

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bicalutamid Actavis 50 mg
Filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Ein tafla inniheldur 50 mg af bikalútamíði.
Hjálparefni: Ein tafla inniheldur 60,44 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.
Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, merkt BCM 50 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð gegn langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli samhliða meðferð með hliðstæðu leysipáttar gulbúskveikju (luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues) eða vönun með skurðaðgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir karlmenn þ.m.t. aldraðir: Skammturinn er 50 mg sem taka á inn einu sinni á dag.
Töflunum skal kyngja heilum með vökva.

Meðferð með bikalútamíði skal hefja a.m.k. þremur dögum áður en meðferð með LHRH hliðstæðu er hafin eða á sama tíma og vönun er framkvæmd með skurðaðgerð.

Börn og unglingar:

Bikalútamíð er ekki ætlað börnum og unglingum.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla er af notkun bikalútamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi:

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi.
Lyfið getur safnast upp hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Bikalútamíð má ekki gefa þeim sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við notkun þess.

Bikalútamíð er hvorki ætlað konum né börnum.

Samhliða notkun terfenadíns, astemízóls eða cisapríðs er frábending gegn notkun bikalútamíðs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upphaf meðferðar skal vera í umsjón sérfræðings.

Bikalútamíð umbrotnar að miklu leyti í lifur. Upplýsingar benda til þess að brotthvarf geti verið hægara hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi sem gæti leitt til aukinnar uppsöfnunar á bikalútamíði. Þess vegna skal nota bikalútamíð með varúð hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Alvarlegar lifrarskemmdir hafa mjög sjaldan komið fram með bikalútamíði (sjá kafla 4.8). Meðferð með bikalútamíði skal hætt ef breytingar eru alvarlegar.

Rétt er að prófa reglulega starfsemi lifrar til að fylgjast með hugsanlegum breytingum á lifrarstarfsemi. Búist er við að meginhluti breytinga komi fram á fyrstu 6 mánuðum bikalútamíðmeðferðar.

Komið hefur fram minnkað glúkósaþol hjá karlmönnum sem fá LHRH-örva (analogue). Þetta getur komið fram sem sykursýki eða minnkuð stjórn á glúkósa hjá sjúklingum sem þegar eru með sykursýki. Því skal hafa í huga að fylgjast með glúkósa í blóði hjá sjúklingum sem fá bikalútamíð ásamt LHRH-örva (agonist).

Bikalútamíð hefur hamlandi áhrif á cýtókróm P450 (CYP 3A4). Því skal gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem eru aðallega umbrotin af CYP 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekkert bendir til lyfhrifa- eða lyfjahvarfafafræðilegra milliverkana á milli bikalútamíðs og LHRH hliðstæða (analogues).

In vitro rannsóknir hafa sýnt fram á að R-handhverfa bikalútamíðs hemji CYP 3A4 en hafi minni hamlandi áhrif á CYP 2C9, 2C19 og 2D6 virkni.

Þó að klínískar rannsóknir, þar sem antipyryn var notað til að meta virkni cýtókróm P450 (CYP), hafi ekki sýnt fram á hugsanlegar milliverkanir við bicalutamid, jókst meðalútsetning fyrir midazolami (AUC) um allt að 80% eftir samhliða gjöf með bikalútamíði í 28 daga. Fyrir lyf með þröngan lækningalegan stuðul gæti slík aukning haft þýðingu. Því er samhliða notkun terfenadíns, astemízóls og cisapríðs frábending (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun bikalútamíðs og lyfja eins og ciklósporíns og kalsíumgangaloka. Hugsanlega þarf að minnka skammta þessara lyfja, sérstaklega ef aukin hætta er á aukaverkunum. Fyrir ciklósporín er ráðlagt að fylgst sé vel með plasmáþéttni og klínískum áhrifum þegar meðferð með bikalútamíði hefst eða henni lýkur.

Gæta skal varúðar þegar bikalútamíð er gefið samhliða öðrum lyfjum sem geta hamlað oxun, t.d. címetidíni og ketókonazóli. Fræðilega séð gæti þetta leitt til aukinnar plasmáþéttni bikalútamíðs sem fræðilega getur leitt til fleiri aukaverkana.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að bikalútamíð getur losað kúmarín segavarnarlyfið warfarín af próteinbindistöðum. Því er ráðlagt að fylgjast vel með prótombíntíma hjá sjúklingum sem nota kúmarín segavarnarlyf ef meðferð með bikalútamíði er hafin.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Lyfið er ekki ætlað konum og má hvorki gefa konum á meðgöngu né konum með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skal tekið fram að stundum getur svefnhöfgi komið fram. Sjúklingar sem finna fyrir slíku skulu gæta varúðar.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru skilgreindar samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1 Tíðni aukaverkana

Líffæraflokkur	Tíðni	Bicalutamid 50 mg (+ LHRH-hliðstæða)
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur og ofsakláði)
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi
Geðræn vandamál	Algengar	Minnkuð kynhvöt, þunglyndi
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl
	Algengar	Syfja
Æðar	Mjög algengar	Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Millivefslungnabólga
Meltingarfæri	Mjög algengar	Magaverkir, hægðatregða, ógleði
	Algengar	Meltingartruflun, vindgangur
Lifur og gall	Algengar	Breytingar á lifrarstarfsemi (þ.á m. hækkuð gildi transamínasa og gula) ^a
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabilun. ^b
Húð og undirhúð	Algengar	Skalli, ofloðna/hárvöxtur að nýju, þurr húð, kláði, útbrot
Nýru og þvaggfæri	Mjög algengar	Blóðmiga.
Æxlunarfæri og brjóst	Mjög algengar	Brjóstastækkun og aum brjóst ^c
	Algengar	Getuleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi, brjóstverkur, bjúgur.
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdaraukning

^a Lifrabreytingar eru mjög sjaldan alvarlegar og voru oftast skammvinnar, minnkuðu eða hurfu þegar meðferð var haldið áfram eða eftir að meðferð lauk.

