

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Bikalutamid PLIVA 50 mg

filmom obložena tableta

bikalutamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikalutamid PLIVA 50 mg: bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom „93“ na jednoj i „220“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje uznapredovalog karcinoma prostate u kombinaciji s analogom LHRH ili s hirurškom kastracijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključivši starije: Jedna tableta(50mg) jedanput na dan.

Liječenje treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istovremeno sa hirurškom kastracijom.

Oštećenje funkcije bubrega : Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati.

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

Djeca: Bikalutamid Pliva 50mg je kontraindikovano za primjenu kod djece.

4.3. Kontraindikacije

- Bikalutamid je kontraindikovano kod žena i djece (vidjeti dio 4.6).
- Preosjetljivost na bikalutamid ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 .
- Kontraindikovana je istovremena primjena bikalutamida s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom(vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Početni tretman mora biti pod nadzorom supervizora ili specijaliste.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci pokazuju da se njegova eliminacija kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre može usporiti i time povećati akumulacija bikalutamida. Zbog toga se bikalutamid mora oprezno primjenjivati kod bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre.

Zbog mogućih promjena na jetri treba povremeno provjeravati jetrenu funkciju. Većina se promjena očekuje tokom prvih 6 mjeseci od početka liječenja.

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 sa bikalutamidom se mora prekinuti.

Kod muškaraca koji koriste LHRH agoniste, uočena je smanjena tolerancija glukoze. Ovo se može manifestovati kao šećerna bolest ili gubitak kontrole glikemije kod bolesnika sa od ranije postojećom šećernom bolešću. Zbog toga je potrebno razmotriti praćenje nivoa glukoze u krvi kod bolesnika koji istovremeno primjenjuju bikalutamid i LHRH agoniste.

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

Terapija za inhibiranje androgena može produžiti QT interval

Kod pacijenata koji u medicinskoj historiji imaju produženje QT intervala ili sa faktorom rizika za isti, kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji mogu produžiti QT interval (vidjeti dio 4.5), ljekar treba procijeniti odnos između rizika i koristi za pacijenta, uključujući mogućnost za Torsade de pointes, prije započinjanja liječenja sa bikalutamidom.

Antiandrogena terapija može izazvati morfološke promjene spermatozoida. Iako efekat bikalutamida na morfologiju spermatozoida nije ocjenjivan i takve promjene nisu prijavljivane kod pacijenata koji su uzimali bikalutamid, pacijenti i/ili njihove partnerke treba da koriste odgovarajuće mjere kontracepcije tokom i 130 dana nakon terapije bikalutamidom.

Kod pacijenata koji su primali kumarin u kombinaciji sa bikalutamidom prijavljena je potencijalna antikoagulantnog efekta kumarina koja može dovesti do produženja protrombinskog vremena (PT) i internacionalnog normalizovanog odnosa (International Normalised Ratio (INR)). Neki slučajevi bili su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja. Preporučuje se praćenje odnosa PT/INR i treba uzeti u obzir prilagođavanje doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka *Lapp* laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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 analoga LHRH.

Istraživanja *in vitro* pokazala su da je R-bikalutamid inhibitor CYP3A4, dok u manjoj mjeri inhibira aktivnost CYP2C9, 2C19 i 2D6.

Premda u kliničkim istraživanjima, u kojima se kao pokazatelj aktivnosti citokroma P450 (CYP) koristio antipirin, nije bilo nikakvih dokaza o mogućoj interakciji bikalutamida s drugim lijekovima, srednja izloženost midazolamu (AUC) povećala se za 80 % nakon 28 dana istovremene primjene s bikalutamidom 50 mg. Takav porast može biti značajan kada je riječ o lijekovima s uskim terapijskim indeksom. Zbog toga, kontraindikovana je istovremena primjena s terfenadinom, astemizolom i cisapridom, a neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni bikalutamida s ciklosporinom i blokatorima kalcijevih kanala. Kod upotrebe ovih lijekova potrebno je prilagođavanje doza, posebno ukoliko ima dokaza o pojačanom dejstvu ili pojavi neželjenih efekata lijeka. Preporučuje se često i redovno praćenje koncentracija u plazmi i kliničkog stanja bolesnika na početku i nakon prestanka liječenja sa bikalutamidom.

