

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bicalutanorm 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje bicalutamidum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje monohydrát laktózy 181 mg.

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 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: dávkování je jedna 150mg tableta jednou denně perorálně.

Bicalutanorm se má užívat nepřetržitě nejméně 2 roky nebo do progresse onemocnění.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bicalutanorm je kontraindikován u dětí (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažnou 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 nesmí být podáván pacientům, kteří vykazují hypersenzitivní reakci 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 bikalutamidem.

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 bikalutamidem 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 body 4.3 a 4.5).

Ve vzácných případech byly u pacientů užívajících bikalutamid hlášeny fotosenzitivní reakce. Pacienti mají být upozorněni, aby se vyvarovali přímé expozici nadměrnému slunečnímu záření nebo UV záření, pokud užívají bikalutamid, a může se zvážit použití opalovacích krémů. V případech, kdy je fotosenzitivní reakce perzistentnější a/nebo závažnější, má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

Přípravek Bicalutanorm obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Bicalutanorm 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).

Antiandrogenní léčba může způsobit morfologické změny spermií. Přestože účinek bikalutamidu na morfologii spermií nebyl hodnocen a u pacientů, kterým byl bikalutamid podáván, nebyly hlášeny žádné takové změny, pacienti a/nebo jejich partnerky mají během léčby bikalutamidem a po dobu 130 dnů po ukončení léčby používat adekvátní antikoncepci.

Potenciace kumarinových antikoagulačních účinků byla hlášena u pacientů, kteří současně podstupovali léčbu bikalutamidem, což může vést ke zvýšení protrombinového času (PT) a mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé případy byly spojeny s rizikem krvácení. Je doporučeno pečlivé sledování PT/INR a má být zvážena úprava dávky antikoagulancií (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Bicalutanorm obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že R-enantiomer bikalutamidu 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 bikalutamidem, průměrná expozice midazolamu (AUC) byla po společném podávání s bikalutamidem 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 bikalutamid 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 plazmatické koncentrace a klinický stav při zahájení nebo ukončení léčby bikalutamidem.

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

Studie *in vitro* ukazují, že bikalutamid může vytěsňovat kumarinové antikoagulans warfarin z jeho vazby na bílkovinu. Byl hlášen zvýšený účinek warfarinu a dalších kumarinových antikoagulancií při současném podávání s bikalutamidem. Po nasazení bikalutamidu pacientům, kteří současně užívají kumarinová antikoagulancia, se proto doporučuje pečlivé sledování hodnot PT/INR a zvážení úpravy dávky antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba bikalutamidem 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.).

Pediatriká populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bikalutamid je kontraindikován u žen a nesmí být podáván těhotným ženám.

Kojení

Podávání bikalutamidu je během kojení kontraindikováno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reverzibilní porucha samčí fertility (viz bod 5.3). Období subfertility nebo infertility se má předpokládat i u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že bikalutamid 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 ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$), neznámé (nelze odhadnout z dostupných údajů)

Tabulka 1: frekvence nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Bikalutamid 150 mg 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
Srdeční poruchy	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 aminotransferáz ^b Jaterní selhání ^c (zaznamenaly se fatální následky)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	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	Astenie
	Časté	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 přerušování.

^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.

Zvýšené hodnoty PT/INR: V rámci sledování po uvedení na trh byl hlášen výskyt interakcí kumarinových antikoagulancií s bicalutamidem (viz body 4.4 a 4.5).

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

Bikalutamid 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 bikalutamidem u některých pacientů způsobit manifestaci syndromu z vysazení antiandrogenů (antiandrogen withdrawal syndrome).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bikalutamid 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 9,7 roku došlo u 36,6 % resp. 38,17 % pacientů léčených bikalutamidem resp. placebem k objektivní progresi onemocnění.

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

Při délce sledování s mediánem 9,7 roku nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití s mortalitou 31,4 % (HR = 1,01; 95% CI 0,94 až 1,09). Nicméně při analýze podskupin byly zjevné některé trendy.

Údaje vztahující se k přežití bez progresi onemocnění a k celkovému přežití na základě Kaplan-Meierových odhadů u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním jsou souhrnně uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 2: Přežití bez progresi onemocnění u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) za 3 roky	Příhody (%) za 5 let	Příhody (%) za 7 let	Příhody (%) za 10 let
Pečlivé sledování (watchful waiting) (n=657)	bikalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Radioterapie (n=305)	bikalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikální prostatektomie (n=1719)	bikalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabulka 3: Celková míra přežití u lokálně pokročilého onemocnění podle terapeutických podskupin

Analyzovaná populace	Léčebná skupina	Příhody (%) za 3 roky	Příhody (%) za 5 let	Příhody (%) za 7 let	Příhody (%) za 10 let
Pečlivé sledování (watchful waiting)	bikalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Radioterapie	bikalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikální prostatektomie	bikalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

