

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bikalutamid Kabi 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 88,93 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do belkaste, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 7 mm, z vtisnjenim napisom "DB01" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredujočega raka prostate v kombinaciji z zdravljenjem z analogi luteotropin sproščajočega hormona (LHRH) ali kirurško kastracijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

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 je kontraindiciran pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

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.

Sočasna uporaba bikalutamida s terfenadinom, astemizolom ali cisapridom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedba zdravljenja mora potekati pod neposrednim nadzorom specialista.

Bikalutamid se v veliki meri presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da se lahko bikalutamid pri osebah s hudo okvaro jeter odstranjuje 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.

Redko so med zdravljenjem z bikalutamidom opazili hude jetrne spremembe in jetrno odpoved, poročali so 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 nadzora glikemije pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki dobivajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, je zato treba razmisliti o spremljanju glukoze v krvi.

Ugotovljeno 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).

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali s prisotnimi dejavniki tveganja za tako podaljšanje in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročajo podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo bikalutamida oceni razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravila, pri čemer naj upošteva tudi možnost razvoja 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 takšnih spremembah pri bolnikih, ki so prejemali 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 sočasno prejemali bikalutamid in kumarinske antikoagulate so poročali o okrepljenih antikoagulacijskih učinkih kumarina, ki ima lahko za posledico povečanje protrombinskega časa (*Prothrombine Time – PT*) in mednarodno umerjenega razmerja (*International Normalised Ratio – INR*). Svetuje se skrbno spremljanje PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulant (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

To zdravilo vsebuje 88,93 mg laktoze monohidrata. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima 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, z manjšim zaviralnim učinkom na delovanje 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 z bikalutamidom, toda povprečna

izpostavljenost midazolamu (AUC) se je po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala do 80 %. Takšno povečanje bi bilo lahko pomembno za zdravila z ozkim terapevtskim oknom. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna pri sočasni uporabi bikalutamida z učinkovinami, kot so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Potrebno je lahko zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če obstajajo znaki močnejšega delovanja ali neželenih učinkov zdravila. Med uporabo ciklosporina je priporočljivo po uvedbi ali opustitvi zdravljenja z bikalutamidom natančno spremljati koncentracijo ciklosporina v plazmi in bolnikovo klinično stanje.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko inhibirajo oksidacijo zdravila, npr. s cimetidinom ali ketokonazolom. V teoriji bi to lahko povečalo koncentracijo bikalutamida v plazmi in bi tako lahko teoretično povzročilo več neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulant varfarin z njegovih vezavnih mest na beljakovinah. Ob sočasnem dajanju bikalutamida s kumarinskimi antikoagulantami so poročali o povečanju učinkov varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov. Nekatere primere so povezali s povečanim tveganjem za krvavitve. Če damo bikalutamid bolnikom, ki sočasno prejemajo kumarinske antikoagulate, je priporočljivo skrbno spremljati PT/INR in razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka antikoagulanta (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ker zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko povzroči podaljšanje intervala QT, je treba skrbno pretehtati uporabo bikalutamida sočasno z zdravili, za katera je ugotovljeno, da povzročajo podaljšanje intervala QT, oziroma z zdravili, ki lahko sprožijo aritmijo tipa *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin in dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki in druga zdravila (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah. Nosečnice ga ne smejo dobivati.

Dojenje

Bikalutamid je med dojenjem kontraindiciran.

Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili reverzibilno okvaro plodnosti samcev (glejte poglavje 5.3). Pri človeku je treba pričakovati obdobje 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. Opozoriti pa je treba, da se občasno lahko pojavi omotica in/ali zaspanost. Bolniki, ki se jim to zgodi, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki opredeljeni na naslednji način: 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	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	zmanjšan libido, depresija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica
	pogosti	zaspanost
Srčne bolezni	pogosti	miokardni infarkt (znani smrtni izidi) ⁴ , srčno popuščanje ⁴
	neznana	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč ⁵ (znani smrtni izidi)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu, zaprtje, navzea
	pogosti	dispepsija, flatulenca
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica, hipertransaminazemija ¹
	redki	odpoved jeter ² (znani smrtni izidi)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast dlak, suha koža, srbenje, izpuščaj
	redki	fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija, občutljivost prsi ³
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija, edemi
	pogosti	bolečina v prsnem košu
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

1. Jetrne spremembe so redko hude in so bile pogosto prehodne; minile ali izboljšale so se med nadaljevanjem zdravljenja ali po njegovi prekinitvi.

2. Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročanih neželenih učinkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje v odprti skupini, ki je prejela bikalutamid v študiji zdravljenja zgodnjega raka prostate z odmerkom 150 mg.

3. Lahko se zmanjša s sočasno kastracijo.

4. Ugotovljeno v farmakoepidemiološki študiji LHRH agonistov in antiandrogenov za zdravljenje raka prostate. Tveganje se je povečalo ob sočasni uporabi bikalutamida 50 mg z LHRH agonisti, vendar ni bilo povečanega tveganja ob uporabi bikalutamida 150 mg kot monoterapije za zdravljenje raka prostate.

5. Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročanih neželenih učinkov 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 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

Ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja pri ljudeh. 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 spremljanjem vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB03.

Mehanizem delovanja

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Veže se na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgenski stimulus. Posledica te inhibicije je nazadovanje tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitev bikalutamida v podskupini bolnikov povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

Bikalutamid je racemat; antiandrogeno deluje skoraj izključno zaradi (R)-enantiomera.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro odstrani, (R)-enantiomer ima razpolovni čas izločanja iz plazme približno 1 teden.

Pri vsakodnevnem jemanju bikalutamida se (R)-enantiomer zaradi dolgega razpolovnega časa približno 10-kratno kopiči v plazmi.

Shema odmerjanja 50 mg bikalutamida na dan povzroči koncentracijo (R)-enantiomera v stanju dinamičnega ravnovesja 9 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je pretežno aktivni (R)-enantiomer zavzel 99 % skupne količine enantiomerov v krvnem obtoku.

Izločanje

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija (R)-bikalutamida v semenski tekočini moških, ki so dobivali 150 mg bikalutamida, 4,9 mikrograma/ml. Količina bikalutamida, ki bi jo potencialno lahko dobila partnerka med spolnim odnosom, je majhna, z ekstrapolacijo ocenjena na približno

0,3 mikrograma/kg. To je pod mejo, potrebno za povzročitev sprememb pri mladičih laboratorijskih živali.

Posebne skupine bolnikov

Starost, okvara ledvic ali blaga do zmerna okvara jeter ne vplivajo na farmakokinetiko (R)-enantiomera. Izsledki kažejo, da se pri osebah s hudo okvaro jeter (R)-enantiomer počasneje izloča iz plazme.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid deluje pri živalih kot močan antiandrogen in induktor oksidaznih encimov, ki imajo mešano delovanje. S tem delovanjem so pri živalih povezane spremembe ciljnih organov, vključno z indukcijo tumorjev. Atrofija semenskih cevk je pričakovan učinek antiandrogenov kot skupine in so jo opazili pri vseh raziskovanih živalskih vrstah. V predkliničnih študijah so se pojavile atrofije mod, ki so bile delno reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob, vrsta A
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon K 30
magnezijev stearat

Filmska obloga:

barvilo Opadry White Y-1-7000, ki vsebuje:
hipromeloza 5 CP (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni pretisni omoti iz PVC/aluminija v velikostih pakiranj, ki vsebujejo 14 (1 x 14), 28 (2 x 14), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10), 56 (4 x 14), 60 (6 x 10), 90 (9 x 10) in 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/12/00277/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 6. 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 6. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2020