

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bicadex[®], 50 mg, film tablete

INN: bikalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija uznapređovalog karcinoma prostate, u kombinaciji sa terapijom LHRH-analogom ili hirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući i muškarce starijeg životnog doba

Jedna film tableta od 50mg dnevno.

Terapiju bikalutamidom treba započeti najmanje 3 dana pre uvođenja terapije LHRH-analogom ili u isto vreme sa hirurškom kastracijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega nije potrebno prilagođavanje doza.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji imaju blago oštećenu funkciju jetre nije potrebno prilagođavanje doza.

Kod pacijenata sa umereno do teško oštećenom funkcijom jetre može doći do akumuliranja leka (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba bikalutamida je kontraindikovana kod dece (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Bikalutamid je kontraindikovan kod žena i dece (videti odeljak 4.6).

Bikalutamid je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena terfenadina, astemizola ili cisaprida je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapiju treba započeti pod direktnim nadzorom lekara specijaliste.

Bikalutamid se u velikoj meri metaboliše u jetri. Podaci iz sprovedenih studija ukazuju da eliminacija bikalutamida može biti produžena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, što može dovesti do povećane akumulacije leka u krvi. Zbog toga bikalutamid treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa umereno do teško oštećenom funkcijom jetre.

Potrebno je periodično sprovesti ispitivanja funkcije jetre s obzirom na to da su moguće promene u jetri usled povećane akumulacije leka. Većina mogućih promena funkcije jetre se očekuje u toku prvih 6 meseci od započinjanja terapije ovim lekom.

Tokom upotrebe bikalutamida, retko se javljaju teška oštećenja funkcije jetre i insuficijencija jetre, a zabeleženi su i smrtni ishodi (videti odeljak 4.8.). Ukoliko dođe do teških promena na jetri, terapiju bikalutamidom treba prekinuti.

Smanjenje tolerancije na glukozu je primećeno kod pacijenata koji uzimaju LHRH agoniste. To može da se manifestuje kao dijabetes ili gubitak kontrole glikemije kod onih pacijenata sa već postojećim dijabetesom. Stoga treba pratiti vrednosti glukoze u krvi kod pacijenata koji uzimaju bikalutamid u kombinaciji sa LHRH agonistima.

Bikalutamid je inhibitor enzima citohroma P 450 (CYP) 3A4, pa se savetuje oprez kod pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju lekovi koji se predominantno metabolišu preko CYP 3A4 (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Androgen deprivaciona terapija može produžiti QT interval.

Kod pacijenata s produženim QT intervalom u anamnezi ili kod onih kod kojih postoje faktori rizika za produženje QT intervala i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu produžiti QT interval (vidjeti odeljak 4.5), lekari moraju da procene odnos koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave *Torsade de pointes* pre započinjanja terapije bikalutamidom.

Antiandrogena terapija može izazvati morfološke promene u spermatozoidima. Iako efekat bikalutamida na morfologiju sperme nije procenjen i takve promene nisu prijavljene za pacijente koji su primili bikalutamid, pacijenti i / ili njihovi partneri treba da uzimaju adekvatnu kontracepciju tokom terapije i 130 dana nakon terapije bikalutamidom.

Potencijacija kumarinskih antikoagulantnih efekata prijavljena je kod pacijenata koji su istovremeno primali i terapiju bikalutamidom, što može dovesti do produžavanja protrombinskog vremena (PT) i povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (INR). Neki slučajevi su bili povezani sa rizikom od krvarenja. Preporučuje se redovno praćenje PT / INR-a i prilagođavanje antikoagulantne doze (videti odeljak 4.5 i 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Bicadex sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu primećene farmakodinamske, niti farmakokinetičke interakcije između bikalutamida i LHRH-analoga.

In vitro studije su pokazale da je (R)-enantiomer bikalutamida inhibitor CYP 3A4. Takođe pokazuje i blago inhibitorni efekat na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako kliničke studije u kojima je korišćena acetilsalicilna kiselina kao marker aktivnosti citohroma P450 (CYP) nisu pokazale potencijalne interakcije lekova sa bikalutamidom, površina ispod krive koncentracije

midazolama u plazmi (PIK) se povećava za 80% ako se daje zajedno sa bikalutamidom tokom 28 dana. Za lekove sa uskim terapijskim indeksom ovakvo povećanje može biti od značaja. Zbog toga je istovremena primena terfenadina, astemizola i cisaprida kontraindikovana (videti odeljak 4.3.), a oprez se savetuje kod istovremene primene bikalutamida i ciklosporina i blokatora kalcijumovih kanala. Možda će biti neophodno smanjenje doze ovih lekova, naročito ako postoje dokazi o pojačanom ili neželjenom dejstvu leka. Tokom istovremene primene ciklosporina i bikalutamida, preporučuje se redovno praćenje koncentracije ciklosporina u plazmi i kliničkog stanja pacijenta, naročito na početku ili nakon prekida terapije bikalutamidom.