^b Lifrabilun kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum sem fá bicalutamíð en eiginleg orsakatengsl eru ekki þekkt. Íhuga ætti reglulegar prófanir á lifrarstarfsemi (sjá líka kafla 4.4)

° Vönun getur dregið úr einkennum.

Auk þess hefur verið greint frá hjartabilun í klínískum rannsóknum (sem hugsanleg aukaverkun að mati rannsóknarmanna, tíðni >1%) þar sem bikalútamíð var gefið ásamt LHRH-hliðstæðu (analogue). Engin merki eru um orsakatengsl við meðferð með lyfinu.

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla liggur fyrir hvað varðar ofskömmun hjá mönnum. Ekkert sérhæft mót efni er til en veita skal meðferð eftir einkennum. Skilun kemur líklega ekki að notum þar sem bikalútamíð er að miklu leyti próteinbundið og finnst ekki óbreytt í þvagi. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð, þ.á m. títt eftirlit með lífsmörkum sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: And-andrógenar, ATC flokkur: L02BB03

Bikalútamíð hefur andandrógen (non-steroidal antiandrogen) verkun, án annarra áhrifa á innkirtla. Það binst við andrógenviðtaka án þess að virkja þá og hamlar þannig andrógenörvun. Þessi hömlun leiðir til minnkunar á æxlum í blöðruhálskirtli. Þegar meðferð er hætt getur það valdið andandrógen fráhvarfsheilkenni hjá sumum sjúklingum.

Bikalútamíð er blanda tveggja handhverfa en andrógenvirkni þess er nær eingöngu vegna R-handhverfunnar.

5.2 Lyfjahvörf

Bikalútamíð frásogast vel eftir inntöku. Ekkert bendir til þess að fæða hafi klíníska þýðingu fyrir aðgengi lyfsins.

S-handhverfan skilst hratt út miðað við R-handhverfunna. Sú síðarnefnda hefur helmingunartíma um 1 viku.

Vegna þessa langa helmingunartíma verður þéttni R-handhverfunnar í plasma tífalt meiri en S-handhverfunnar við daglega notkun bikalútamíðs.

Plasmaþéttni R-handhverfunnar við jafnvægi er um 9 míkróg/ml við daglega inntöku 50 mg af bikalútamíði. Við jafnvægi stendur R-handhverfan fyrir um 99% af heildarþéttni handhverfanna og lækningalega verkun má að mestu leyti rekja til hennar.

Lyfjahvörf R-handhverfunnar eru óháð aldri, skertri nýrnastarfsemi eða vægri til í meðallagi skertri lifrarstarfsemi. Merki eru um að brotthvarf R-handhverfunnar úr plasma sé hægara hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Bikalútamíð er að miklu leyti próteinbundið (báðar handhverfur 96%, R-bikalútamíð 99,6%) og umbrotnar umtalsvert (oxun og glúkúróníðtenging). Brotthvarf umbrotsefnanna er um nýru og með galli í u.þ.b. jöfnum hlutföllum. Eftir að glúkúróníð eru skilin út í gall verður vatnsrof á þeim.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bikalútamíð er hreinn og öflugur andrógenviðtakahemill hjá tilraunadýrum og mönnum. Önnur aðalverkun er örvun oxídasa með blandaða virkni sem háðir eru CYP450 í lifur. Ensímörvunar hefur ekki orðið vart hjá mönnum. Breytingar í marklíffærum hjá dýrum eru greinilega tengdar meginverkunum bikalútamíðs.

Þær fela í sér rýrnun andrógenháðra vefja; skjaldkirtils; vefjaauka í lifur og Leydig frumum og rýrnun æxlismyndunar eða krabbameins; truflun á kynbundinni sérhæfingu karlkyns afkvæma; afturkræfa skerðingu á frjósemi karla. Rannsóknir á eituráhrifum á erfðæfni sýndi ekki fram á nein stökkbreytandi áhrif af völdum bikalútamíðs.

Aukaverkanir sem komu fram í dýratilraunum eru taldar tegundar-sértækar (species-specific) og ekki taldar skipta máli við meðferð hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Krospóvídón

Póvídón K-29/32

Magnesiumsterat

Natríumlárylsúlfat

Filmuhúð

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi

Makrógól 4000

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC/álþynnur, öskjur.

Pakkningastærðir: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 140, 200 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður, Ísland

Sími: 550 3300

Fax: 550 3301

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Bicalutamid Actavis 50 mg: **IS/1/07/007/01**

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 18. apríl 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. mars 2010.