

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

БИКАЛУТАМИД ПЛИВА/ BICALUTAMID PLIVA 50 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 50 mg бикалутамид.

Ексципиенси со познато дејство:

Една таблета содржи 35 mg лактоза хидрат.

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бикалутамид Плива 50 mg филм-обложени таблети се бели, округли, биконвексни филм-обложени таблети, со ознака "93" на едната страна и "220" на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекување на напреднат карцином на простата во комбинација со аналог на лутеинизирачки ослободувачки хормон (LHRH) или со хируршка кастрација.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

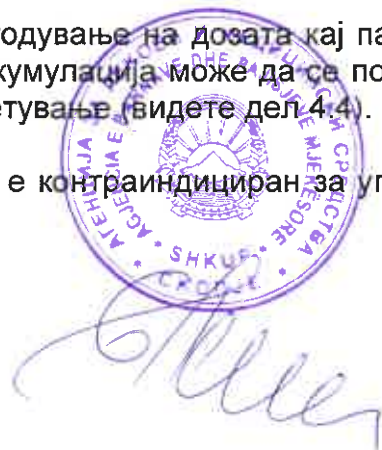
Возрасни мажи вклучувајќи постари пациенти: една таблета (50 mg) еднаш дневно.

Лекувањето со Бикалутамид Плива треба да започне најмалку 3 дена пред да почне лекувањето со LHRH аналогот, или во исто време со хируршката кастрација.

Ренално оштетување: не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално оштетување.

Хепатално оштетување: не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо хепатално оштетување. Зголемена акумулација може да се појави кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување (видете дел 4.4).

Педијатриска популација: Бикалутамид Плива е контраиндициран за употреба кај деца (видете дел 4.3).



4.3. Контраиндикации

Бикалутамид Плива е контраиндициран кај жени и деца (видете дел 4.6). Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

Истовремена употреба на терфенадин, астемизол и цисаприд со бикалутамид е контраиндицирана (видете дел 4.5).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Започнувањето на третманот треба да биде под директен надзор на специјалист.

Бикалутамид екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Податоци укажуваат дека елиминацијата може биде побавна кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб и ова може да доведе до зголемена акумулација на бикалутамид. Поради тоа, потребно е бикалутамид да се употребува со претпазливост кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување.

Периодично испитување на функцијата на црниот дроб треба да се земе во предвид, поради можноста за хепатални промени. Повеќето промени се очекуваат да се појават во првите 6 месеци од почетокот на терапијата.

Тешки хепатални промени и хепатална инсуфициенција ретко се забележани при терапија со бикалутамид и се пријавени фатални исходи (видете дел 4.8). Треба да се прекине терапијата со бикалутамид доколку промените се сериозни.

Намалување на толеранцијата на гликоза е забележано кај мажи кои примаат LHRH агонисти. Тоа може да се манифестира како дијабетес или губење на гликемиската контрола кај оние со претходно постоечки дијабетес. Затоа треба да се размисли за следење на гликозата во крвта кај пациенти кои примаат бикалутамид во комбинација со LHRH агонисти.

Бикалутамид се покажало дека го инхибира цитохромот P450 (CYP 3A4), па поради тоа потребна е претпазливост кога се администрира истовремено со лекови кои се метаболизираат главно од страна на CYP3A4 (видете делови 4.3 и 4.5).

Андрогена депривациона терапија може да го продолжи QT интервалот.

Кај пациенти со историја или ризик фактори за продолжување на QT и кај пациенти кои примаат истовремено лекови кои би можеле да го продолжат QT интервалот (видете дел 4.5), лекарите треба да го проценат соодносот на користа и ризикот, вклучително и потенцијалот за Torsade de pointes пред започнување на лекувањето со бикалутамид.

Антиандрогената терапија може да предизвика морфолошки промени на сперматозоидите. Иако дејството на бикалутамид врз морфологијата на спермата не е евалуирана и не се пријавени такви промени кај пациенти кои примале бикалутамид, пациентите и/или нивните партнери треба да ја следат

соодветната контрацепција за време и по 130 дена по терапијата со бикалутамид.