Savetuje se oprez kada se bikalutamid propisuje pacijentima koji već koriste lekove koji mogu inhibirati oksidaciju lekova, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može dovesti do povećanja koncentracije bikalutamida u plazmi što teoretski može dovesti i do povećanja neželjenih efekata.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans, varfarin, sa njegovih mesta vezivanja za proteine plazme. Postoje izveštaji o povećanom dejstvu varfarina i drugih kumarinskih antikoagulanasa prilikom istovremene primene sa bikalutamidom. Zato se preporučuje da ukoliko se bikalutamid primenjuje kod pacijenata koji istovremeno primaju kumarinske antikoagulanse, PT/INR treba redovno i pažljivo pratiti protrombinsko vreme i razmatrati prilagođavanje antikoagulantne doze (videti odeljak 4.4 i 4.8).

S obzirom na to da androgen deprivaciona terapija može produžiti QT interval, istovremenu upotrebu bikalutamida sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu da indukuju *Torsade de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, disopiramid) ili antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. treba pažljivo proceniti (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija lekova su rađene samo na odraslim osobama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bikalutamid je kontraindikovan kod žena, i ne sme se primenjivati kod trudnica.

Dojenje

Bikalutamid je kontraindikovan za vreme dojenja.

Plodnost

Reverzibilno oštećenje muškog fertiliteta je uočeno u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3). Period subfertiliteta ili infertiliteta treba pretpostaviti kod muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Smatra se da bikalutamid ne utiče na sposobnost upravljanja vozilom ili na rukovanje mašinama. Ipak, treba imati u vidu da povremeno može da se javi pospanost. Pacijenti kod kojih se javi ovaj simptom moraju biti dodatno oprezni prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su podeljena prema učestalosti pojave na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($> 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($\leq 1/10000$), nepoznata (učestalost ne može da se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 1. Učestalost neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma često	anemija
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	preosetljivost, angioedem i

		urtikarija
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	smanjen libido, depresija
Poremećaji nervnog sistema	veoma često	vrtočlavlava
	često	pospanost
Kardiološki poremećaji	često	infarkt miokarda (zabeleženi su slučajevi sa smrtnim ishodom) ⁴ , srčana insuficijencija ⁴
	nepoznato	produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često	naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	povremeno	intersticijalna bolest pluća ⁵ (prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom)
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	abdominalni bol, konstipacija nauzeja
	često	dispepsija flatulencija
Hepatobilijarni poremećaji	često	hepatotoksičnost, žutica, povećane vrednosti transaminaza ¹
	retko	insuficijencija jetre ² (zabeleženi su i slučajevi sa smrtnim ishodom)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	alopecija, hirzutizam/ ponovni rast dlaka, suva koža, pruritus, osip
	retko	reakcija fotosenzitivnosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	veoma često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	veoma često	ginekomastija i osetljivost dojki ³
	često	erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	astenija edem
	često	bol u grudima
Ispitivanja	često	porast telesne mase

1. Funkcionalni poremećaji jetre su veoma retko teški i imaju prolazni karakter, a potpuna normalizacija nastupa u kasnijim fazama lečenja ili nakon prekida terapije.

2. Navedene kao neželjene reakcije nakon procene post-marketingških podataka. Frekvencija je određena na osnovu incidence prijavljenih neželjenih reakcija insuficijencije jetre kod pacijenata koji su primali terapiju bikalutamida u dozi od 150 mg u otvorenim ispitivanjima EPC programa (engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

3. Manja učestalost pri istovremenoj kastraciji.

4. Primećeni u farmako-epidemiološkoj studiji LHRH agonista i antiandrogena korišćenih u terapiji karcinoma prostate. Rizik se povećavao kada je bicalutamid 50 mg korišćen u kombinaciji sa LHRH agonistima, a nije evidentiran porast rizika kada je korišćena monoterapija kod karcinoma prostate.

5. Navedene kao neželjene reakcije nakon procene post-marketingških podataka. Frekvencija je određena na osnovu incidence prijavljenih neželjenih reakcija intersticijalne pneumonije tokom randomizovanog perioda lečenja dozom od 150 mg u EPC studijama.

