

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bicalutanorm 150 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bicalutamidum 150 mg v jedné potahované tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 181 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně vyraženo BCM 150.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bicalutanorm 150 mg, potahované tablety je indikován buď samostatně nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a vysokým rizikem progresse nemoci (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži včetně starších pacientů: dávka je 150 mg jednou denně s jídlem či bez, vždy ve stejnou denní dobu (ráno nebo večer).

Způsob podání

Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.

Bicalutanorm 150 mg, potahované tablety se má užívat nepřetržitě nejméně 2 roky nebo do progresse onemocnění.

Pediatrická populace

Bicalutanorm 150 mg, potahované tablety není indikován u dětí a dospívajících.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. Nejsou zkušenosti s používáním bikalutamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min.).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba upravovat dávkování.

U pacientů se střední až závažnou poruchou funkce jater může dojít ke kumulaci léčiva (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Bikalutamid je kontraindikován u žen a dětí (viz bod 4.6).

Bikalutamid je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Bikalutamid se nesmí současně užívat s terfenadinem, astemizolem anebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu má zahájit onkolog.

Bikalutamid se do velké míry metabolizuje v játrech. Z dostupných údajů je zřejmé, že eliminace bikalutamidu může být pomalejší u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, což může vést ke zvýšené kumulaci léčiva. U pacientů se středním až velmi závažnou poruchou funkce jater je při užití přípravku třeba zvýšená opatrnost.

Z důvodů možných hepatálních změn se doporučuje pravidelné testování jaterních funkcí. Většina takových případů by se měla objevit do 6 měsíců od začátku léčby.

Při léčbě bikalutamidem byla vzácně pozorována závažná porucha funkce jater a jaterní selhání a zaznamenaly se fatální následky (viz bod 4.8). Jestliže jsou změny závažné, je třeba léčbu přípravkem přerušit.

V případě, že dojde k progresi onemocnění spolu s elevací PSA, mělo by se zvážit ukončení terapie bikalutamidem.

Bikalutamid inhibuje cytochrom P450 (CYP 3A4) a je třeba zvýšené opatrnosti při současném podávání léků metabolizovaných především CYP 3A4 (viz bod 4.3 a 4.5).

Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s tolerancí galaktózy, s vrozenou laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí nesmí tento lék užívat.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Bicalutanorm 150 mg by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou

prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že R-enantiomer bicalutamidu působí jako inhibitor CYP 3A4 a má slabší inhibiční účinky na aktivitu CYP 2C9, 2C19 a 2D6.

Ačkoliv klinické studie užívající antipyrin jako marker aktivity cytochromu P450 (CYP) neprokázaly lékovou interakci s bicalutamidem, průměrná expozice midazolamu (AUC) byla po společném podávání s bicalutamidem po dobu 28 dní zvýšená o 80 %. U léků s úzkým terapeutickým rozmezím může být takové zvýšení významné. Proto je kontraindikováno současné podání terfenadinu, astemizolu a cisapridu (viz bod 4.3) a je třeba podávat bicalutamid opatrně v kombinaci s látkami jako je např. cyklosporin nebo blokátory kalciového kanálu. Může být nezbytné snížit dávky těchto látek, zejména jsou-li přítomny známky zvýšeného účinku nebo nežádoucích účinků. V případě cyklosporinu se doporučuje sledovat plasmatické koncentrace a klinický stav při zahájení nebo ukončení léčby bicalutamidem.

Opatrnosti je třeba při podávání bicalutamidu pacientům, kteří užívají léčivé přípravky inhibující oxidační pochody v játrech, např. cimetidin a ketokonazol. To teoreticky může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací bicalutamidu a teoreticky k nárůstu nežádoucích účinků.

Studie *in vitro* ukazují, že bicalutamid může vytěšňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazby na bílkovinu. Po nasazení bicalutamidu pacientům, kteří současně užívají kumarinová antikoagulancia, se proto doporučuje časté a pravidelné sledování protrombinového času.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Bicalutanorm 150 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat Torsade de pointes, jako antiarytmika třídy I A (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Neuplatňuje se, protože tento léčivý přípravek je u žen kontraindikován a v žádném případě nesmí být podán těhotným nebo kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že bicalutamid ovlivňuje řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů. Občas se může objevit ospalost. U pacientů s těmito projevy je nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou rozděleny podle četnosti na:

V tomto bodě jsou četnosti definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$), neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů)

Tabulka 1: frekvence nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Bicalutanorm 150 mg, potahované tablety v monoterapii
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita angioedém a kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Snížené libido, deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, somnolence
Poruchy srdce	Není známo	Prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění ^a (zaznamenaly se fatální následky)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolesti břicha, zácpa, dyspepsie, nadýmání, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Vzácné	Hepatotoxicita, žloutenka, zvýšené hladiny transamináz ^b Jaterní selhání ^c (zaznamenaly se fatální následky)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté Časté Vzácné	Kopřivka Alopecie, hirsutismus, obnovený růst vlasů, suchá kůže ^d , svědění Fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi časté Časté	Gynekomastie, napětí v prsou ^e . Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Časté	Astenie Bolesti na hrudi, otoky
Vyšetření	Časté	Váhový přírůstek

^a Jako očekávaný nežádoucí účinek z přehledu post marketingových dat. Frekvence byla stanovena podle výskytu hlášených nežádoucích příhod u intersticiální pneumonie v ranomizovaných EPC klinických studiích pro dávku 150 mg.

