

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bilumid 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 35 mg laktoze hidrat.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bilumid 50 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 6,5 mm s oznakom „93“ na jednoj i „220“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovalog karcinoma prostate kod odraslih u kombinaciji s LHRH analogom ili kirurškom kastracijom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli muškarci, uključujući i starije*

Jedna tableta od 50 mg jednom dnevno.

Liječenje Bilumidom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istovremeno s kirurškom kastracijom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Kontraindicirana je primjena lijeka Bilumid u djece.

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati.

##### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnicima s blago oštećenom funkcijom jetre dozu ne treba prilagođavati. U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre moguće je povećano nakupljanje lijeka (vidjeti dio 4.4.).

##### Način primjene

Kroz usta.

### 4.3. Kontraindikacije

Bilumid se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Bilumid 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.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci pokazuju da eliminacija lijeka iz organizma može biti usporena u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se Bilumid mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre.

Zbog mogućih promjena na jetri treba razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije. Većina se promjena očekuje tijekom prvih 6 mjeseci od početka terapije lijekom Bilumid.

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

U muškaraca koji koriste LHRH agoniste uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestirati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije u bolesnika s od ranije postojećom šećernom bolešću. Stoga je potrebno razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi kod bolesnika koji istodobno primjenjuju Bilumid i LHRH agoniste.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP3A4), zbog čega je nužan oprez pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Androgenska deprivacijska terapija može produljiti QT interval.

Kod bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u anamnezi ili rizične faktore za produljenje QT intervala te kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.), liječnici trebaju procijeniti omjer koristi i rizika uključujući potencijal za Torsade de pointes prije početka liječenja lijekom Bilumid.

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 trebaju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom, te 130 dana nakon prekida liječenja bikalutamidom.

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

*Pomoćne tvari*

*Laktoza*

Bilumid tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim 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 dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nema dokaza o bilo kakvim farmakodinamičkim ili farmakokinetičkim interakcijama između bikalutamida i LHRH analoga.

*In vitro* studije pokazale su da je R-bikalutamid inhibitor CYP3A4, dok u manjoj mjeri inhibira aktivnost CYP2C9, 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%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

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

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Oprez je potreban i kad se bikalutamid propisuje s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

*In vitro* studije su pokazale 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 istovremenoj primjeni s bikalutamidom. Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a, u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu lijeka Bilumid s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati *Torsade de pointes* kao što su lijekovi klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i sličnima (vidjeti 4.4.).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Primjena lijeka Bilumid je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije primjenjivati u trudnica.

#### Dojenje

Bilumid je kontraindiciran tijekom dojenja.

#### 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

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

#### 4.8. Nuspojave

U ovom poglavlju, 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).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica
Srčani poremećaji	Često	Somnolencija
	Često	Infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) <sup>4</sup> Zatajenje srca <sup>4</sup>
	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Intersticijska bolest pluća <sup>5</sup> (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u abdomenu Konstipacija Mučnina
	Često	Dispepsija Flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija <sup>1</sup>
	Rijetko	Zatajenje jetre <sup>2</sup> (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža

		Pruritus, osip
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Vrlo često	Hematurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost grudi <sup>3</sup>
	Često	Eretilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Vrlo često	Astenija Edemi
	Često	Bol u prsištu
<b>Pretrage</b>	Često:	Povećanje tjelesne težine

<sup>1</sup> Promjene funkcije jetre su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

<sup>2</sup> 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 dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima EPC programa (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

<sup>3</sup> Mogu biti smanjeni s istodobnom kastracijom.

<sup>4</sup> Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada je bikalutamid u dozi od 50 mg korišten u kombinaciji s LHRH analogima. Povećanje rizika nije bilo zabilježeno kada je bikalutamid 150 mg korišten kao monoterapija za liječenje raka prostate.

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

#### Produženje PT/INR-a:

nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bikalutamida (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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Nema iskustva s predoziranje 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 se nepromijenjen u mokraći.

Indicirane su opće potporne mjere, 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, a da pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid terapije bikalutamidom može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja“.

Bikalutamid je racemat, pri čemu je za antiandrogenu aktivnost odgovoran gotovo isključivo (R)-enantiomer.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

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

Bikalutamid se u visokom postotku veže na proteine plazme (96 % racemata, više od 99 % (R)-enantiomera) i opsežno se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi se metaboliti eliminiraju u približno jednakim udjelima putem bubrega i žuči.

(S)-enantiomer se u odnosu na (R)-enantiomer brzo izlučuje iz organizma. Poluvrijeme eliminacije (R)-enantiomera iz plazme iznosi 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 50 mg, zabilježena 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, oštećena funkcija bubrega ili blago do umjereno oštećena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (R)-enantiomer sporije eliminira iz plazme.

U jednoj kliničkoj studiji prosječna je koncentracij (R)-enantiomera u sjemenu muškaraca koji su primali bikalutamid u dozi od 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskoj partnerici tijekom seksualnog odnosa 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 u ciljnim organima, uključivši induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim učincima. 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 razreda 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 u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

celuloza, mikrokristalična  
povidon  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev laurilsulfat  
laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica tablete*

hipromeloza (E 464)  
polidekstroza (E 1200)  
titanijev dioksid (E 171)  
makrogol 4000

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25° C.  
Čuvati u originalnom pakiranju.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 i 30 filmom obloženih 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**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-015262389

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07.06.2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 12.07.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. srpnja 2022.