Neophodan je oprez pri istovremenoj primjeni s drugim lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju bikalutamida, npr. s cimetidinom i ketokonazolom jer može doći do povećanja koncentracija bikalutamida u plazmi, što pak, može pojačati neželjene reakcije.

Istraživanja *in vitro* pokazala su da bikalutamid može istiskivati kumarinski antikoagulan varfarin s njegovih proteinskih veznih mjesta. Bilo je prijava povećanog efekta varfarina i drugih kumarinskih antikoagulanasa kada su se primjenjivali istovremeno sa bikalutamidom. Iz tog razloga, preporučuje se praćenje PT/INR, a treba razmotriti i podešavanje doze antikoagulansa, ukoliko se bikalutamid primjenjuje kod pacijenata koji su na kumarinskoj antikoagulacionoj terapiji (vidjeti dio 4.4 i 4.8)

Pošto lijekovi za inhibiranje androgena mogu produžiti QT interval, istovremena upotreba bikalutamida s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval ili lijekovi koji mogu izazivati Torsade de pointes kao što su klasa IA (npr kinidin, disopiramid) ili klasa III (npr amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmika, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd treba pažljivo procijeniti (vidjeti dio 4.4).

Djeca

Istraživanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena bikalutamida je kontraindikovana kod žena i ne smije davati trudnicama.-

Dojenje

Primjena bikalutamida je kontraindikovana kod žena koje doje.

Plodnost

U studijama na životinjama primijećeno je reverzibilno smanjenje plodnosti muškaraca (vidjeti dio 5.3). Kod muškaraca treba predvidjeti period smanjene plodnosti ili neplodnosti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije vjerovatno da bi liječenje bikalutamidom moglo uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

U ovom dijelu učestalost neželjenih reakcija definisana je 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 $\leq 1/1000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$); nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti).

Tabela 1. Učestalost neželjenih reakcija

organski sistem	učestalost	neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	vrlo često	anemija
Poremećaji imunološkog sistema	manje često	preosjetljivost , angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	smanjen libido depresija
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	omaglica
	često	somnolencija
Srčani poremećaji	često	infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) ⁴ , zatajenja srca ⁴
	nepoznato	Produženje QT intervala (vidjeti dio 4.4. i 4.5)
Vaskularni poremećaji	često	naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	manje često	intersticijska bolest pluća ⁵ (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	bol u abdomenu konstipacija mučnina
	često	dispepsija flatulencija

Poremećaji jetre i žuči	često	hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹
	rijetko	zatajenje jetre ² (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	alopecija hirzutizam/ponovni rast kose suha koža pruritis osip
	rijetko	reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	vrlo često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	vrlo često	ginekomastija pojačana osjetljivost dojki ³ ,
	često	erektilna disfunkcija
Opšti 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 prirode, te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

² Uvršteno kao neželjena reakcija 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 dobijali bikalutamid u „open - label“ studiji EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme).

³ Može se smanjiti kod popratne kastracije.

⁴ Posmatrano u farmako-epidemiološkim studijama o LHRH agonistima i anti-androgenima koji se koriste u liječenju raka prostate. Pojava rizika se povećavala kada se koristio bikalutamid 50 mg u kombinaciji s LHRH agonistima, ali bez povećanja vidljivog rizika kada se koristio bikalutamid 150 mg kao monoterapija u liječenju raka prostate.

