

Skupni tehnični dokument
Bicalutamide
filmsko obložene tablete

Modul 1 – Razdelek 3.1

Osnovni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Bicacel 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 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, z vtisnjenim napisom »BCM 150« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bicacel 150 mg je indicirano za samostojno uporabo ali kot dodatek poleg radikalne prostatektomije pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate, z visokim tveganjem za napredovanje bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli moški, tudi starejši bolniki: odmerek je ena 150-miligramska tableta enkrat na dan, s hrano ali brez nje, vedno ob istem času (običajno zjutraj ali zvečer).

Tablete je treba pogoltniti cele s tekočino.

Zdravilo Bicacel 150 mg je treba jemati neprekinjeno najmanj 2 leti ali do napredovanja bolezni.

Pediatrična populacija:

Bikalutamid je kontraindiciran pri otrocih in mladostnikih.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Izkušenj z uporabo bikalutamida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ni.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. 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)..

Bikalutamida ne smejo dobiti bolniki, ki so kdaj imeli preobčutljivostno reakcijo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

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

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje se mora začeti samo pod neposrednim nadzorom specialista.

Bikalutamid se v veliki meri presnavlja v jetrih. Podatki kažejo, da je pri osebah s hudo okvaro jeter izločanje lahko počasnejše, kar lahko povzroči povečano kopičenje bikalutamida. Zato je treba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter bikalutamid uporabljati previdno.

Zaradi možnosti sprememb na jetrih je treba razmisliti o možnosti občasnega testiranja jetrne funkcije. Večina sprememb se pričakuje v prvih 6 mesecih zdravljenja z bikalutamidom.

Pri uporabi bikalutamida so redko opazili hude spremembe na jetrih in odpoved jeter, poročali so pa tudi o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.8). Če so spremembe hude, je treba zdravljenje z bikalutamidom prekiniti.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi objektivno napredovanje bolezni skupaj s povišano koncentracijo PSA, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bikalutamidom.

Izkazalo se je, da bikalutamid zavira delovanje citokroma P450 (CYP 3A4), zato je pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih presnavlja predvsem encim CYP 3A4, potrebna previdnost (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, dedno obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da je R-bikalutamid zaviralec encima CYP 3A4, z manjšim zaviralnim učinkom na aktivnost encimov CYP 2C9, 2C19 in 2D6.

Čeprav v kliničnih študijah, v katerih so uporabili antipirin kot označevalec aktivnosti citokroma P450 (CYP), niso pokazali potenciala za interakcije z bikalutamidom. Povprečna izpostavljenost midazolamu (AUC) se je po 28-dnevni sočasni uporabi z bikalutamidom povečala za do 80 %. Pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom je takšno povečanje lahko pomembno. Zato je sočasna uporaba terfenadina, astemizola in cisaprida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), pri sočasni uporabi bikalutamida s spojinami, kot so ciklosporin in blokatorji kalcijevih kanalčkov, pa je potrebna previdnost. Pri teh zdravilih bo morda treba zmanjšati odmere, zlasti če obstajajo dokazi za okrepljene neželene učinke teh zdravil. Pri ciklosporinu je po začetku ali koncu zdravljenja z bikalutamidom priporočljivo spremljati koncentracije v plazmi in klinično stanje bolnika.

Pri predpisovanju bikalutamida z drugimi zdravili, ki lahko zavirajo oksidacijo, npr. s cimetidinom in ketokonazolom, je treba biti previden. Koncentracija bikalutamida v plazmi se lahko teoretično zviša, kar lahko povzroči povečanje stopnje neželenih učinkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da bikalutamid lahko odstrani kumarinski antikoagulant varfarin z njegovega mesta za vezavo na beljakovine. Zato je priporočljivo pozorno spremljati protrombinski čas, če se zdravljenje z bikalutamidom začne pri bolnikih, ki že prejemajo kumarinske antikoagulate.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran pri ženskah in se ga ne sme dajati nosečnicam ali ženskam, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bo bikalutamid pri bolnikih zmanjšal sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Vendar je treba opozoriti, da se lahko občasno pojavi zaspanost. Vsi bolniki, pri katerih se pojavi zaspanost, morajo biti previdni.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki razvrščeni na naslednji način: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Bicalutamide 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	zmanjšan libido, depresija
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica, zaspanost
Žilne bolezni	Pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	intersticijska bolezen pljuč ^a (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca, navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	hepatotoksičnost, zlatenica,
	Redki	hipertransaminazemija ^b jetrna odpoved ^c (poročali so o smrtnih primerih)
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
	Pogosti	alopecija, hirsutizem/ponovna rast dlak, suha koža ^d , pruritus
Bolezni sečil	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
	Pogosti	bolečine v prsnem košu, edem
Preiskave	Pogosti	povečanje telesne mase

^a Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročenih neželenih dogodkov intersticijske pljučnice v randomiziranem obdobju zdravljenja zgodnjega raka prostate v študiji z odmerkom 150 mg.

