

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bicusan 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg bikalutamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 181,32 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, na obeh straneh izbočena filmsko obložena tableta z oznako BCM 150 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bicusan 150 mg filmsko obložene tablete je indicirano bodisi kot monoterapija ali kot adjuvantna terapija poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate z visokim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, vključno s starejšimi: 150 mg (1 tableta) enkrat na dan, vedno ob istem času (običajno zjutraj ali zvečer).

Pediatrična populacija

Bikalutamid ni indiciran pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele in s tekočino.

Minimalni čas zdravljenja je dve leti.

Okvara ledvic:

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Z bikalutamidom ni izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter:

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se zdravilo lahko kopiči (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

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

Kontraindicirana je sočasna uporaba bikalutamida in terfenadina, astemizola ali cisaprida (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzorovati specialist.

Bikalutamid se izdatno presnovi v jetrih. Podatki kažejo, da je lahko odstranjevanje bikalutamida pri bolnikih s hudo okvaro jeter počasnejše, zato se lahko poveča njegovo kopičenje. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je zato treba bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnih jetrnih sprememb je priporočljivo redno kontrolirati delovanje jeter. Večina sprememb se praviloma pojavi v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

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

Če bolezen objektivno napreduje in ima bolnik zvišan PSA, pride v poštev prenehanje zdravljenja z bikalutamidom.

Ugotovljeno je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4). Zato je potrebna previdnost med sočasno uporabo z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP 3A4 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval 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 s potencialom za pojav *Torsadesde pointes*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da R-enantiomer bikalutamida 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 sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), previdnost pa je potrebna med sočasno uporabo bikalutamida s snovmi, kakršne so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Potrebno je lahko zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če se pojavijo 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 več neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko bikalutamid izpodrine kumarinski antikoagulans varfarin z njegovega vezavnega mesta na beljakovinah. V primeru uvedbe bikalutamida pri bolniku, ki že dobiva kumarinske antikoagulanse, je priporočljivo natančno nadziranje protrombinskega časa.

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).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bikalutamid je pri ženskah kontraindiciran in ga ne smejo dobiti nosečnice ali doječe matere.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Malo verjetno je, da bi bikalutamid poslabšal bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Vedeti pa je treba, da se občasno lahko pojavi omotica ali 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 $\leq 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\geq 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Bikalutamid 150 mg (monoterapija)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	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	pogosti	omotica, zaspanost
Bolezni srca	ni znano	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	pogosti	valovi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč ^a (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in	pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica,

žolčevodov		hipertransaminazemija ^b
	redki	odpoved jeter ^c (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti pogosti	izpuščaj alopecija, hirsutizem/ponovna rast las/dlak, suha koža ^d , srbenje
Bolezni sečil	pogosti	hematurija
Motnje reprodukcijskega sistema in dojk	zelo pogosti pogosti	ginekomastija in občutljivost dojk ^e erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija
Preiskave	pogosti pogosti	bolečine v prsih, edemi povečanje telesne mase

^a Uvrščeno med neželene učinke zdravila po pregledu postmarketinških podatkov. Pogostnost je določena na podlagi incidence prijavljenih neželenih učinkov intersticijske pljučnice v času randomiziranega zdravljenja s 150 mg bikalutamida v študijah zgodnjega raka.

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

^c Uvrščeno med neželene učinke zdravila po pregledu postmarketinških podatkov. Pogostnost je določena na podlagi incidence prijavljenih neželenih učinkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje v odprtem kraku s 150 mg bikalutamida v študijah zgodnjega raka.

^d Zaradi dogovorov o kodiranju, uporabljenih v študijah EPC, so bili neželeni učinki "suha koža" kodirani z izrazom COSTART "izpuščaj". Za odmerek 150 mg bikalutamida zato ni mogoče določiti drugega deskriptorja pogostnosti, vendar je pogostnost domnevno enaka kot z odmerkom 50 mg.

