

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bicaprox 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- svaka tableta od 50 mg bikalutamida sadrži 62,7 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bicaprox 50 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle i bikonveksne, promjera 6,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bicaprox 50 mg je indiciran za liječenje uznapredovalog karcinoma prostate kod odraslih u kombinaciji s analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) ili kirurškom kastracijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije bolesnike: jedna tableta (50 mg) jednom dnevno.

Liječenje bikalutamidom treba započeti barem 3 dana prije primjene LHRH analoga ili istodobno s kirurškom kastracijom.

Pedijatrijska populacija:

Bicaprox je kontraindiciran za primjenu u djece.

Oštećenje funkcije bubrega:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre može doći do povećanog nakupljanja lijeka (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta.

Tabletu treba progutati cijelu s tekućinom, neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bicaprox je kontraindiciran za primjenu u žena i djece (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena terfenadina, astemizola ili cisaprida s Bicaproxom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početak liječenja mora biti pod nadzorom liječnika specijaliste.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju na to da izlučivanje lijeka iz organizma može biti usporeno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Iz tog razloga bikalutamid se mora koristiti oprezno u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Potrebno je razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije zbog mogućih jetrenih promjena. Za očekivati je da će se većina promjena pojaviti unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije bikalutamidom.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježene uz primjenu bikalutamida, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8). Ukoliko su jetrene promjene teške, terapija bikalutamidom se mora 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 postojećom šećernom bolešću. Stoga je potrebno razmotriti nadziranje razine glukoze u krvi u bolesnika koji istodobno primjenjuju bikalutamid i LHRH agoniste.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kada 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.

U bolesnika s anamnezom produljenog QT intervala ili čimbenicima rizika za produljenje QT intervala te u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici trebaju temeljito procijeniti omjer

koristi i rizika uključujući i potencijal za *Torsades de pointes* prije primjene lijeka Bicaprox.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije bio ispitan, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su liječeni bikalutamidom, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti odgovarajuća kontraceptivna sredstva tijekom terapije i 130 dana nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina zabilježeno je u bolesnika koji su istodobno liječeni bikalutamidom, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Neki slučajevi bili su povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Treba pažljivo pratiti PV/INR te razmotriti prilagodbu doze antikoagulantnog lijeka (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bicaprox sadrži laktozu.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dokaza o ikakvim farmakodinamičkim ili farmakokinetičkim interakcijama između bikalutamida i LHRH analoga.

In vitro studije pokazale su da je R-enantiomer bikalutamida inhibitor enzima CYP 3A4 s manjim inhibitornim učinkom 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%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kod istodobne primjene bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Za ove lijekove će možda biti potrebno smanjenje doze, posebice u slučaju pojave pojačanog djelovanja ili nuspojave lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Potreban je oprez pri davanju bikalutamida s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su npr. cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin s njegovog veznog mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s bikalutamidom. Zato se preporučuje pažljivo praćenje PV/INR-a u bolesnika koji istodobno primaju takve antikoagulanse te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje androgenskom deprivacijskom terapijom može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti učinak istodobne primjene lijeka Bicaprox i lijekova poznatih po učinku produljenja QT intervala ili onih koji mogu prouzročiti *Torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti odgovarajuća kontraceptivna sredstva tijekom liječenja i do 130 dana nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Trudnoća

Bikalutamid je kontraindiciran u žena i ne smije se primjenjivati u trudnica (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama je zabilježeno reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3). Kod muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje bikalutamidom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao navedenu nuspojavu mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

U ovom poglavlju učestalost nuspojava je klasificirana 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 $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog	Vrlo često	Anemija

sustava		
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Često	Omaglica Somnolencija
Srčani poremećaji	Često Nepoznato	Infarkt miokarda (prijavljeni su smrtni ishodi) ⁴ Zatajenje srca ⁴ 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 (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Često	Bol u abdomenu Konstipacija Mučnina Dispepsija Flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	Često Rijetko	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ¹ Zatajenje jetre ² (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Rijetko	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža Pruritus, osip Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često Često	Ginekomastija i osjetljivost grudi ³ Erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Često	Astenija Edemi Bol u prsištu
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine

¹ Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne 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 ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

³ Mogu biti smanjeni istodobnom kastracijom.

⁴ Zabilježeno u farmakoepidemiološkoj studiji LHRH analoga i antiandrogena korištenih za liječenje raka prostate. Rizik je bio povećan kada je bicalutamid 50 mg korišten u kombinaciji s LHRH analogima. Povećanje rizika nije bilo zabilježeno kada je bicalutamid 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 štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u studijama EPC programa za dozu od 150 mg.

Produženje PV/INR-a: nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bicalutamida (vidjeti dio 4.4. i 4.5).

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 predoziranje u ljudi. Ne postoji specifični antidot. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bicalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; anti-androgeni
ATK oznaka: L02BB03.

Bicalutamid je nesteroidni anti-androgen, bez drugih endokrinih učinaka. Veže se na androgene receptore bez aktivacije ekspresije gena i na taj način inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je ove inhibicije. Klinički, prekid terapije bicalutamidom može rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja“ u nekih bolesnika.

Bicalutamid je racemat s antiandrogenom aktivnošću koja je gotovo isključivo povezana s (R)-enantiomerom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bicalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza klinički značajnog utjecaja hrane na bioraspodjelivost.

Bicalutamid se u velikoj mjeri veže na proteine plazme (racemat 96%, R-enantiomer > 99%). Najvećim dijelom se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom), a njegovi metaboliti se izlučuju putem bubrega i žuči u otprilike jednakim udjelima.

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, u odnosu na (R)-enantiomer, čije poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi otprilike 1 tjedan.

Prilikom svakodnevene primjere bikalutamida, (R)-enantiomer se nakuplja do 10 puta više u plazmi kao posljedica njegovog dugačkog poluvremena života.

Doziranje od 50 mg bikalutamida dnevno rezultirat će koncentracijom R-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže od približno 9 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže, predominantni (R)-enantiomer čini 99% ukupnih enantiomera u cirkulaciji.

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

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su uzimali 150 mg bikalutamida bila je 4,9 µg /ml. Količina bikalutamida koja bi se potencijalno tijekom spolnog odnosa mogla prenijeti partnerici je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. Ta vrijednost je niža od one koja izaziva promjene na potomstvu laboratorijskih životinja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima, povezane su s tim učincima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s karcinomom prostate.

Atrofija sjemenih kanalića testisa je očekivani učinak klase antiandrogena i uočena je u svih ispitanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja, ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

povidone K- 25

natrijev škroboglikolat, vrst A

magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Opadry OY-S-9622 koji sadrži:

hipromelozu 5 CP (E464)
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Altamedics d.o.o.
Vrbani 4
10 110 Zagreb

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

HR-H-369373118

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. siječnja 2011./15. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2020.