^b Jaterní změny nebývají závažné a často odezněly nebo se zmírnily při pokračování v léčbě, nebo ustaly po jejím přerušení.

^c Jako očekávaný nežádoucí účinek z přehledu post marketingových dat. Frekvence byla stanovena podle výskytu hlášených nežádoucích příhod u selhání jater u pacientů léčených 150 mg bicalutamidu v „open-label arm“ EPC studiích.

^d Vzhledem ke kódovacím konvencím používaných v EPC studiích byly nežádoucí příhody týkající se suché pokožky, kódované COSTART termínem „vyrážka“, proto se nemůže stanovit žádný zvláštní frekvenční znak pro dávku 150 mg bicalutamidu, i když se předpokládá stejná frekvence výskytu jako při dávce 50 mg.

^e U většiny pacientů, kteří užívali bicalutamid 150 mg jako monoterapii, se objevila gynekomastie a/nebo bolest prsů. Tyto příznaky byly ve studiích hodnoceny jako výrazné přibližně u 5 % pacientů. Gynekomastie se nemusí po skončení léčby spontánně upravit, zvláště po dlouhodobé léčbě.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosud nebyl popsán žádný případ předávkování bicalutamidem. Neexistuje žádné specifické antidotum a léčba je symptomatická. Dialýza není účinná, protože bicalutamid se ve velké míře váže na bílkoviny a nevyskytuje se nezměněný v moči. Indikována je obecná podpůrná léčba zahrnující monitorování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonista hormonů a příbuzných látek, antiandrogen.

ATC skupina: L02BB03

Mechanismus účinku

Bicalutamid je nesteroidní antiandrogen, který nemá žádnou další endokrinní aktivitu. Váže se na androgenní receptory, aniž by aktivoval expresi genů, a tím inhibuje androgenní stimulaci. Výsledkem této inhibice je regrese tumorů prostaty. Z klinického hlediska může přerušení léčby bicalutamidem u některých pacientů způsobit manifestaci syndromu z vysazení antiandrogenu (antiandrogen withdrawal syndrome).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bicalutamid 150 mg byl studován jako přípravek k léčbě pacientů s lokalizovaným (T1-T2, N0 nebo NX, M0) nebo lokálně pokročilým (T3-T4, jakékoliv N, M0; T1-T2, N+, M0) nemetastatickým nádorem prostaty v kombinované analýze tří placebem kontrolovaných,

dvojitě zaslepených studií, provedených celkem na 8113 pacientech, kdy byl bikalutamid podáván jako okamžitá hormonální léčba nebo jako adjuvantní léčba k radikální prostatektomii nebo radioterapii (především ozařování vnějším svazkem). Při další době sledování s mediánem 7,4 roku došlo u 27,4 % resp. 30,7 % pacientů léčených bikalutamidem resp. placebem k objektivní progresi onemocnění.

Snížení rizika objektivní progresie onemocnění bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů, nejpatrnější však bylo u pacientů s nejvyšším rizikem progresie onemocnění. Proto se mohou lékaři rozhodnout, že optimální léčebná strategie pro pacienta s nízkým rizikem progresie onemocnění, především při adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii, může spočívat v odložení hormonální terapie, dokud se neobjeví známky progresie choroby.

Při délce sledování s mediánem 7,4 roku nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití s mortalitou 22,9 % (HR = 0,99; 95 % interval spolehlivosti 0,91 až 1,09). Nicméně při analýze podskupin byly zjevné některé trendy.

Data vztahující se k přežití bez progresie a data vztahující se k celkovému přežití u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním jsou souhrnně uvedena v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1: Přežití bez progresie u lokálně pokročilého onemocnění podle podskupin léčby

Analyzovaná populace	Příhody (%) u pacientů užívajících bikalutamid	Příhody (%) u pacientů užívajících placebo	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem (watchful waiting)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 až 0,73)
Radioterapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 až 0,78)
Radikální prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 až 0,91)

Tabulka 2: Celková míra přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle podskupin členěných dle léčby

Analyzovaná populace	Úmrtí (%) u pacientů léčených přípravkem bikalutamid	Úmrtí (%) u pacientů léčených placebem	Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Vyčkávání pod dohledem (watchful waiting)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 až 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 až 0,95)
Radikální prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 až 1,39)

U pacientů s lokalizovaným onemocněním, jimž byl podáván pouze bicalutamid, nebyl signifikantní rozdíl v přežití bez progresu onemocnění. U těchto pacientů byl patrný trend k nižší míře přežití ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (HR = 1,16; 95 % interval spolehlivosti 0,99 až 1,37). Vzhledem k tomu není poměr riziko-benefit pro používání bicalutamidu 150 mg u této skupiny pacientů považován za příznivý.