U pacientů s lokalizovaným onemocněním užívajících samotný bikalutamid v dávce 150 mg nebyl žádný významný rozdíl v přežití bez progresu onemocnění. U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří dostávali bikalutamid v dávce 150 mg jako adjuvantní léčbu, nedošlo k významnému rozdílu v celkovém přežití po radioterapii (HR = 0,98, 95% CI 0,80 až 1,20) nebo radikální prostatektomii (HR = 1,03; 95% CI 0,85 až 1,25). U pacientů s lokalizovaným onemocněním, kteří by jinak byli léčeni pečlivým sledováním, byl zaznamenán trend směrem k nižšímu přežití ve srovnání s pacienty léčenými placebem (HR = 1,15, 95% CI 1,00 až 1,32). Vzhledem k tomu se profil přínosu a rizika pro použití bikalutamidu v dávce 150 mg nepovažuje u pacientů s lokalizovaným onemocněním za příznivý.

V samostatném programu byla prokázána účinnost bikalutamidu v dávce 150 mg v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nemetastatickým karcinomem prostaty, u nichž byla indikována okamžitá kastrace, v rámci kombinované analýzy dvou studií se 480 dříve neléčenými pacienty s nemetastatickým (M0) karcinomem prostaty. Při 56% mortalitě a době sledování 6,3 roku (medián) nebyl mezi bikalutamidem v dávce 150 mg a kastrací žádný významný rozdíl v přežití (poměr rizika = 1,05 [CI 0,81 až 1,36]); nicméně ekvivalence těchto dvou léčebných postupů nemohla být statisticky uzavřena.

V kombinované analýze 2 klinických studií, které zahrnovaly 805 dříve neléčených pacientů s metastatickým (M1) onemocněním při 43% mortalitě bylo prokázáno, že bikalutamid v dávce 150 mg je méně účinný než kastrace, pokud jde o dobu přežívání (HR = 1,30 [CI 1,04 až 1,65]), s numerickým rozdílem v odhadovaném času do úmrtí 42 dnů (6 týdnů) při střední době přežití 2 roky.

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

Pediatriká populace

U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie (viz body 4.3 a 4.6).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bikalutamid se po perorálním podání dobře vstřebává. Nebylo prokázáno, že by jeho

biologickou dostupnost jakkoli klinicky významně ovlivňovala potrava.

Distribuce

Bikalutamid se ve velké míře váže na bílkoviny (racemát z 96 %, R-enantiomer z více než 99 %) a je rozsáhle metabolizován (oxidací a glukuronidací). Jeho metabolity jsou přibližně stejným dílem vylučovány ledvinami a žlučí.

Biotransformace

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

Při každodenním podávání bikalutamidu v dávce 150 mg se R-enantiomer přibližně 10násobně akumuluje v plazmě v důsledku svého dlouhého poločasu eliminace.

Při každodenním podávání 150 mg bikalutamidu je pozorována plazmatická koncentrace R-enantiomeru v rovnovážném stavu přibližně 22 µg/ml. Z celkového množství cirkulujících enantiomerů v rovnovážném stavu představuje 99 % převážně aktivní (R)-enantiomer.

Eliminace

V klinické studii byla v semeni mužů, kteří užívali bikalutamid 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika R-enantiomeru není ovlivněna věkem, poruchou funkce ledvin, ani mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater. Bylo prokázáno, že R-enantiomer je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater eliminován z plazmy pomaleji.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bikalutamid je silný antiandrogen a induktor enzymu oxidázy se smíšenou funkcí u zvířat. S těmito účinky souvisejí změny cílových orgánů u zvířat, včetně indukce nádorů (Leydigovy buňky, štítná žláza, játra). Indukce enzymu nebyla u člověka pozorována. Předpokládaným účinkem třídy antiandrogenů je atrofie semenotvorných kanálků varlat, která byla pozorována u všech zkoumaných druhů. K úplnému zotavení testikulární atrofie došlo 4 měsíce po ukončení podávání v 6měsíční studii u potkanů (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 24 týdnech po ukončení podávání v 12měsíční studii u potkanů nebylo pozorováno žádné zotavení (při dávkách rovnajících se přibližně 0,9násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg). Po 12 měsících opakovaného podávání u psů (při dávkách přibližně 3krát vyšších než terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) byl výskyt testikulární atrofie po 6měsíčním období rekonvalescence u psů s dávkou a u kontrolních psů stejný. Ve studii fertility (při dávkách rovnajících se přibližně 0,6násobku terapeutické koncentrace u člověka při doporučené dávce 150 mg) vykazovali samci potkanů bezprostředně po 11 týdnech dávkování prodlouženou dobu potřebnou k úspěšnému páření, přičemž obrat byl pozorován po 7 týdnech bez dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: monohydrát laktózy, povidon (K-29/32), krosповidon (typ A), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát,

Potahová vrstva tablety: monohydrát laktózy, hypromelosa, oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

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
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/644/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.8.2010

Datum posledního prodloužení registrace: 31.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 8. 2021