Потенцирање на кумаринските антикоагулантни дејства е забележана кај пациенти кои примале истовремена терапија со бикалутамид, што може да резултира со зголемување на Протромбинското време (PT) и Интернационалниот нормализиран сооднос (INR). Некои случаи биле поврзани со ризик од крварење. Се препорачува внимателно следење на RT / INR и прилагодување на дозата на антикоагулантот (видете дел 4.5 и 4.8).

Бикалутамид Плива таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни нарушувања како неподносливост на галактоза, недостаток на Lapp лактаза или глюкоза-галактоза малапсорпција не би требало да го земаат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Нема докази за постоење на фармакодинамски или фармакокинетски интеракции помеѓу бикалутамид и LHRH аналози.

In vitro студиите укажуваат дека R-бикалутамид е инхибитор на CYP 3A4 и има послаби инхибиторни дејства врз CYP 2C9, 2C19 и 2D6 активноста.

Иако во клиничките студии со користење на антипирин како маркер на цитохром P450 (CYP) активноста, немало докази за потенцијална интеракција на бикалутамид со други лекови, средната изложеност на мидазолам (AUC) била зголемена за 80%, по коадминистрација на бикалутамид за 28 дена. За лекови со тесен терапевтски индекс, таквото зголемување може да биде од важност. Поради тоа, истовремена употреба на терфенадин, астемизол и цисаприд е контраиндицирана (видете дел 4.3) и е потребна претпазливост кога истовремено се употребува бикалутамид со соединенија како што е циклоспорин и блокатори на калциумовите канали. Намалување на дозата може да биде потребно за овие производи, особено ако има докази за зголемено или несакано дејство. За циклоспорин, се препорачува внимателно следење на плазма концентрациите и клиничката состојба по започнување или прекинување на терапијата со бикалутамид.

Потребна е претпазливост при препишување на бикалутамид со други лекови кои може да ја инхибираат оксидацијата на лекот, на пример циметидин или кетоконазол. Теоретски, ова би можело да резултира со зголемување на плазматските концентрации на бикалутамид што теоретски би можеле да доведат до зголемување на несаканите дејства.

In vitro студиите покажале дека бикалутамид може да го потисне кумаринскиот антикоагуланс варфарин од местата за врзување на протеини. Постојат пријави за зголемено дејство на варфарин и други кумарински антикоагуланси кога се администрираат истовремено со бикалутамид. Поради тоа, се препорачува доколку бикалутамид се администрира кај пациенти кои истовремено примаат кумарински антикоагуланси, PT/INR треба внимателно да се следат и да се земат во предвид прилагодувања на дозата на антикоагулантот (видете дел 4.4 и 4.8).



Бидејќи андрогенската депривациона терапија може да го продолжи QT интервалот, истовремената употреба на бикалутамид со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот или лекови кои можат да индуцираат Torsade de pointes како што се класа IA (на пр. кинидин, дисопирамид) или класа III (на пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмички лекови, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и сл. треба внимателно да се евалуираат (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Студиите за интеракција се изведени само кај возрасни.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Бикалутамид Плива е контраиндициран кај жени и не смее да се администрира во текот на бременоста.

Доење

Бикалутамид Плива е контраиндициран за време на доење.

Плодност

Реверзибилно оштетување на машката плодност е забележано кај студии на животни (видете дел 5.3). Периодот на субфертилност и неплодност треба да се претпостават кај човекот.

4.7. Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Бикалутамид Плива не е веројатно дека ќе ја наруши способноста на пациентите за возење и ракување со машини. Сепак, треба да се напомене дека може да се појави повремена поспаност. Сите засегнати пациенти треба да бидат претпазливи.