Povećani PT / INR: Izveštaji o interakciji kumarinskih antikoagulanasa sa bicalutamidom prijavljeni su tokom postmarketingškog praćenja (videti odeljak 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju tokom terapije kod ljudi. Ne postoji specifičan antidot. Terapija u slučaju predoziranja treba da bude simptomatska.

Smatra se da dijaliza ne bi bila efikasna terapijska procedura, s obzirom na to da se bicalutamid u velikom postotku vezuje za proteine plazme, kao i da se kompletno metaboliše u organizmu. Potrebno je često praćenje vitalnih funkcija uz primenu opšte suportivne terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija; antiandrogeni

ATC šifra: L02BB03

Bicalutamid je nesteroidni antiandrogen bez drugih endokrinih aktivnosti. Vezuje se za androgenske receptore bez aktivacije ekspresije gena i tako inhibira androgeni stimulus. Rezultat ove inhibicije je regresija tumora prostate.

Kod nekih pacijenata prekid terapije bicalutamidom može dovesti do sindroma obustave antiandrogena.

Bicalutamid je racemat i njegova antiandrogena aktivnost je uglavnom uslovljena aktivnošću (R)-enantiomera.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bicalutamid se dobro resorbuje nakon oralnog uzimanja. Nema podataka da hrana utiče na bioraspoloživost leka.

Distribucija

Bikalutamid se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (racemat 96%, (R)-bikalutamid > 99%) i značajno se metaboliše oksidacijom i glukuronidacijom. Njegovi metaboliti se približno podjednako eliminišu preko bubrega i žuči.

Biotransformacija

(S)-enantiomer se sistemski eliminiše mnogo brže od (R)-enantiomera, čije je poluvreme eliminacije iz plazme oko 7 dana.

Usled dugog poluvremena eliminacije, nakon dnevne doze bikalutamida postiže se oko 10 puta veća koncentracija (R)-enantiomera u plazmi.

Nakon davanja 50mg bikalutamida dnevno postiže se ravnotežna koncentracija (R)-enantiomera od oko 9 mikrograma/mL. U stanju ravnoteže, aktivni (R)-enantiomer dominira sa 99% u odnosu na druge cirkulišuće enantiomere.

Eliminacija

U kliničkoj studiji, srednja koncentracija R-bikalutamida u spermi pacijenata koji su primili 150 mg bikalutamida bila je 4,9 mikrograma/mL. Količina bikalutamida koja se tokom odnosa potencijalno može preneti na partnera je niska i ekstrapolacijom može da iznosi oko 0,3 mikrograma/mL. To je ispod granice koja izaziva promene na potomstvu kod eksperimentalnih životinja.

Specijalne populacije

Starosno doba, oboljenja bubrega ili blaga do umerena oboljenja jetre ne utiču na farmakokinetičke osobine (R)enantiomera. Pokazano je da je eliminacija (R)-enantiomera usporena kod pacijenata sa teškim oboljenjima jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Bikalutamid je snažan antagonist receptora androgena i induktor mešovite funkcije enzima oksidaze kod životinja. Promene na ciljnim organima kod životinja, uključujući indukciju tumora, su povezane sa ovim aktivnostima. Atrofija semenih tubulula testisa je predviđeni efekat klase antiandrogenih lekova i primećen je kod svih ispitivanih vrsta. Reverzija atrofije testisa se dogodila 4 meseca nakon završetka doziranja u 6-mesečnoj studiji na pacovima (u dozama od oko 1,5 puta humanih terapijskih koncentracija u preporučenoj dozi od 50 mg). Nijedan oporavak nije primećen 24 nedelje nakon završetka doziranja u 12-mesečnoj studiji na pacovima (u dozama od oko 2 puta veće humane koncentracije pri preporučenoj humanoj dozi od 50 mg). Nakon 12 meseci ponovljenog doziranja kod pasa (u dozama od približno 7 puta humanih terapijskih koncentracija u preporučenoj humanoj dozi od 50 mg), učestalost atrofije testis bila je ista kod doziranih i kontrolnih pasa nakon 6 meseci oporavka. U studiji o plodnosti (u dozama od približno 1,5 puta ljudske terapijske koncentracije pri preporučenoj dozi od 50 mg), muški pacovi su povećali vreme za uspešno parenje odmah nakon 11 nedelja doziranja; preokret je primećen nakon 7 nedelja bez doziranja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
povidon K-30;
natrijum-skrobglikolat;
magnezijum-stearat.

Film tablete:

Opadry Y-1-7000 u čiji sastav ulaze:
hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PVDC/Alu ili PVC/Alu, koji sadrži 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek..

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASSWISS D.O.O. BEOGRAD

Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01774-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.05.2008.

Datum poslednje obnove dozvole:
07.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.