⁵ Prijavljene neželjene reakcije kroz postmarketinška praćenja. Frekvencija je utvrđena iz učestalosti prijavljenih neželjenih reakcija, intersticijske pneumonije, u periodu randomiziranog liječenja sa 150 mg, EPC studija.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema iskustava s predoziranje kod ljudi. Nema specifičnog antidota; Zbog toga liječenje mora biti simptomatsko. Dijaliza nema učinka, jer se bikalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći. Indikovane su opšte potporne mjere, uključivši često praćenje vitalnih znakova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Anti-androgen, L02 B B03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ikakve druge endokrine aktivnosti. Veže se na androgene receptore, a da pritom ne aktivira gensku ekspresiju te zbog toga inhibira androgeni podražaj. Zahvaljujući toj inhibiciji nastupa regresija tumora. Klinički je pri obustavi bikalutamida kod nekih bolesnika moguća pojava antiandrogenskog apstinencijskog sindroma.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bikalutamid se nakon peroralne primjene dobro resorbuje. Nema dokaza da hrana ima značajan uticaj na njegovu bioraspoloživost.

Distribucija

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

Biotransformacija

(S)-enantiomer se u odnosu na (R)-enantiomer brzo izlučuje. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 1 nedjelju.

Pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida, (R)-enantiomer se u odnosu na (S)-enantiomer, deseterostruko više nakuplja u plazmi, zahvaljujući dugom poluvremenu eliminacije.

Pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida u dozi od 50 mg na dan, postigne se ravnotežna koncentracija (R)-enantiomera od oko 9 µg/ml. U stanju ravnoteže udio djelatnog (R)-enantiomera u ukupnom sadržaju enantiomera u cirkulaciji iznosi 99 %.

Eliminacija

U jednoj kliničkoj studiji prosječna koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali bikalutamid 150 mg iznosila je 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskom partneru tokom seksualnoga odnosa je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. To je ispod nivoa koji je potreban za indukovanje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

Posebne skupine

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utiču dob, oštećena funkcija bubrega, ni blago do umjereno oštećena funkcija jetre. Ima podataka da se kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (R)-enantiomer sporije eliminiše iz plazme.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je mješovitu funkciju induktora enzimske oksidaze. Promjene na ciljnim organima, uključujući indukovanje tumora na životinjskim modelima, povezane su sa tim aktivnostima. Atrofija semiferoznih tubula testisa je predviđen klasni efekat anti-androgena i uočena je kod svih posmatranih vrsta. Do oporavka od testikularne atrofije došlo je 4 mjeseca nakon završetka doziranja u šestomjesečnoj studiji na pacovima (pri dozama od približno 1,5 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg). Nije uočen oporavak u 24. nedjelji nakon završetka doziranja u dvanaestomjesečnoj studiji na pacovima (pri dozama od približno 2 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg). Nakon dvanaestomjesečnog ponovljenog doziranja kod pasa (pri dozama od približno 7 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg) incidenca atrofije testisa bila je ista kod liječenih pasa i kontrolne grupe nakon perioda oporavka od 6 mjeseci. U studiji plodnosti (pri dozama od približno 1,5 puta humana terapijska koncentracija pri preporučenim dozama od 50 mg) kod mužjaka pacova bilo je povećano vrijeme do uspješnog parenja odmah nakon 11 nedjelja doziranja, oporavak je uočen nakon 7 nedjelja od prekida doziranja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

<i>Jezgra tablete</i>	<i>Film - ovojnica</i>
Celuloza, mikrokristalna	Hipromeloza (E 464)
Povidon	Polidekstroza
Karmeloza natrij, umrežena	Titan dioksid (E 171)
Natrij laurilsulfat	Makrogol 4000
Laktoza monohidrat	
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni	
Magnezij stearat	

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere opreza čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

(2x14) filmom obloženih tableta u (Al/ PVC/PVdC//Al) blisteru.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nepotrošeni lijek i otpadni materijal moraju se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
Zagreb, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (MJESTO PUŠTANJA LIJEKA U PROMET):

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
Zagreb, Hrvatska

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
18 Eli Hurvitz St., Industrial Zone, Kfar Saba, Izrael

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
4042 Debrecen, Pallagi ut 13,
Mađarska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-10821/20 od 28.10.2021.god.

DATUM REVIZIJE

Oktobar, 2021.