^e Večini bolnikov, ki prejemajo monoterapijo s 150 mg bikalutamida, se pojavijo ginekomastija in/ali bolečine v prsih. V študijah so bili ti simptomi hudi pri do 5 % bolnikov. Zgodi se lahko, da ginekomastija po prenehanju zdravljenja ne mine sama od sebe, še zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.

Opomba: Kombinirano zdravljenje s 50 mg bikalutamida in analogom LHRH je bilo povezano s pojavljanjem srčnega popuščenja in miokardnega infarkta.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni. Oznaka ATC: L02BB03

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen brez vsakega drugega endokrinega delovanja. Veže se na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral ekspresijo genov, in tako zavre androgensko stimulacijo. Zavrtje povzroči regresijo tumorjev prostate. Prekinitev zdravljenja lahko pri nekaterih bolnikih povzroči antiandrogenski odtegnitveni sindrom.

Bikalutamid je racemat; večino njegovega antiandrogenega delovanja ima (R)-enantiomer.

Bikalutamid 150 mg so proučili kot zdravilo za bolnike z lokaliziranim (T1–T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredovalim (T3–T4, katerikoli N, M0; T1–T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi 3 s placebom kontroliranih dvojno slepih študij, ki so zajele 8.113 bolnikov. V teh študijah je bilo zdravilo uporabljeno kot takojšnje hormonsko zdravljenje ali kot dodatno zdravljenje poleg radikalne prostatektomije ali radioterapije (predvsem obsevanje z zunanjim virom). Po mediano 7,4-letnem spremljanju se je objektivno napredovanje bolezni pojavilo pri 27,4 % vseh bolnikov, zdravljenih z bikalutamidom, in pri 30,7 % vseh bolnikov, ki so dobivali placebo.

Zmanjšanje tveganja za objektivno napredovanje bolezni je bilo opazno v večini skupin bolnikov, a je bilo najočitnejše pri tistih z največjim tveganjem za napredovanje. Zato se zdravniki lahko odločijo, da je najustreznejša medicinska strategija pri bolnikih z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni (zlasti v primeru dodatnega zdravljenja po radikalni prostatektomiji) odložitev hormonskega zdravljenja, dokler ni znakov napredovanja bolezni.

Po mediano 7,4-letnem spremljanju niso ugotovili razlike v celotnem preživetju: umrljivost je bila 22,9 % (razmerje ogroženosti = 0,99, 95 % interval zaupanja od 0,91 do 1,09). Vendar so bili pri bolnikih v eksplorativnih analizah podskupin opazni nekateri trendi.

Preživetje brez napredovanja in celotno preživetje pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo sta povzeta v naslednjih preglednicah:

Preglednica 2: Preživetje brez napredovanja pri lokalno napredovali bolezni po terapevtski podskupini

Analizirana populacija	Dogodki (%) pri bolnikih z bikalutamidom	Dogodki (%) pri bolnikih s placebom	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)
Skrbno spremljanje	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 do 0,73)
Radioterapija	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 do 0,78)
Radikalna prostatektomija	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 to 0,91)

Preglednica 3: Celotno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po terapevtski podskupini

Analizirana populacija	Smrti (%) pri bolnikih z bikalutamidom	Smrti (%) pri bolnikih s placebom	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)
Skrbno spremljanje	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 do 1,01)
Radioterapija	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 do 0,95)
Radikalna prostatektomija	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 do 1,39)

Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, ki so dobivali samo bikalutamid, ni bilo značilne razlike v preživetju brez napredovanja. Pri teh bolnikih je obstajal tudi trend h krajšemu preživetju v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (razmerje ogroženosti = 1,16, 95 % IZ od 0,99 do 1,37). Glede na to velja profil koristi in tveganj uporabe bikalutamida v tej skupini bolnikov za neugodnega.

