

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BIXALAN 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 62,7 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

BIXALAN 50 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera otprilike 6,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovalog raka 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 (50 mg) jedanput dnevno. Liječenje bikalutamidom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istodobno s kirurškom kastracijom.

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. Pojačana akumulacija lijeka je moguća 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

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.

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 se treba razmotriti nadziranje glukoze u krvi u bolesnika koji istodobno primjenjuju bikalutamid i LHRH agoniste.

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

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

In vitro ispitivanja su pokazala da je R-bikalutamid inhibitor citokroma CYP 3A4, uz manji inhibitorni 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.). 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 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. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi te pojačati nuspojave.

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

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, 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, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i slični, 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 $\leq 1/100$), 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	Vrlo često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti, angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjen apetit
Psijijatrijski poremećaji	Često	Smanjen libido, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Omaglica

	Često	Somnolencija
Srčani poremećaji	Često	Infarkt miokarda (s mogućim smrtnim ishodom) ⁴ , zatajenje srca ⁴
	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Intersticijska bolest pluća ⁵ (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u abdomenu, konstipacija, mučnina
	Često	Dispepsija, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	Rijetko	Zatajenje jetre ² (zabilježeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija, hirzutizam/ponovni rast kose, suha koža, pruritus, osip
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost dojki ³
	Često	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija, edem
	Često	Bol u prsištu
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne mase

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

²Uvršteno 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 bolesnika koji su dobivali bikalutamid u otvorenom ispitivanju EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od eng. *Early Prostate Cancer Programme*).

³Može se smanjiti s istodobnom kastracijom.

⁴Zabilježeno u farmakoepidemiološkom ispitivanju primjene LHRH agonista i antiandrogena u liječenju raka prostate. Rizik se povećava pri primjeni bikalutamida od 50 mg u kombinaciji s LHRH agonistom, ali nije zabilježen pri primjeni bikalutamida od 150 mg u monoterapiji liječenja raka prostate.

⁵Uvrštena 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 bikalutamida u EPC studijama.

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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

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 za proteine plazme u visokom postotku te se ne pojavljuje u mokraći nepromijenjen. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući 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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bikalutamid se nakon primjene kroz usta 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 omjeru.

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 otprilike 10 puta veća od serumske koncentracije nakon jednokratne doze, što bikalutamid čini pogodnim za primjenu jednom na dan.

Ako se svakodnevno uzima doza od 50 mg, (R)-enantiomer bikalutamida nakon nekoliko tjedana postiže ravnotežnu koncentraciju od otprilike 9 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 inducirane promjene 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 na životinjskim modelima pokazao je mješovitu funkciju induktora enzimske oksidaze. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora na životinjskim modelima, povezane su s tim aktivnostima. Smatra se da niti jedan od nalaza iz nekliničkih ispitivanja nema značaja za liječenje bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.

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 čuvanje 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-348905269

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.