

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bikalis 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 laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikalis 50 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovalog raka prostate u kombinaciji s LHRH analogom ili kirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije: jedna tableta (50 mg) jednom dnevno. Liječenje Bikalisom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istodobno s kirurškom kastracijom.

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. Pojačana akumulacija lijeka je moguća 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 testiranje funkcije jetre obzirom na moguće promjene na jetri. Većina mogućih promjena funkcije jetre 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.

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 bikalutamid i LHRH agoniste.

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 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.

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 bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans, 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 bikalutamidom.

S obzirom da deprivacijska androgenska terapija može produljiti QT interval, istodobna primjena bikalutamida 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 bikalutamida i LHRH analoga.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Bikalutamid 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 bikalutamidom 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	Vrlo 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	Vrlo često	Omaglica
	Često	Somnolencija
Srčani poremećaji	Često	Infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) 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 sredoprsja	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 grudi ³
	Često	Erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija Edemi
	Često	Bol u prsištu
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 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 dobivali bikalutamid u otvorenim krakovima studija EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme).

³ Može se smanjiti s istodobnom kastracijom.

⁴ Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada je bikalutamid 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.

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 radnika 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 anti-androgen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se na androgene receptore a da pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Rezultat te inhibicije je regresija tumora prostate.

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

Bikalutamid je racemat, a gotovo sva anti-androgena aktivnost potječe od (R)-enantiomera.

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 bikalutamida 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.

Bikalutamid se veže za proteine plazme u visokom postotku (kao racemat 96%, kao R-bikalutamid 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) - bikalutamida u sjemenu bolesnika koji su dobivali 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.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan anti-androgen i induktor oksidaza mješovitih funkcija u životinja. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukciju tumora na životinjskim modelima, povezane su s tim djelovanjem. Smatra se da ni jedan nalaz iz prekliničkih studija nema značaja u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.

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-103266585

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.09.2010./29.02.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2016.