnosti pri moških. Bikalutmid lahko povzroči morfološke spremembe na spermih. Bolniki in/ali njihovi partnerji morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo med in še 130 dni po koncu terapije z zdravilom Bikalutamid Teva (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bi zdravilo Bikalutamid Teva zmanjšalo bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Kljub temu pa lahko ob jemanju tega zdravila nekateri ljudje občasno postanejo zaspani ali omotični. Če se ti znaki pojavijo pri bolnikih, morajo biti pri tovrstnih opravilih previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju je pogostnost neželenih učinkov opredeljena sledeče: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|--------------------|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti | anemija |
| Bolezni imunskega sistema | občasni | preobčutljivost, angioedem in urtikarija |
| Presnovne in prehranske motnje | pogosti | zmanjšan apetit |
| Psihiatrične motnje | pogosti | zmanjšanje libida depresija |
| Bolezni živčevja | zelo pogosti | omotica |
| | pogosti | somnolenca |
| Srčne bolezni | pogosti | srčni infarkt (poročali so o primerih s smrtnim izidom) ⁴ , srčno popuščanje ⁴ |
| | neznana pogostnost | podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5) |
| Žilne bolezni | zelo pogosti | vročinski oblivi |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | občasni | intersticijska bolezen pljuč ⁵ (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, zvišanje transaminaz ¹ |
| | redki | odpoved jeter ² (poročali so o smrtnih primerih) |
| Bolezni kože in podkožja | pogosti | alopecija hirzutizem/ponovna rast las/dlak suha koža srbenje izpuščaj |
| | redki | fotosenzitivne reakcije |
| 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 edemi |
| | pogosti | bolečina v prsih |
| Preiskave | pogosti | povečanje telesne mase |

¹ Spremembe v delovanju jeter so redko hude in pogosto prehodne, ki minejo ali se izboljšajo med nadaljnjim zdravljenjem ali po njegovi prekinitev.

² Seznam neželenih učinkov, glede na podatke po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je bila določena glede na pogostnost prijavljenih neželenih učinkov, ki so bili opaženi pri bolnikih z jetrno odpovedjo v odprti EPC študiji in so prejeli 150 mg bikatulamida.

³ Pojavnost se lahko zmanjša s sočasno kastracijo.

⁴ Opaženo je bilo v farmakoepidemiološki študiji o uporabi LHRH agonistov in antiandrogenov za zdravljenje raka prostate. Obstajajo znaki povečanega tveganja pri sočasni uporabi 50 mg bikalutamida in JAZMP-II/040-13.05.2022

LHRH agonistov. Ni znakov povečanega tveganja pri uporabi 150 mg bikalutamida kot monoterapije za zdravljenje raka prostate.

⁵ Seznam neželenih učinkov, glede na podatke po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je bila določena glede na pogostnost prijavljenih neželenih učinkov, ki so bili opaženi pri intersticijski pljučni bolezni v randomiziranem obdobju zdravljenja z 150 mg v EPC študiji.

Povišan PT/INR: Po prihodu zdravila na trg so poročali o poročilih o kumarinskih antikoagulantih, ki so medsebojno delovali z bikalutamidom (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

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni izkušenj. Ni specifičnega antidota, zdravljenje pa je simptomatsko. Dializa predvidoma ni učinkovita, ker se bikalutamid obsežno veže na beljakovine in se z urinom ne izloča v nespremenjeni obliki.

Indicirano je splošno podporno zdravljenje ob pogostem spremljanju osnovnih življenjskih funkcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB03

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen brez drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgene receptorje, brez sočasne aktivacije ekspresije genov in tako zavira stimulacijo androgena. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Prekinitev zdravljenja z bikalutamidom lahko pri nekaterih bolnikih povzroči pojav antiandrogenega odtegnitvenega sindroma.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Bikalutamid je močno vezan na beljakovine (racemat 96 % (R)-enantiomera > 99 %) in se obsežno presnavlja (prek oksidacije in glukuronidacije): njegovi metaboliti se izločajo skozi ledvice in žolč v približno enakih deležih.

Biotransformacija

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

Pri dnevnem dajanju bikalutamida se (R)-enantiomer kopiči približno 10-krat v plazmi kot posledica njegovega dolgega razpolovnega časa.

Med dnevnim dajanjem 50 mg odmerkov bikalutamida so opazili plazemske koncentracije v plazmi približno 9 mikrogramov/ml v stanju dinamičnega ravnovesja (R)-enantiomera. V stanju dinamičnega ravnovesja pretežno aktivni (R)-enantiomer predstavlja 99 % vseh krožnih enantiomerov.

Izločanje

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija R-bikalutamida v semenu moških, ki so prejeli 150 mg bikalutamida, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki se je potencialno prenesla partnerki med spolnim odnosom, je nizka in z ekstrapolacijo morda ustreza približno 0,3 mikrogramom/kg. To je nižje od tiste, ki je potrebna za povzročanje sprememb pri potomstvu laboratorijskih živali.

Posebne populacije

Na farmakokinetiko (R)-enantiomera ne vplivajo starost, okvara ledvic in blaga do zmerna okvara jeter. Podatki kažejo, da se pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (R)-enantiomer iz plazme izloča počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid je močan antiandrogen. Pričakovani farmakološki učinki antiandrogenov, opaženi v študijah na živalih, vključujejo naslednje: atrofijo prostate in semenskih veziklov, benigni tumor Leydigovih celic (pri podganah) in adrenalno kortikalno hipertrofijo.

Bikalutamid je induktor oksidaz z mešano funkcijo pri živalih; posledica tega so tiroidna hipertrofija, adenom (pri podganah) in hepatocelularni karcinom (pri samcih miši). Pri moških ni bila opažena indukcija encimov. Atrofija seminifernih tubulov testisov je predvideni učinek razreda z antiandrogeni in je bila opažena pri vseh pregledanih vrstah. Povrnitev atrofije testisov se je pojavila 4 mesece po zaključku odmerjanja v 6-mesečni študiji na podganah (pri odmerkih približno 1,5 ali 0,6-kratne terapevtske koncentracije pri priporočenem odmerku 50 mg ali 150 mg). V 12-mesečni študiji na podganah po 24-ih tednih po zaključku odmerjanja niso opazili nobenega okrevanja (pri odmerkih približno 2 ali 0,9-kratne koncentracije pri človeku pri priporočenem odmerku 50 mg ali 150 mg). Po 12-mesečnem ponavljajočem se odmerjanju pri psih (pri odmerkih približno 7 ali 3-kratne koncentracije pri priporočenem odmerku 50 mg ali 150 mg pri človeku) je bila incidenca atrofije testisov po 6 mesečnem obdobju okrevanja pri psih, ki so prejeli odmerke in kontrolnih psih enaka. V študiji o plodnosti (pri odmerkih približno 1,5 ali 0,6-kratne terapevtske koncentracije pri priporočenem odmerku 50 mg ali 150 mg pri človeku) so imeli podganji samci takoj po 11 tednih odmerjanja podaljšan čas uspešnega parjenja; preobčutljivost je bila opažena po 7 tednih brez odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

povidon

premreženi natrijev karmelozat

natrijev lavrilsulfat

laktoza monohidrat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga:

hipromeloza
polidekstroza
titanov dioksid
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prosojni PVC/PVdC/aluminijast pretisni omot, kartonasta škatlica.
20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00280/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.07.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 03.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 5. 2022