4.8. Несакани дејства

Во овој дел несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); многу ретки ($\leq 1/10000$), непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

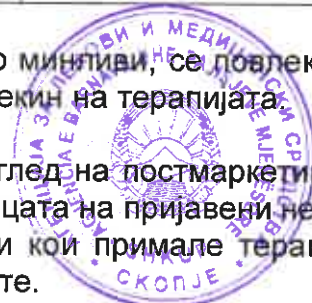
Табела 1 Зачестеност на несакани реакции

Класификација на органските системи	на	Зачестеност	Настан
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	и	Многу често	Анемија
Нарушувања на имуниот систем	и	Помалку чести	Хиперсензитивност, ангиоедем и уртикарија
Нарушувања метаболизмот исхраната	и	Чести	Намален апетит
Психијатриски нарушувања	и	Чести	Намалено либидо, депресија

Нарушувања на нервниот систем	Многу чести	Вртоглавица
	Чести	Сомноленција
Срцеви нарушувања	Чести	Миокардијален инфаркт (пријавени се фатални исходи) ⁴ , срцева слабост ⁴
	Непознато	QT пролонгирање (видете делови 4.4 и 4.5).
Васкуларни нарушувања	Многу често	Напади на жештина
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Интерстицијална белодробна болест ⁵ (пријавени се фатални исходи)
Гастроинтестинални нарушувања	Многу чести	Болки во стомакот, запек, гадење
	Чести	Диспепсија, флатуленција
Хепатобилијарни нарушувања	Чести	Хепатотоксичност, жолтица, хипертрансаминаземија ¹
	Ретки	Хепатална инсуфициенција ² (пријавени се фатални исходи)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Алопеција, хирзутизам / повторно растење на влакна, сува кожа, пруритус, исип
	Ретки	Фотосензитивна реакција
Бубрежни и уринарни нарушувања	Многу често	Хематурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	Многу често	Гинекомастија и осетливост на дојките ³
	Чести	Еректилна дисфункција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу чести	Астенија, едем
	Чести	Болка во градите
Испитувања	Чести	Зголемување на тежината

¹Хепаталните промени ретко се тешки и биле често минливи, се довлекле или се подобриле со континуираната терапија или по прекин на терапијата.

²Наведени како несакана реакција на лекот по преглед на постмаркетиншките податоци. Фреквенцијата е утврдена преку инциденцата на пријавени несакани дејства на хепатална инсуфициенција кај пациенти кои примале терапија во open-label бикалутамид група на 150 mg EPC студиите.



³Може да се намали со истовремена кастрација.

⁴Забележано во фармако-епидемиолошка студија на LHRH агонисти и антиандрогени користени во третман на карцином на простата. Ризикот се покажал како зголемен кога бикалутамид 50 mg се користел во комбинација со LHRH агонисти, но не било забележано зголемување на ризикот кога бикалутамид 150 mg се користел како монотерапија за лекување на карцином на простата.

⁵Наведени како несакани реакции на лекот по преглед на пост-маркетиншките податоци. Зачестеноста е утврдена од инциденцата на пријавени несакани дејства на интерстицијалната пневмонија во период на рандомизирано лекување на студиите за EPC од 150 mg.

Зголемен PT/INR: Пресметките на кумаринските антикоагуланси во интеракција со бикалутамид се пријавени во пост-маркетиншкото следење (видете дел 4.4 и 4.5).

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Не е докажано искуство со предозирање кај луѓето. Не постои специфичен антидот и третманот треба да биде симптоматски. Дијализа може да не биде корисна, бидејќи бикалутамид е цврсто врзан за протеините и не е непроменет во урината. Индицирана е општа супортивна терапија вклучително и често следење на виталните функции.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА:

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиандрогени
АТС код: L02BB03

Механизам на дејство

Бикалутамид е нестероиден антиандроген, без било каква друга ендокрина активност. Се врзува за андрогените рецептори без активирање на генската експресија, а со тоа ја инхибира андрогената стимулација. Регресијата на туморите на простатата е резултат на инхибицијата. Клинички, прекинувањето на бикалутамид може да резултира со синдром на антиандрогено повлекување кај подгрупа на пациенти.

Бикалутамид е рацемат со неговата антиандрогена активност, речиси исклучиво во (R)-енантиомерот.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Бикалутамид добро се апсорбира по перорална администрација. Нема докази дека храната има значајно влијание на степенот на биорасположивоста.