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

- ^c Navedeno kot neželeni učinek zdravila po pregledu podatkov v obdobju trženja zdravila. Pogostnost je bila določena na podlagi incidence poročenih neželenih dogodkov jetrne odpovedi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v odprti skupini, ki je prejela bicalutamid v študiji z odmerkom 150 mg.
- ^d Zaradi dogovora o imenovanju v študijah zgodnjega raka prostate, je neželeni dogodek »suha koža« imenovan »izpuščaj«, skladno s standardom COSTART. Za odmerek 150 mg bicalutamida torej ni mogoče določiti ločenega deskriptorja pogostnosti, vendar so domnevali, da je pogostnost enaka kot pri odmerku 50 mg.
- ^e Pri večini bolnikov, ki prejema 150 mg bicalutamida kot samostojno terapijo, se pojavita ginekomastija in/ali bolečine v dojkah. V študijah so bili ti simptomi hudi pri največ 5 % bolnikov. Ginekomastija morda ne bo izginila spontano po prekinitvi zdravljenja, še zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.

Opomba: Kombinirano zdravljenje z bicalutamid 50 mg in analogom LHRH je bilo povezano s pojavom srčnega popuščanja in miokardnega infarkta.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri človeku ni. Specifičnega antidota ni; zdravljenje naj bo simptomatsko. Dializa morda ne bo učinkovita, saj se bicalutamid v veliki meri veže na beljakovine in se ne izloča nespremenjen z urinom. Indicirana je splošna podpora, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiandrogeni, oznaka ATC: L02BB03

Bicalutamid je nesteroidni antiandrogen, ki nima nobenega drugega endokrinega učinka. Veže se na androgene receptorje divjega tipa ali na običajne androgene receptorje, pri tem pa ne aktivira ekspresije genov, ter tako zavira androgeni dražljaj. Posledica tega zaviranja je regresija tumorjev prostate. Klinično lahko prekinitev zdravljenja z bicalutamidom povzroči »antiandrogenski odtegnitveni sindrom« pri podskupini bolnikov.

Odmerek 150 mg bicalutamida so preiskovali kot zdravilo za bolnike z lokaliziranim (T1-T2, N0 ali NX, M0) ali lokalno napredujočim (T3-T4, kateri koli N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatskim rakom prostate v kombinirani analizi treh s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah pri 8.113 bolnikih, v katerih so bicalutamid dajali kot takojšnje hormonsko zdravljenje ali kot dodatek k radikalni prostatektomiji ali radioterapiji (predvsem obsevanju z zunanjo žarko). Po 7,4 letih sledenja mediane je bolezen objektivno napredovala pri 27,4 % bolnikov, ki so prejeli bicalutamid in pri 30,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Zmanjšanje tveganja za objektivno napredovanje bolezni so opazili v večini skupin bolnikov, vendar je bilo najbolj očitno pri tistih bolnikih, pri katerih je bilo tveganje za napredovanje

bolezni največje. Zato se lahko zdravniki odločijo, da je optimalna strategija zdravljenja pri bolnikih z majhnim tveganjem za napredovanje bolezni, zlasti pri uporabi kot dodatno zdravljenje po radikalni prostatektomiji, odložitev hormonskega zdravljenja, dokler se ne pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Po 7,4 letih sledenja mediani niso opazili skupne razlike pri preživetju. Umrljivost je bila 22,9-odstotna (HR (hazard ratio = količnik tveganja) = 0,99; 95 % CI (confidential interval = interval zaupanja) 0,91 do 1,09). Vendar so bili pri raziskovalni analizi podskupin nekateri trendi očitni.

Podatki o preživetju brez napredovanja bolezni in skupnem preživetju pri bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo so povzeti v naslednjih tabelah:

Tabela 1: Preživetje brez napredovanja bolezni pri lokalno napredovali bolezni po podskupinah zdravljenja

Analizirana populacija	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid	Dogodki (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Količnik tveganja (95 % CI)
Nadzorovano opazovanje	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 do 0,91)

Tabela 2: Skupno preživetje pri lokalno napredovali bolezni po podskupinah zdravljenja

Analizirana populacija	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli bikalutamid	Smrti (%) pri bolnikih, ki so prejeli placebo	Količnik tveganja (95 % CI)
Nadzorovano opazovanje	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 prejeli samo bikalutamid, ni bilo pomembnih razlik pri preživetju brez napredovanja bolezni. Pri teh bolnikih je obstajal tudi trend zmanjšane preživetja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (HR =1,16, 95 % CI 0,99 do 1,37). S tega stališča, razmerje med koristjo in tveganjem pri uporabi bikalutamida v tej skupini bolnikov ni ugodno.

