

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bikalis 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 188,0 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikalis 150 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bikalutamid 150 mg namijenjen je bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti, kao monoterapija ili adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1).

Bikalutamid 150 mg namijenjen je i bolesnicima s lokalno uznapredovalim rakom prostate, bez metastaza, za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije: uzima se jedna tableta od 150 mg kroz usta jednom dnevno. Bikalutamid 150 mg treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Pedijatrijska populacija

Bikalutamid je kontraindiciran u djece.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Moguće je povećano nakupljanje lijeka u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena u žena i djece (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena u bolesnika koji primaju terfenadin, astemizol ili cisaprid (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Deprivacijska androgena terapija može produljiti QT interval

U bolesnika s produljenjem QT intervala u anamnezi ili onih kod kojih postoje čimbenici rizika za produljenje QT intervala te u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici moraju prije započinjanja liječenja bikalutamidom procijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave *Torsade de pointes*.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju da izlučivanje lijeka iz organizma moglo biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te bi moglo voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid treba primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti povremeno ispitivanje jetrene funkcije obzirom na moguće promjene na jetri. Većina mogućih promjena jetrene funkcije očekuje se unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije bikalutamidom.

Teške promjene funkcije jetre i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu bikalutamida, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8). Ukoliko su promjene funkcije jetre teške, liječenje bikalutamidom mora se prekinuti.

Prekid liječenja bikalutamidom mora se razmotriti u bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro studije su pokazale da je (R)-bikalutamid inhibitor citokroma CYP 3A4 te da ima slabiji inhibitorski učinak na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Za lijekove uskog terapijskoga indeksa takav porast može biti od kliničke važnosti.

Isto tako, istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Bikalisa s ciklosporinom i blokatorima kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili učestalijih nuspojava.

Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida preporučeno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, naročito pri početku ili prekidu terapije bikalutamidom.

Potreban je oprez kod primjene bikalutamida s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju lijeka, kao npr. cimetidinom i ketokonazolom. U teoriji, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi te pojačati nuspojave.

In vitro studije su pokazale da bicalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulan, varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Stoga se preporučuje pomno praćenje protrombinskog vremena u bolesnika koji već primaju takve antikoagulanse i počinju liječenje bicalutamidom.

S obzirom da deprivacijska androgenska terapija može produljiti QT interval, istodobna primjena bicalutamida s lijekovima koji produljuju QT interval ili mogu inducirati *Torsade de pointes* kao npr. antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd., mora biti pažljivo procijenjena (vidjeti dio 4.4).

Nema dokaza o bilo kojim farmakodinamičnim ili farmakokinetičkim interakcijama bicalutamida i LHRH analoga.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Bicalutamid je kontraindiciran u žena i ne smije se primijeniti u trudnica ili dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatno da bi liječenje bicalutamidom moglo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Treba, međutim, uzeti u obzir da katkad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$) do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$) te nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjen libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Somnolencija
Srčani poremećaji	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Intersticijska bolest pluća ⁵ (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu Konstipacija Mučnina Dispepsija Flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	Rijetko	Zatajenje jetre ² (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip

	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža ³ Pruritus
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost grudi ⁴
	Često	Erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija
	Često	Bol u prsištu Edemi
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine

¹ Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale.

² Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali bikalutamid u otvorenim krakovima studija EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme). Može se smanjiti s istodobnom kastracijom.

³ Zbog konvencija kodiranja korištenih u studijama iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za bikalutamid u dozi od 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

⁴ Većina bolesnika koji primaju bikalutamid u dozi od 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U studijama su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

⁵ Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u studijama EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema iskustava s predoziranje u ljudi. Nema specifičnog antidota; liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bikalutamid veže za proteine plazme u visokom postotku te ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Treba pažljivo motriti bolesnika, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, anti-androgeni; ATK oznaka: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se za androgene receptore normalnog ili divljeg tipa i pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid uzimanja bikalutamida može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja“.

Bikalutamid u dozi od 150 mg ispitivan je u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) rakom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi triju placebo kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija u 8113 bolesnika. Bikalutamid je davan kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali bikalutamid i 38,17% bolesnika koji su primali placebo objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 9,7 godina. Smrtnost je iznosila 31,4% (HR= 1.01; 95% CI 0,94 do 1,09). Neki trendovi očitovali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meir-ovoj procjeni.

Tablica 1 Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg Placebo	19,7% 39,8%	36,3% 59,7%	52,1% 70,7%	73,2% 79,1%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg Placebo	13,9% 30,7%	33,0% 49,4%	42,1% 58,6%	62,7% 72,2%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg Placebo	7,5% 11,7%	14,4% 19,4%	19,8% 23,2%	29,9% 30,9%

Tablica 2 Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulanta opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg Placebo	14,2% 17,0%	29,4% 36,4%	42,2% 53,7%	65,0% 67,5%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg Placebo	8,2% 12,6%	20,9% 23,1%	30,0% 38,1%	48,5% 53,3%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg Placebo	4,6% 4,2%	10,0% 8,7%	14,6% 12,6%	22,4% 20,2%

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su liječeni samo bikalutamidom, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (HR= 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR= 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu, dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bez metastaza, kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda, u kombiniranoj analizi dviju studija s 480 bolesnika s rakom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu smrtnosti od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala bikalutamid i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika = 1,05, [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (omjer rizika = 1,30 [CI 1,04 do 1,65]), s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi R-enantiomer.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima klinički značajan utjecaj na bioraspoloživost lijeka.

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, dok (R)-enantiomer ima poluvrijeme eliminacije oko jedan tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida, što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene bicalutamida u dozi od 50 mg, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 9 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječu dob, oštećenje funkcije bubrega ili blago do umjereno oštećenje funkcije jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (R)-enantiomer sporije eliminira iz plazme.

Bicalutamid se veže za proteine plazme u visokom postotku (kao racemat 96%, kao R-bicalutamid 99.6%) i opsežno se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom); metaboliti se izlučuju mokraćom i žuči u približno jednakom omjeru.

U jednom kliničkom ispitivanju srednja koncentracija (R) - bicalutamida u sjemenu bolesnika koji su dobivali 150 mg bicalutamida iznosila je 4,9 µg/ml. Količina bicalutamida koja se potencijalno može prenijeti partnerici za vrijeme snošaja je mala i iznosi oko 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bicalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je mješovitu funkciju induktora enzimske oksidaze. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim aktivnostima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih tubula očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Za potpuni oporavak testikularne atrofije bila su potrebna 24 tjedna nakon 12-mjesečne studije toksičnosti ponovljenih doza na štakorima. Do funkcionalnog oporavka bilo je, međutim, u studijama reprodukcije potrebno 7 tjedana nakon završetka 11-tjednog uzimanja lijeka. Kod muškaraca se mora očekivati razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Povidon K-25

Magnezijev stearat

Ovojnica:

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanje lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2 x 14 tableta) u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-021247647

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.09.2010./29.02.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2016.