Дистрибуција

Бикалутамид е силно врзан за протеините (рацемат 96% (R)-енантиомер > 99%) и екстензивно метаболизиран (преку оксидација и глукуронидација). Неговите метаболити се елиминираат преку бубрезите и жолчката во приближно еднакви пропорции.

Биотрансформација

(S)-енантиомерот побрзо се ослободува во однос на (R)-енантиомерот, а вториот има полуживотот на плазматска елиминација околу 1 недела.

При секојдневна администрација на бикалутамид, (R)-енантиомерот се акумулира приближно 10 пати во плазмата како последица на неговиот долг полуживот.

Постојаната состојба на плазма концентрациите на (R)-енантиомер е приближно 9 микрограми/ml и се забележани при дневна администрација на 50 mg дози на бикалутамид. Во состојба на рамнотежа, претежно активниот (R)-енантиомер изнесува 99% од вкупните циркулирачки енантиомери.

Елиминација

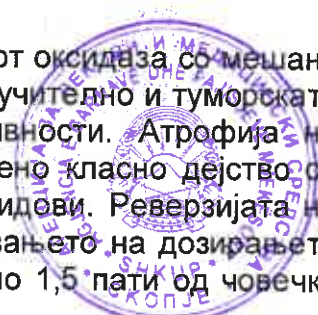
Во клиничка студија, средната концентрација на R-бикалутамид во семето на мажите кои примале бикалутамид 150 mg бил 4,9 микрограми/ml. Износот на бикалутамид потенцијално предаден на женскиот партнер за време на сексуалниот однос е низок и со екстраполација може да се изедначи со приближно 0,3 микрограми/kg. Ова е под потребното ниво за да се предизвикаат промени кај потомците на лабораториските животни.

Посебни популации

Фармакокинетиката на (R)-енантиомерот не влијае на возраста, реналното оштетување или благи до умерени хепатални нарушувања. Постојат докази дека кај пациенти со сериозно хепатално нарушување, (R)-енантиомерот е побавно елиминиран од плазмата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Бикалутамид е силен антиандроген и индуктор на ензимот оксидаза со мешана функција кај животни. Промените на целните органи, вклучително и туморската индукција кај животните, се поврзани со овие активности. Атрофија на семинозните тубули на тестисите претставува предвидено класно дејство со антиандрогените и е забележано кај сите испитувани видови. Реверзијата на атрофија на тестисите се случила 4 месеци по завршувањето на дозирањето во 6-месечната студијата на стаорци (во дози приближно 1,5 пати од човечки



терапевтски концентрации во препорачаната доза од 50 mg). Не е забележано оздравување по 24 недели по завршувањето на дозирањето во 12-месечната студија на стаорци (во дози од приближно 2 пати повисоки од човечките концентрации при препорачната хумана доза од 50 mg). По 12-месечно повторено дозирање кај кучиња (при дози од приближно 7 пати од човечките терапевтски концентрации при препорачана хумана доза од 50 mg), инциденцата на атрофија на тестисите била иста кај дозирани и контролни кучиња по 6-месечен период на опоравување. Во студија за фертилитет (при дози од приближно 1,5 пати од хуманите терапевтските концентрации при препорачаната хумана доза од 50 mg), машките стаорци имале зголемено време за успешно спојување веднаш по 11 недели дозирање; пресврт бил забележан по 7 недели off-dose.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро:

Микрокристална целулоза
Повидон
Кармелоза натриум, вмрежена
Натриум лаурилсулфат
Лактоза хидрат
Силициум диоксид, колоиден, безводен
Магнезиум стеарат

Обвивка:

Хипромелоза (E 464)
Полидекстроза (E 1200)
Титан диоксид (E 171)
Макрогол 4000

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C, во оригинално пакување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

28 филм-обложени таблети (блистер 2x14)/кутија

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неискористениот пак или отпаден материјал мора да се отстранат во согласност со националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул. Наум Наумовски-Борче Бр.40, 1000 Скопје,

Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-13222/2

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение: 06.2010

Датум на последно обновено одобрение: 06.02.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2025 година

