

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BIXALAN 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 laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

BIXALAN 150 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera otprilike 10,5 mm, s urezom na jednoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

BIXALAN 150 mg namijenjen je odraslim 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.).

BIXALAN 150 mg namijenjene je i odraslim 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

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući i starije osobe

Jedna tableta od 150 mg jedanput dnevno.

Tablete treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

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.).

Pedijatrijska populacija

Bikalutamid je kontraindiciran u djece.

Način primjene

Tablete se uzimaju kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Bikalutamid 150 mg se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bikalutamid je kontraindiciran u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena bikalutamida 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 upućuju da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre što može voditi do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre bikalutamid mora primijeniti s oprezom.

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

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.

Prekid liječenja bikalutamidom treba razmotriti u bolesnika kojima je utvrđeno objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

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

Androgenska deprivacijska terapija može produljiti QT interval. Kod bolesnika koji imaju u anamnezi rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5.), liječnici trebaju procijeniti odnos koristi i rizika, uključujući i mogućnost nastanka *Torsades de pointes*, prije početka liječenja bikalutamidom.

BIXALAN sadrži laktozu.

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

BIXALAN sadrži natrij.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Iako klinička ispitivanja, uz antipirin 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.). 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 nuspojave lijeka.

Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno 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. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi te pojačati nuspojave.

In vitro ispitivanja su pokazala da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulan, varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Stoga se preporučuje pomno praćenje protrombinskog vremena u bolesnika koji već uzimaju takve antikoagulanse i počinjju liječenje s bikalutamidom.

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT intervala, istodobna primjena bikalutamida s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati *Torsades de pointes* kao što su lijekovi klase IA (npr. kinidin, dizopramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i sličnima, treba biti pažljivo ocijenjena (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran u žena i ne smije ga se primijeniti u trudnica i dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bikalutamid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima.

Treba, međutim uzeti u obzir da katkad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom treba biti oprezan pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su s obzirom na učestalost podijeljene na: 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 ($\leq 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti, angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjen apetit
Psijhijatrijski poremećaji	Često	Smanjen libido, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, somnolencija
Srčani poremećaji	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dio 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
	Rijetko	Zatajenje jetre ⁴ (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 dojki ²
	Često	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija
	Često	Bol u prsištu, edem
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne mase

¹ Promjene parametara jetrene funkcije su rijetko značajne i često su prolazne, te mogu nestati ili se smanjiti s nastavkom ili prekidom liječenja

² Većina bolesnika koji uzimaju BIXALAN 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojkama. U ispitivanjima su se ti simptomi smatrali teškim u 5% ispitanika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnijeg liječenja.

³ Uslijed konvencija kodiranja korištenih u ispitivanjima iz EPC programa (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*), prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za BIXALAN 150 mg. Međutim, pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

⁴ 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 bicalutamid u otvorenim krakovima ispitivanja EPC programa za dozu od 150 mg.

⁵ Uvrštena nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je određena prema prijavljenim nuspojavama intersticijske pneumonije u bolesnika koji su randomizirano primali 150 mg bicalutamida u EPC ispitivanjima.

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 nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nema iskustva 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 te se ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući i česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se na androgene receptore, a da 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".

Prekid terapije bikalutamidom može dovesti do antiandrogenog sindroma ustezanja kod manjeg broja bolesnika.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bikalutamid tablete u dozi od 150 mg ispitivane su u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinomom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi triju placebo kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u 8113 bolesnika. Bikalutamid se primjenjivao 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 objektivne progresije bolesti opaženo je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u skupini s najvećim rizikom progresije bolesti. Stoga, kliničari mogu odlučiti da optimalna terapijska strategija za bolesnike s niskim rizikom progresije bolesti može biti odgađanje hormonske terapije dok se ne pojave znakovi progresije bolesti, posebice pri određivanju adjuvantne terapije nakon radikalnog uklanjanja prostate.

Nakon medijana praćenja bolesnika koji je iznosio 9,7 godina, sa smrtnosti od 31,4% (HR=1,01; 95% CI 0,94 do 1,09) nisu opažene razlike u ukupnoj stopi preživljenja. Međutim, neki trendovi su bili vidljivi analizama podskupina.

Podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnom preživljenju temeljeni na Kaplan-Meier procjenama za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolešću navedeni su u sljedećim tablicama:

Tablica 1: Postotak bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim skupinama

Analizirana populacija	Način liječenja	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Opservacija (watchful waiting) (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: Ukupno preživljenje kod lokalno uznapredovale bolesti prema terapijskoj podskupini

Analizirana populacija	Način liječenja	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Opservacija (watchful waiting) (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. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju u bolesnika s lokaliziranom bolesti koji su uzimali 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 ovih bolesnika također postoji trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR=1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). Prema ovim podacima, profil odnosa koristi i rizika u primjeni bikalutamida se ne smatra povoljnim u ovoj skupini bolesnika.

U zasebnome programu dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate bez metastaza kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda u kombiniranoj analizi dvaju ispitivanja s 480 bolesnika s karcinom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu mortaliteta 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 mortaliteta od 43%, bikalutamid u dozi od 150 mg pokazao je manju djelotvornost od kastracije 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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana utječe na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Bikalutamid se veže za proteine plazme u visokom postotku (kao racemat 96%, kao R-enantiomer >99%) i opsežno se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Metaboliti se izlučuju mokraćom i žuči u približno jednakom udjelu.

Biotransformacija

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, dok (R)-enantiomer ima poluvrijeme eliminacije otprilike jedan tjedan. Zbog dugog poluvremena eliminacije, ravnotežna je koncentracija (R)-enantiomera približno 10 puta veća od serumske koncentracije nakon jednokratne doze, što bikalutamid čini pogodnim za primjenu jednom na dan.

Ako se svakodnevno uzima doza od 150 mg, (R)-enantiomer bikalutamida nakon nekoliko tjedana postiže ravnotežnu koncentraciju od otprilike 22 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže udio je aktivnog (R)-enantiomera otprilike 99% od ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Eliminacija

U kliničkom ispitivanju srednja koncentracija R-bikalutamida u sjemenu bolesnika koji su uzimali 150 mg bikalutamida iznosila je 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida 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.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i induktor oksidaza mješovitih funkcija u životinja. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukciju tumora (Leydigove stanice, štitna žlijezda, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim djelovanjem. Smatra se da ni jedan nalaz iz pretkliničkih ispitivanja nema značaja u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Atrofija sjemenih kanalića očekivana je posljedica antiandrogenih lijekova i primijećena je kod svih ispitivanih vrsta. Za potpuni oporavak testikularne atrofije bila su potrebna 24 tjedna nakon 12-mjesečnog ispitivanja toksičnosti opetovanih doza na štakorima. Do potpunoga funkcionalnoga oporavka bilo je, međutim, u ispitivanjima reprodukcije potrebno 7 tjedana nakon završetka 11-tjednog uzimanja lijeka. Kod muškarca se mora očekivati razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

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 čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

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

HR-H-861827242

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.08.2011.
Datum posljednje obnove: 26.08.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.02.2021.