Učinkovitost 150 mg bikalutamida za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom prostate brez metastaz, pri katerih je bilo indicirano primarno zdravljenje s hormoni, so ocenili ločeno z metaanalizo dveh študij. Zajeli sta 480 pred tem še nezdravljenih bolnikov s karcinomom prostate brez metastaz (M0). Med skupino, zdravljeno s 150 mg bikalutamida, in skupino, zdravljeno s kastracijo, ni bilo značilne razlike v preživetju (razmerje ogroženosti = 1,05 (IZ = 0,81–1,36), $p = 0,669$) ali intervalu do napredovanja (razmerje ogroženosti = 1,20 (IZ = 0,96–1,51), $p = 0,107$). Glede kakovosti življenja so opazili splošen trend v korist 150 mg bikalutamida v primerjavi s kastracijo; skupine, iz katerih izvirajo ti podatki, so imele značilno večje spolno poželenje ($p = 0,029$) in kondicijo ($p = 0,046$).

Kombinirana analiza 2 kliničnih študij, ki sta zajeli 805 pred tem nezdravljenih bolnikov z metastatskim karcinomom prostate, s pričakovano umrljivostjo 43 %, je pokazala, da je zdravljenje s 150 mg bikalutamida glede časa preživetja manj učinkovito kot kastracija (razmerje ogroženosti = 1,30 [interval zaupanja 1,04–1,65]). Ocenjena razlika je 42 dni, povprečni čas preživetja pa je 2 leti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

(S)-enantiomer se v primerjavi z (R)-enantiomerom hitro izloči; eliminacijski razpolovni čas (R)-enantiomerja iz plazme je približno 1 teden.

Pri redni dnevni uporabi bikalutamida je največja koncentracija (R)-enantiomera v plazmi v primerjavi z (S)-enantiomerom približno 10-krat višja, in sicer zaradi njegovega dolgega eliminacijskega razpolovnega časa.

Pri uporabi dnevnega odmerka 150 mg bikalutamida dosežejo plazemske koncentracije (R)-enantiomera v ravnovesnem stanju približno 22 mikrogramov/ml. Od celotne plazemske koncentracije enantiomerov, je 99 % (R)-enantiomera, ki je tudi odgovoren za terapevtsko delovanje.

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

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat do 96 %, (R)-enantiomer 99,6 %) in se izdatno presnovi (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se izločajo skozi ledvice in z žolčem v približno enakih deležih. Presnovljen bikalutamid je redko prisoten v urinu.

Klinične raziskave so pokazale, da je srednja koncentracija R-bikalutamida v spermi moških, ki se zdravijo z zdravilom, 4,9 mikrograma/ml. Količina R-bikalutamida, s katero bi med spolnim občevanjem lahko prišla v stik ženska partnerica, je nizka, približno 0,3 mikrograma/ml. To je pod mejo, ki povzroča spremembe na potomcih laboratorijskih živali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid je pri testiranjih na živalih in ljudeh deloval kot močan antagonist androgenskih receptorjev. Njegov glavni sekundarni farmakološki učinek je indukcija od CYP450 odvisnih oksidaz z mešanimi funkcijami v jetrih. Spremembe v ciljnih organih (Leydigovihe celice, ščitnica, jetra) pri živalih so jasno povezane s primarnim in sekundarnim farmakološkim delovanjem bikalutamida. Indukcije encimov pri človeku niso opazili, prav tako ocenjujejo, da nobena od teh ugotovitev ni pomembna za zdravljenje bolnikov z rakom na prostati. Atrofija semenskih tubulov je predviden skupni učinek antiandrogenov in so jo opazili pri samcih vseh, živalskih vrst, ki so jih preiskovali. Do popolne povrnitve testisov v prvotno stanje je prišlo 24 tednov po koncu 12-mesečne raziskave

toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah, čeprav je bilo funkcionalno izboljšanje v reprodukcijskih študijah očitno že 7 tednov po koncu 11-tedenskega obdobja odmerjanja. Obdobje zmanjšane fertilitnosti ali infertilitnosti lahko predvidevamo tudi pri človeku. Študije genotoksičnosti niso pokazale, da bi bikalutamid deloval mutageno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000

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

PVC/PE/PVDC/aluminijska folija, škatla

Pakiranje vsebuje 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

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf
Reykjavikvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islandija

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

H/08/00286/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1.12.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 14.3.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.4.2015