

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Bicusan 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg bikalutamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 60,44 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako BCM 50 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka prostate v kombinaciji z analogi LHRH (gonadoliberina) ali kirurško kastracijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški, vključno s starejšimi bolniki: odmerek je ena 50 mg tableta peroralno enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Bikalutamid ni indiciran pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele in s tekočino.

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. 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.

Sočasno z bikalutamidom je kontraindicirana uporaba terfenadina, astemizola ali cisaprida (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uvedbo zdravljenja mora neposredno nadzorovati zdravnik specialist.

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

V redkih primerih 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.

Pri moških, zdravljenih z agonisti LHRH, so opazili zmanjšanje tolerance za glukozo. To se lahko pokaže kot sladkorna bolezen ali izguba urejenosti glikemije pri bolnikih, ki že imajo sladkorno bolezen. Pri bolnikih, ki dobivajo bikalutamid v kombinaciji z agonisti LHRH, zato pride v poštev kontroliranje glukoze v krvi.

Ugotovljeno je, da bikalutamid zavira citokrom P450 (CYP 3A4), zato je potrebna previdnost med njegovo uporabo hkrati z zdravili, ki se pretežno presnovijo 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 *Torsades de pointes*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med bikalutamidom in analogi LHRH ni znakov farmakokinetičnega ali farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Študije *in vitro* so pokazale, da R-bikalutamid 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 hkratna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3),

previdnost pa je potrebna med hkratno uporabo bikalutamida s snovmi, kakršne so ciklosporin in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Potrebno je lahko zmanjšanje odmerka teh zdravil, zlasti če obstajajo 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 povečanje 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 kontrolirati protrombinski čas.

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. Vendar pa je treba bolnike opozoriti, da se občasno lahko pojavi 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 ($\geq 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Bikalutamid 50 mg (+ analog LHRH)
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 pogosti	omotica zaspanost

Bolezni srca	pogosti	miokardni infarkt (poročali so o smrtnih primerih) ^a , srčna odpoved ^a
	ni znano	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti	valovi vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	intersticijska bolezen pljuč ^b (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 ^c ,
	redki	odpoved jeter ^d (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alopecija, hirzutizem/ponovna rast las/dlak, suha koža, srbenje, izpuščaji
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	zelo pogosti	ginekomastija in občutljivost dojk ^e
	pogosti	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija, edem
	pogosti	bolečina v prsih
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase

^a Opaženo je bilo v farmakoepidemiološki študiji o uporabi LHRH agonistov in antiandrogenov za zdravljenje raka prostate. Pojavili so se znaki povečanega tveganja pri sočasni uporabi zdravila Bicusan 50 mg in LHRH agonistov, vendar ni bilo znakov povečanega tveganja pri uporabi zdravila Bicusan 50 mg kot monoterapije za zdravljenje raka prostate.

^b 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.

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

^d 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.

^e Lahko se zmanjša s sočasno kastracijo.

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. 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 nadziranjem vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni. *Oznaka ATC:* L02 B B03

Bikalutamid je nesteroiden antiandrogen, ki nima drugih endokrinih učinkov. Vezan je na androgenske receptorje, ne da bi aktiviral izražanje genov, in tako zavre androgensko stimulacijo. Posledica tega zavrtja je nazadovanje tumorjev prostate. S kliničnega stališča bi lahko prekinitev zdravljenja pri nekaterih bolnikih povzročila pojav antiandrogeneskega odtegnitvenega sindroma.

Bikalutamid je racemat z antiandrogenskim učinkom, ki ga ima skoraj izključno njegov R-enantiomer.

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 odstrani, razpolovni čas odstranjevanja R-enantiomera iz plazme je približno 1 teden.

Med redno vsakodnevno uporabo bikalutamida je koncentracija R-enantiomera v plazmi približno desetkrat tolikšna kot koncentracija S-enantiomera; to je posledica dolgega eliminacijskega razpolovnega časa.

Med vsakodnevno uporabo 50 mg bikalutamida doseže koncentracija R-enantiomera v plazmi približno 9 mikrogramov/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja je 99 % celotnega števila enantiomerov v plazmi R-enantiomer, ki ima tudi prevladujoč delež v terapevtskem učinku.

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

Bikalutamid je v veliki meri vezan na beljakovine (racemat 96 %, R-bikalutamid 99,6 %) in se izdatno presnovi (z oksidacijo in glukuronidacijo). Njegovi presnovki se odstranijo skozi ledvice in v žolču v približno enakih deležih. Po izločanju v žolč pride do hidrolize glukuronidov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Bikalutamid je pri eksperimentalnih živalih in človeku čist in močan antagonist androgenskih receptorjev. Njegov glavni sekundarni farmakološki učinek je indukcija od CYP450 odvisnih mešanofunkcijskih oksidaz v jetrih. Indukcije encimov pri človeku niso opazili. Spremembe ciljnih organov pri živalih so jasno povezane s primarnim in sekundarnim farmakološkim delovanjem bikalutamida, ki obsega involucijo od androgenov odvisnih tkiv, hiperplazije in neoplazije ali raka

ščitnice, jeter in Leydigovih celic, moteno spolno diferenciacijo moškega potomstva ter reverzibilno okvaro plodnosti pri samcih. Študije genotoksičnosti niso pokazale, da bi bil bikalutamid mutagen. Za vse neželene učinke, ugotovljene v študijah na živalih, ocenjujejo, da so specifični za živalsko vrsto in v indiciranih kliničnih okoliščinah niso pomembni za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

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

Obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4.000

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

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al, škatla.

Pakiranja vsebujejo 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjordur
Islandija

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

H/08/00275/001-018

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16.07.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 20.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.01.2015