Učinkovitost 150 mg bikalutamida pri zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom prostate brez metastaz, pri katerih je bilo indicirano primarno zdravljenje s hormoni, so ocenili ločeno. Pri tem so uporabili meta-analizo dveh študij, pri katerih je sodelovalo 480 bolnikov s karcinomom prostate brez metastaz (M0), ki predhodno niso prejeli nikakršnega zdravljenja. Med skupino bolnikov, ki so prejeli 150 mg bikalutamida in skupino bolnikov, ki so jih zdravili s kastracijo, ni bilo pomembnih razlik v

preživetju (HR = 1,05 (CI 0,81 do 1,36], $p = 0,669$) ali pri času do napredovanja bolezni (HR = 1,20 (CI 0,96 do 1,51), $p = 0,107$). Opazili so splošni trend glede kakovosti življenja v korist zdravljenja s 150 mg bikalutamida v primerjavi s kastracijo; v skupinah, v katerih so pridobili te podatke, so opazili pomembno večjo spolno željo ($p = 0,029$) in boljšo telesno pripravljenost ($p = 0,046$).

V kombinirani analizi dveh kliničnih študij, v katerih je sodelovalo 805 bolnikov z metastatskim rakom prostate, ki jih predhodno niso zdravili, in pri katerih je bila pričakovana umrljivost 43-odstotna, so opazili, da je za čas preživetja zdravljenje s 150 mg bikalutamida manj učinkovito od kastracije (HR = 1,30 [interval zaupanja 1,04 – 1,65]). Ocenjena razlika je 42 dni, povprečen čas preživetja pa 2 leti.

Bikalutamid je racemat, njegova antiandrogena aktivnost pa je skoraj v celoti vezana na R-enantiomer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se bikalutamid dobro absorbira. Dokazov za klinično pomembne učinke hrane na biološko uporabnost ni.

V primerjavi z R-enantiomerom, pri katerem je razpolovni čas izločanja iz plazme približno 1 teden, se S-enantiomer izloči hitro.

Pri redni dnevni uporabi bikalutamida je koncentracija R-enantiomera v plazmi zaradi njegovega dolgega razpolovnega časa izločanja približno desetkrat večja od koncentracije S-enantiomera.

Pri dnevni odmerki 150 mg bikalutamida, ravnotežna koncentracija R enantiomera v plazmi doseže približno 22 mikrogramov/ml. V stanju ravnovesja R-enantiomer tvori 99 % skupnega števila enantiomerov v plazmi, kar je glavni prispevek pri terapevtskem učinku.

Starost, okvara ledvic ali blaga do zmerna okvara jeter ne vplivajo na farmakokinetiko R-enantiomera. Dokazali so, da se pri bolnikih s hudo okvaro jeter R-enantiomer počasneje izloči iz plazme.

Bikalutamid se v veliki meri veže na beljakovine (racemat 96 %, R-bikalutamid 99,6 %) in se v veliki meri presnavlja (z oksidacijo in glukuronidacijo): presnovki se približno v enakih deležih izločijo skozi ledvice in žolč.

V klinični študiji je bila povprečna koncentracija R-bikalutamida v spermi moških, ki so prejeli 150 mg bikalutamida, 4,9 mikrogramov/ml. Količina bikalutamida, ki se potencialno prenese na žensko partnerko med spolnim odnosom je majhna in je približno 0,3 mikrograma/kg. Ta količina ni zadostna za povzročitev sprememb pri mladičih laboratorijskih živali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri preskusnih živalih in človeku je bikalutamid čist in močan antagonist androgenih receptorjev. Glavno sekundarno farmakološko delovanje je indukcija oksidaz z mešano funkcijo, odvisnih od encima CYP450 v jetrih. Indukcije encima pri človeku niso opazili. Spremembe na ciljnih organih, vključno z indukcijo tumorjev (Leydigove celice, ščitnica, jetra) pri živalih, so jasno povezane s primarnim in sekundarnim farmakološkim delovanjem bikalutamida. Indukcije encima pri človeku niso opazili, nobena izmed teh ugotovitev pa ni pomembna za zdravljenje bolnikov z rakom prostate. Atrofija seminiferne tubule je predviden razredni učinek antiandrogenov, opazili pa so jo pri vseh preiskovanih vrstah. Do popolnega obrata atrofije testisov je prišlo 24 tednov po 12-mesečni študiji toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih, funkcijski obrat v študijah reprodukcijske toksičnosti pa je bil očiten 7 tednov po koncu 11-tedenskega obdobja odmerjanja. Pri človeku je treba predpostaviti, da se bo pojavilo obdobje zmanjšane plodnosti ali neplodnosti.

Študije genotoksičnosti niso pokazale nikakršnega mutagenega potenciala bikalutamida.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
povidon K-29/32
krospovidon (tipa A)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
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

Pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/Al, 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 ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

5363-I-2432/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.08.2012