Účinnost bicalutamidu 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty bez metastáz, u nichž byla primárně indikována hormonální terapie byla hodnocena samostatně a to meta-analýzou dvou studií na 480 dosud neléčených pacientech s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě nebyl statisticky významný rozdíl v přežití (HR=1,05 (CI=0,81-1,36), p=0,669) ani v délce doby do progresu (HR=1,20 (CI 0,96-1,51), p=0,107) mezi skupinou léčenou bicalutamidem 150 mg a skupinou léčenou kastrací. Byl pozorován obecný trend ve prospěch bicalutamidu 150 mg oproti kastraci, s ohledem na kvalitu života, se statisticky významně vyšší sexuální apetencí (p=0,029) a tělesnou zdatností (p=0,046) u těch podskupin, kde byla tato data k dispozici.

Kombinovaná analýza 2 klinických studií s 805 dosud neléčenými pacienty s metastatickým (M1) karcinomem prostaty s očekávanou 43% mortalitou prokázala, že léčba bicalutamidem 150 je méně účinná než kastrace, pokud jde o dobu přežívání (HR = 1,30 [interval spolehlivosti 1,04 – 1,65]), přičemž tento odhadovaný rozdíl činí 42 dnů při střední době přežití 2 roky.

Bicalutamid je racemát a antiandrogenní aktivitu má téměř výhradně R-enantiomer.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bicalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebylo prokázáno, že by jeho biologickou dostupnost jakkoli klinicky významně ovlivňovala potrava.

S-enantiomer je rychle vylučován ve srovnání s R-enantiomerem, jehož plazmatický eliminační poločas činí asi jeden týden.

Distribuce

Při dlouhodobém podávání bicalutamidu je koncentrace R-enantiomeru v plazmě přibližně desetinásobná ve srovnání s hladinami S-enantiomeru, což je způsobeno delším eliminačním poločasem.

Při denní dávce 150 mg bicalutamidu dosahují rovnovážné plazmatické koncentrace R-enantiomeru přibližně 22 µg/ml. Při rovnovážném stavu je v plasmě z 99 % přítomen R-racemát, který má dominantní podíl na terapeutickém efektu.

Biotransformace a eliminace

Farmakokinetika R-enantiomeru není ovlivňována věkem, poruchou funkce ledvin ani mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že u pacientů s těžkým poškozením jater je R-enantiomer eliminován z plazmy pomaleji.

Bicalutamid se váže na bílkoviny (racemát z 96 %, R-enantiomer z více než 99,6 %) a je do značné míry metabolizován (oxidací a glukuronidací). Jeho metabolity jsou přibližně stejným dílem vylučovány ledvinami a žlučí.

V klinické studii byla v semeni mužů, kteří užívali bicalutamid 150 mg nalezena průměrná

koncentrace R-enantiomeru 4,9 µg/ml. Množství bikalutamidu, které se může přenést sexuálním stykem na ženu, je malé a pohybuje se okolo 0,3 µg/kg. Toto množství je nižší než dávka nutná pro navození změn u potomků laboratorních zvířat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid je čistý a silný antagonist androgenních receptorů u experimentálních zvířat i lidí. Hlavní sekundární farmakologický účinek je indukce CYP 450 dependentních oxidáz se smíšenou funkcí v játrech. Enzymová indukce nebyla u člověka pozorována.

Změny cílových orgánů (včetně indukce neoplazie Leydigových buněk, jater, štítné žlázy) jsou v jasné souvislosti s primárním a sekundárním farmakologickým účinkem bikalutamidu. Předpokládá se, že nežádoucí účinky pozorované ve studiích na zvířatech nejsou relevantní pro léčbu pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Atrofie seminálních tubulů je předpokládaným důsledkem působení antiandrogenů a byla pozorována u všech sledovaných druhů. Ve studii toxicity u krys došlo k vymizení testikulární atrofie 24 týdnů po 12 měsíčním podávání, ačkoliv v reprodukčních studiích byla funkční úprava pozorována již 7 týdnů po 11 týdenním podávání. Období snížené fertility nebo infertility lze předpokládat i u lidí.

Studie genotoxicity neprokázaly mutagenní potenciál bikalutamidu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: monohydrát laktosy, povidon (K-29/32), krosopovidon (typ A), natrium-laurylsulfát, magnesium-stearát,

Obal tablety: monohydrát laktosy, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr v papírové krabičce.

Balení obsahuje: 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 140, 200 nebo 280 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh
Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/644/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.8.2010

Prodloužení registrace: 31.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.8.2015