

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 laktoze (u obliku laktoza hidrata) (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bikalis je indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate u odraslih muških bolesnika kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti, kao monoterapija ili adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1.).

Bikalis je također indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate, bez metastaza, u odraslih muških bolesnika za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Preporučena doza za odrasle muške bolesnike je jedna tableta od 150 mg, primijenjena jednom dnevno.

Bikalis se mora neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Bikalis je kontraindiciran u djece.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

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

Primjena lijeka Bikalis je kontraindicirana u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena ovog lijeka s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Produljenje QT intervala

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 početka 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 može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid se mora primijeniti s oprezom.

Potrebno je razmotriti periodičko testiranje funkcije jetre, obzirom na moguće promjene na jetri koje se očekuju unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije bikalutamidom.

Teške promjene funkcije jetre i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu bikalutamida, no zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Usljed teških promjena funkcije jetre, liječenje bikalutamidom mora se prekinuti.

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

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su primali bikalutamid, bolesnici i/ili njihove partnerice moraju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom liječenja te 130 dana nakon prekida terapije bikalutamidom.

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

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su istodobno primali terapiju bikalutamidom, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International normalised ration*, INR). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporuča se pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, to jest zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja su pokazala da je (R)-bikalutamid inhibitor citokroma P450 3A4, uz slabiji inhibitorski učinak na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam do 80%. Za lijekove uskog terapijskog indeksa ovakvo povećanje može biti kliničkog značaja.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Obzirom da antiandrogena terapija može produljiti QT interval, mora se pažljivo procijeniti istodobna primjena bikalutamida s lijekovima koji produljuju QT interval ili mogu izazvati *Torsade de pointes* (npr. antiaritmici skupine IA: kinidin, dizopiramid; antiaritmici skupine III: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid; metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (vidjeti dio 4.4.).

In vitro ispitivanja su pokazala da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s bikalutamidom. Stoga se preporuča pažljivo pratiti PV/INR u bolesnika koji već primaju takve antikoagulanse, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni bikalutamida s ciklosporinom i blokatorima kalcijevih kanala. Može biti potrebno sniziti dozu ovih lijekova, pogotovo ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava.

Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida terapije bikalutamidom.

Potreban je oprez kod primjene lijekova koji mogu inhibirati oksidaciju bikalutamida, kao što su cimetidin i ketokonazol. U teoriji, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i moguće nuspojave.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bikalis je kontraindiciran u žena i ne smije se primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Bikalis je kontraindiciran u žena i ne smije se primjenjivati u dojilja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3.). Kod muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bikalis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene u sljedećoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i pripadajućim nuspojavama.

Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$) i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), 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, 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 (prijavljeni 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 (prijavljeni 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, 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 Promjene funkcije jetre su u rijetkim slučajevima teške i često su prolazne s tendencijom poboljšavanja nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

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 primjenjivali bikalutamid u dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima iz EPC programa (engl. *Early Prostate Cancer Programme*, EPC).

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

⁴ Većina bolesnika koji primaju bikalutamid kao monoterapiju u dozi od 150 mg prijavljuju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U ispitivanjima su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima povući 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 bikalutamidom u dozi od 150 mg u ispitivanjima iz EPC programa.

Povećanje PV/INR

Prijavljeni su slučajevi interakcija kumarinskih antikoagulanasa i bikalutamida nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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 predoziranjem u ljudi. Nema specifičnog antidota, liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bikalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Potrebno je provoditi opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, antiandrogeni, ATK oznaka: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se na androgene receptore normalnog ili divljeg tipa i pritom ne aktivira gensku ekspresiju, što posljedično inhibira stvaranje androgena. Rezultat inhibicije je regresija tumora prostate.

Prekid terapije bikalutamidom može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. antiandrogenskim sindromom ustezanja.

Bikalutamid je racemat, antiandrogena aktivnost potječe od (R)-enantiomera.

Bikalutamid u dozi od 150 mg ispitivan je u liječenju 8113 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 placebom kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija. Bikalutamid je primjenjivan kao primarna hormonska terapija ili adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, objektivno napredovanje bolesti je dokazano u 36,60% bolesnika koji su primali bikalutamid i 38,17% bolesnika koji su primali placebo.

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 samog napredovanja. Stoga liječnik može donijeti odluku da je u bolesnika s malim rizikom od napredovanja bolesti, osobito u onih 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). Međutim, neki trendovi očitivali su se u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meierovoj 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 ambulatna opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	Placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tablica 2.: Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti sa smrtnim ishodom 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 ambulatna opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	Placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	Placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

U bolesnika s lokaliziranom bolesti koji su liječeni samo bikalutamidom, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti, u odnosu na placebo. Također, nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju u bolesnika s lokaliziranom bolesti koji su primali 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 odnosu na placebo. U bolesnika s lokaliziranom bolesti, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, u skupini koja je primala bikalutamid uočen je trend smanjenja stope preživljenja, u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (HR=1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). Obzirom na to, profil koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolesti.

U zasebnome programu, dokazana je djelotvornost bikalutamida u dozi od 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]). Međutim, o ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid u dozi od 150 mg je pokazao manju djelotvornost u odnosu na kastraciju u pogledu 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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Bikalutamid se veže na proteine plazme u visokom postotku (racemat 96%, (R)-enantiomer >99%) i opsežno metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom).

Metaboliti se izlučuju putem mokraće i žuči u približno jednakim udjelima.

(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 bikalutamida u dozi od 150 mg, zabilježena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 22 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 izlučuje iz plazme.

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna koncentracija (R)-enantiomera u sjemenu bolesnika koji su primali bikalutamid u dozi od 150 mg iznosila je 4,9 µg/mL. Količina bikalutamida koja se može prenijeti partnerici za vrijeme snošaja je mala i iznosi približno 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

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukciju tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim učinkom. 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 kanalića testisa očekivani je učinak skupine antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6, odnosno 12 mjeseci pri dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak je uočen nakon 4, odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana primjene, ali je oporavak uočen nakon 7 tjedana bez doziranja..

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrste A
povidon K-25
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju 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

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

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. svibnja 2022.